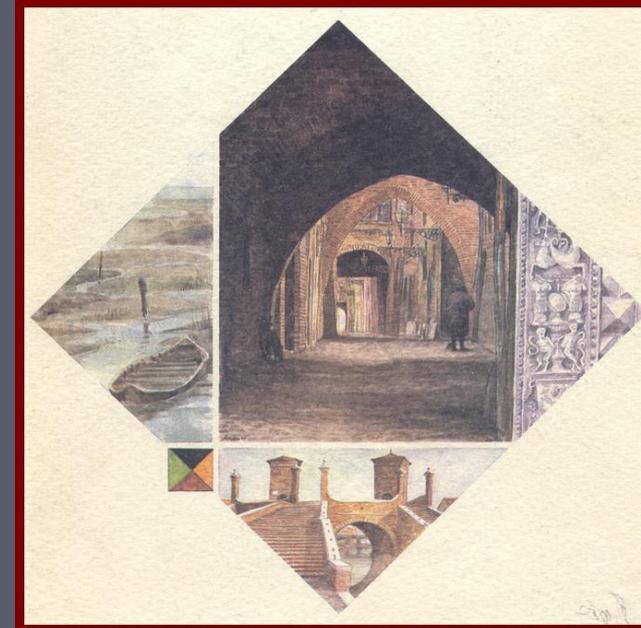


Miastenia e Sindromi Miasteniformi

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



Prima parte



MIASTENIA E SINDROMI MIASTENIFORMI

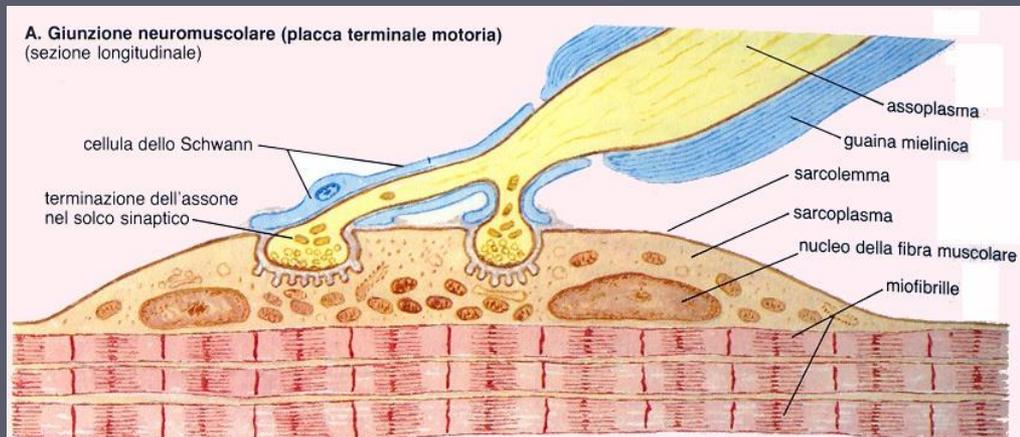
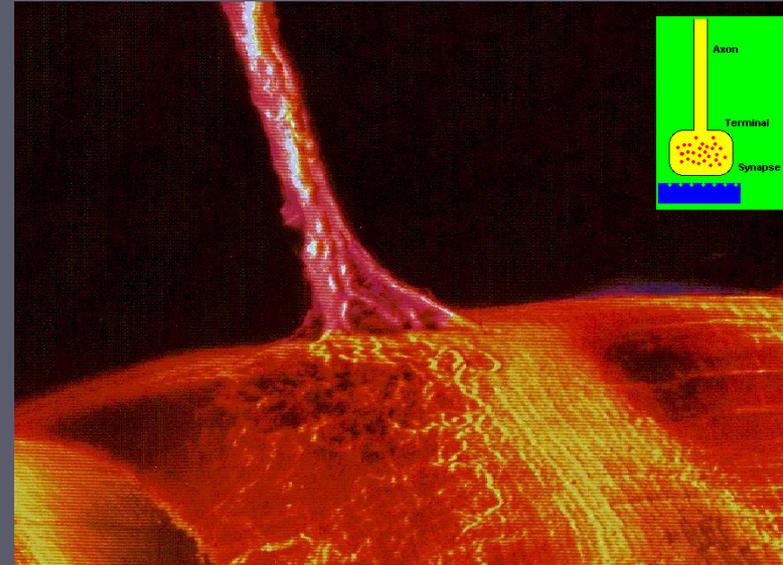
GRUPPO DI FORME
MORBOSE
CARATTERIZZATE DA
SINTOMATOLOGIA
DEFICITARIA MOTORIA
CAUSATA DA UN
DISTURBO DELLA
TRASMISSIONE
NEUROMUSCOLARE,
A VARI LIVELLI CON
CARATTERISTICHE
FISIOPATOLOGICHE
DIVERSE



- *Genetiche*
- *Acquisite*

la GIUNZIONE NEUROMUSCOLARE

Struttura altamente complessa, che si avvale della dismissione di **Acetilcolina** dal terminale nervoso. Questo neurotrasmettitore arrivando ai recettori che si trovano sul muscolo rende possibile la formazione del potenziale d'azione muscolare. Ciò consente l'apertura di canali, che permettono il passaggio di ioni calcio e sodio, che determinano a loro volta i cambiamenti molecolari che provocano la contrazione.



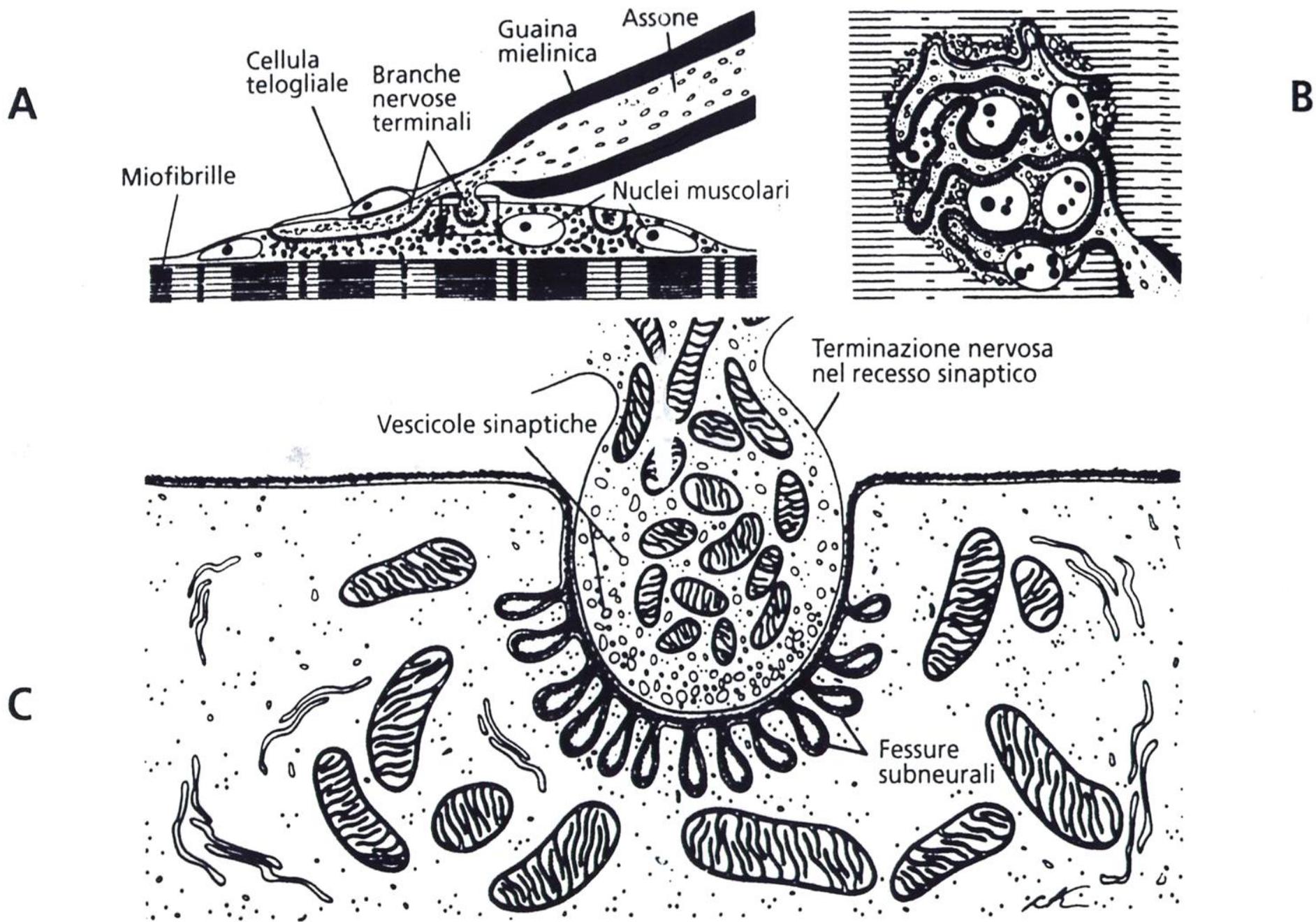


Fig. 17-3. Giunzione neuromuscolare. A, Sezione longitudinale attraverso la placca terminale. B, Vista dall'alto di A. C

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

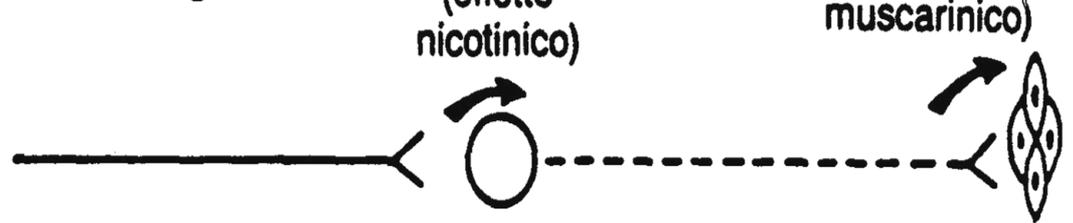
concentrazioni di nicotina.

SIMPATICO

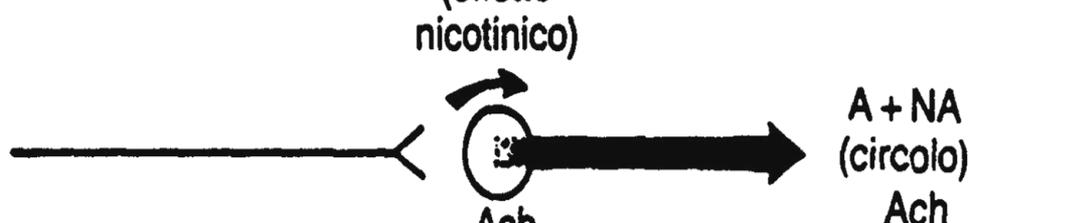
A. Noradrenergico



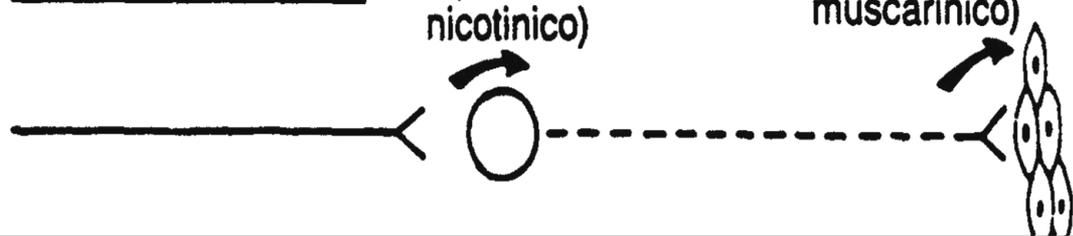
B. Colinergico



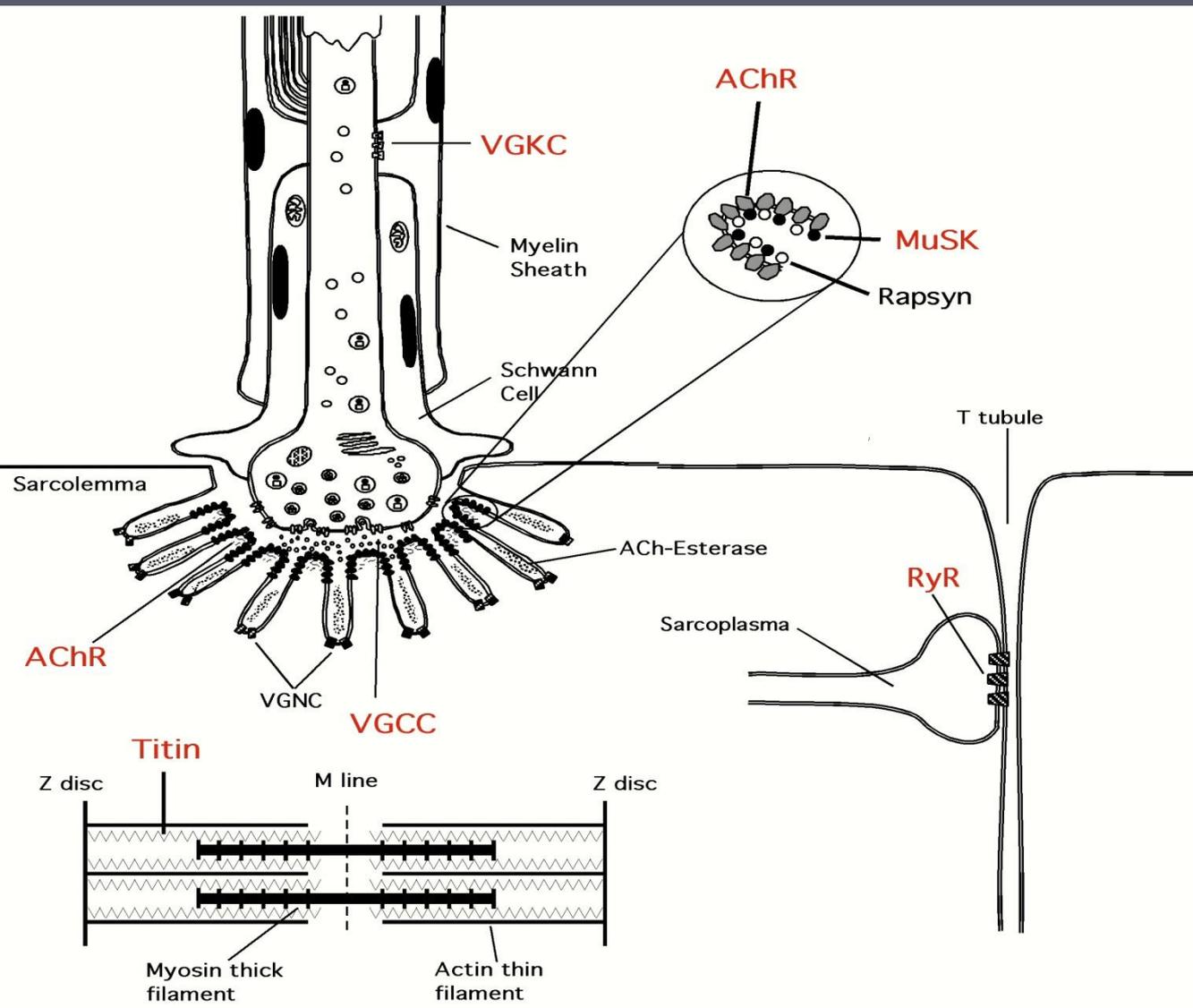
C. Surrene



D. PARASIMPATICO



Patologie acquisite della giunzione neuromuscolare



AChR

MG

VGCC

LEMS

VGKC

NM

La giunzione neuromuscolare

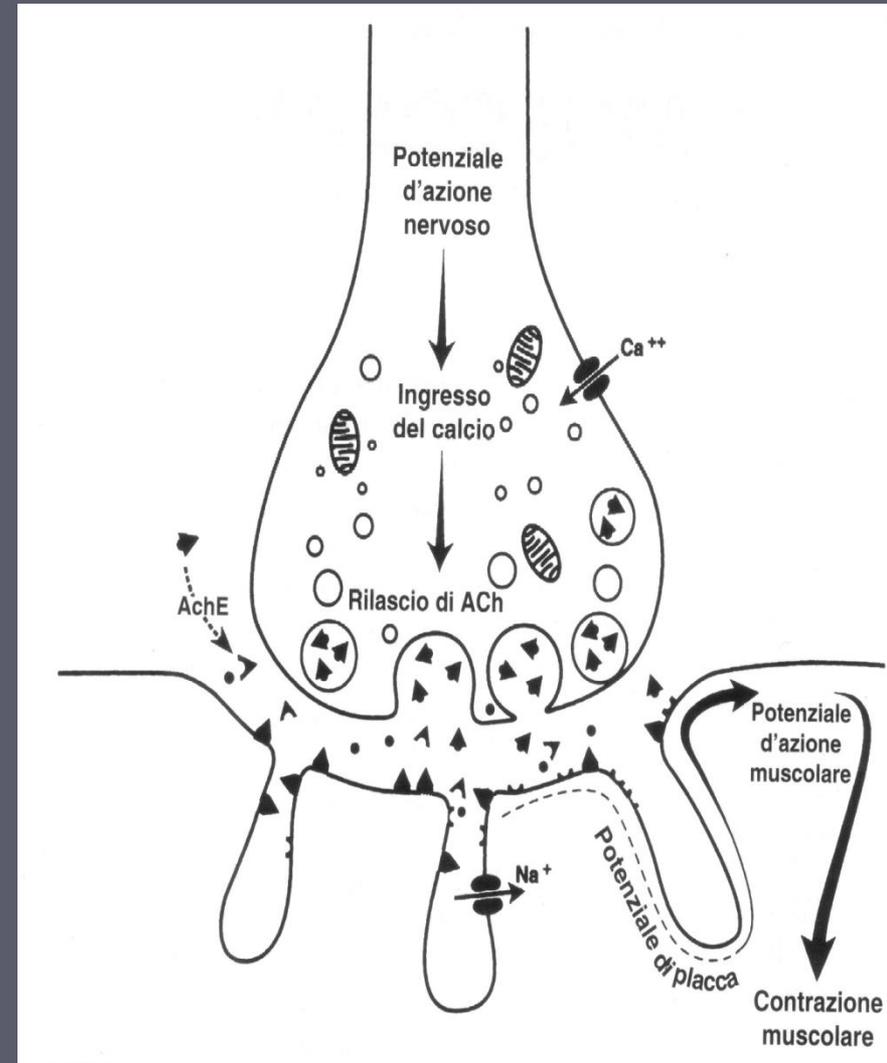
Diagramma della giunzione neuromuscolare

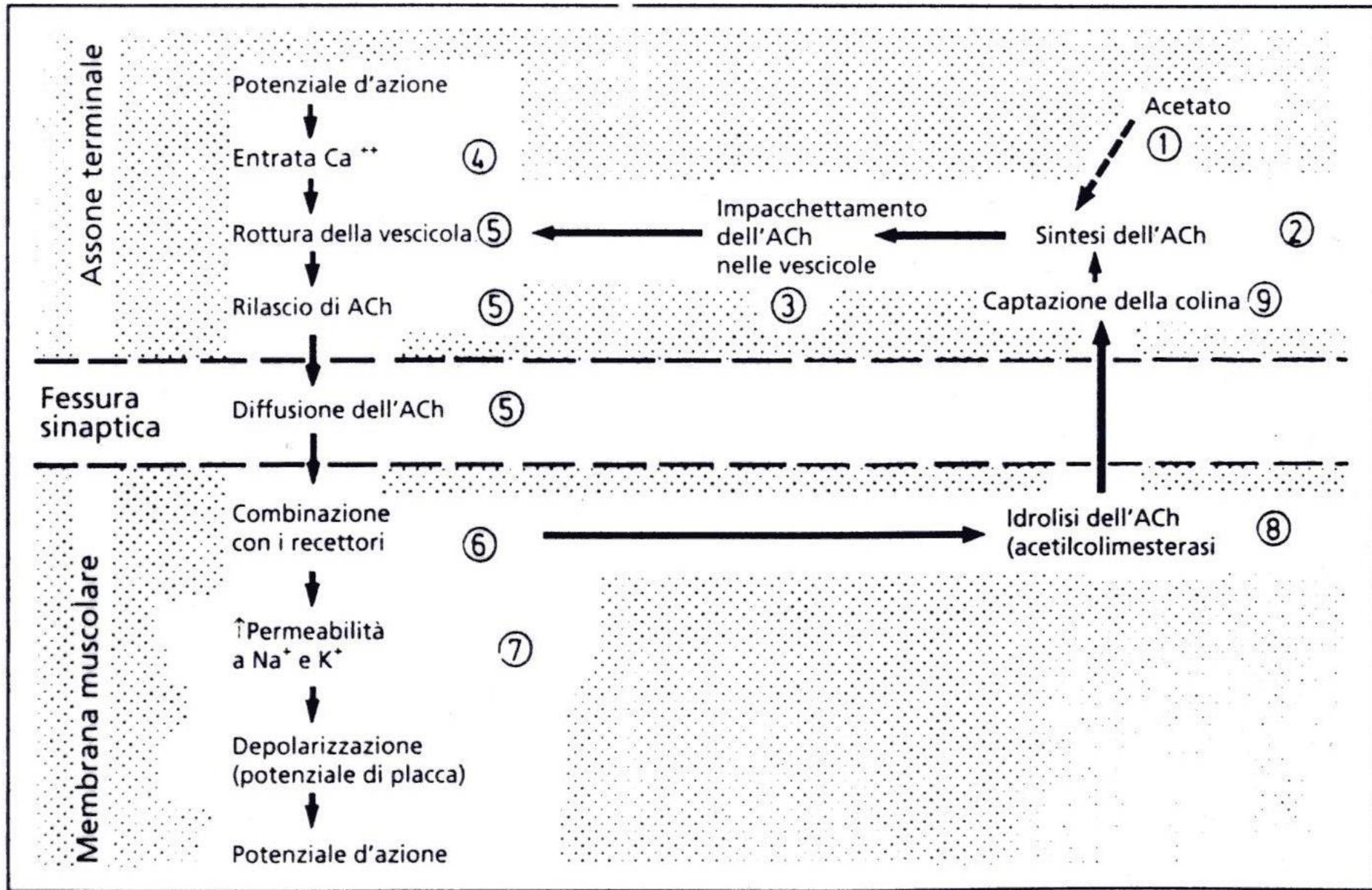
Un potenziale d'azione nervoso arriva alla terminazione del n. motore e depolarizza la membrana. L'ingresso del Ca^{++} nell'assone porta alla fusione delle vescicole di ACh con la membrana pre-sinaptica.

Le molecole ACh diffondono attraverso lo spazio sinaptico, si legano ai recettori postsinaptici sulla membrana muscolare, generano un potenziale di placca localizzato.

Se EPP raggiunge la soglia, aumento della conduttanza per il Na^+ e comparsa di un PA muscolare.

Diffusione dell'ACh, interruzione della trasmissione per rapido metabolismo di ACh da parte dell'AChE.





Trasmissione neuromuscolare. (Riproduzione autorizzata da McComas AJ: *Neuromuscular function and* 1977, Butterworth.)

MIASTENIA E SINDROMI MIASTENIFORMI

-MIASTENIA GRAVIS

-SINDROME MIASTENICO-MIOPATICA DI
LAMBERT-EATON

-S. MIASTENICHE CONGENITE

-S. MIASTENIFORMI SINTOMATICHE
(farmacologiche, tossiche, da insetticidi,
etc....)

Acquired neuromuscular junction disorders

Autoimmune channelopathies

- ❖ Myasthenia gravis (MG)
- ❖ Childhood MG
- ❖ Drug-induced MG
- ❖ Neonatal: transient MG
- ❖ Lambert-Eaton myasthenic syndrome
- ❖ *Neuromyotonia*

Toxic

- ❖ Botulism
- ❖ Snake venom toxins

Congenital and familial NMJ disorders

- ❖ **Pre-synaptic defects**
- ❖ **Synaptic basal lamina defects**
- ❖ **Post-synaptic defects**

AChR disorders

Other (MuSK, Plectin, Rapsyn)

CASI FAMILIARI e Rarissime Forme Congenite

- ▶ Il malfunzionamento della giunzione neuromuscolare deriva da:
 - ▶ alterazioni strutturali o biochimiche del recettore colinergico o
 - ▶ dei canali ionici pre – o post-sinaptici.
- ▶ Ma sono forme molto rare o forme del tutto eccezionali.
- ▶ Oppure una sottostima perché poco note e non gravissime?

Miastenia gravis

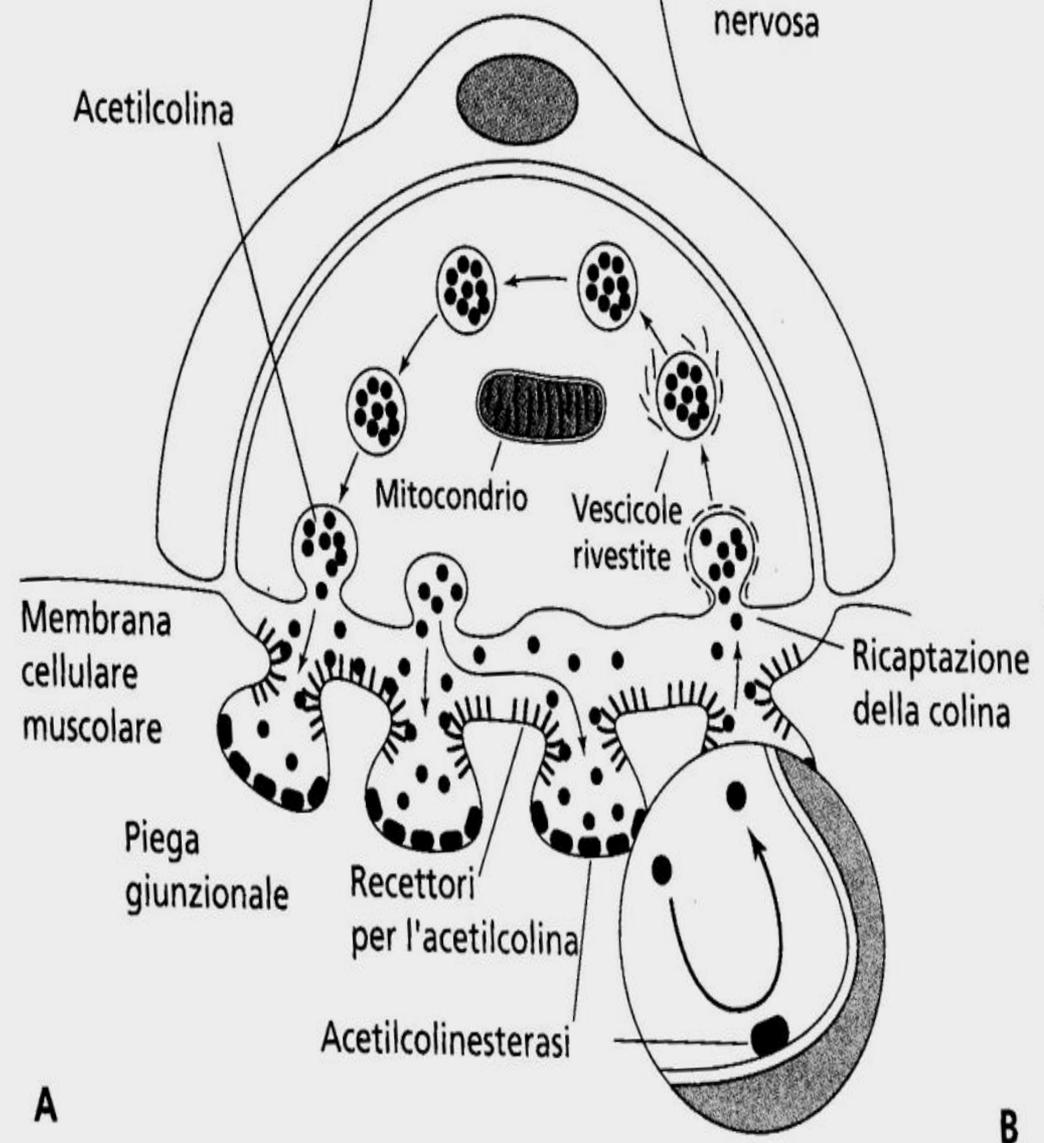
DEFINIZIONE

► Miastenia gravis: malattia cronica autoimmune della trasmissione neuromuscolare. affaticamento patologico dei muscoli striati scheletrici accentuato dallo sforzo, con tendenza al recupero dopo un periodo di riposo.

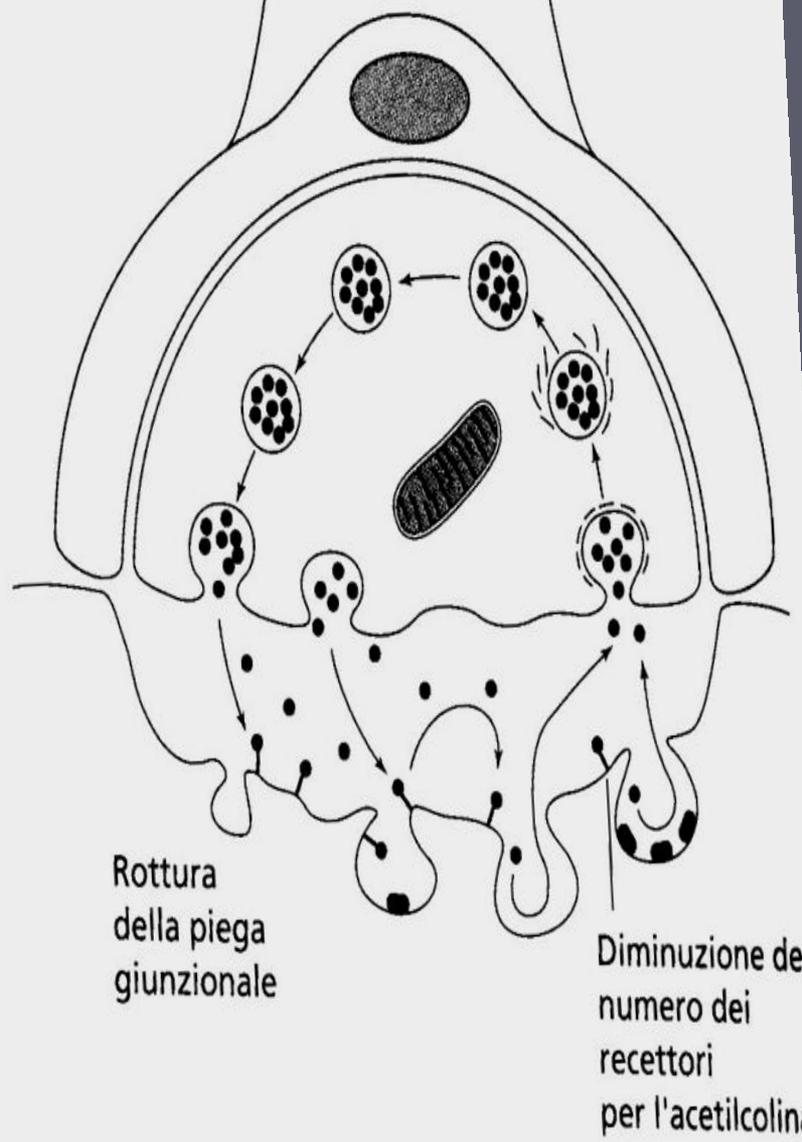
- Abnorme affaticabilità muscolare dopo ripetuta o continua attivazione, tendenza al recupero con il riposo. L'ipostenia può divenire permanente
- Quadro legato a inattivazione e distruzione dei recettori colinergici nicotinici postsinaptici da parte di specifici autoanticorpi (IgG)

Terminazione
nervosa

Acetilcolina



A



B

Figura 13-24 Placca motrice

MIASTENIA GRAVIS

- ▶ è una malattia autoimmune:
 - EZIOLOGIA: produzione anticorpi contro i recettori nicotinici per l'Ach della placca motrice, che ne vengono distrutti
 - PATOGENESI: questo provoca un difetto della trasmissione del segnale: quando Ach arriva in fessura sinaptica non trova sufficienti recettori per una depolarizzazione efficace → il potenziale post-sinaptico difficilmente raggiunge la soglia per la genesi di un potenziale d'azione muscolare.
 - TERAPIA: un farmaco che mantiene la Ach per maggior tempo evitandone la degradazione: sono bloccanti dell'acetilcolinesterasi: ANTICOLINESTERASICI.

MYASTHENIA GRAVIS

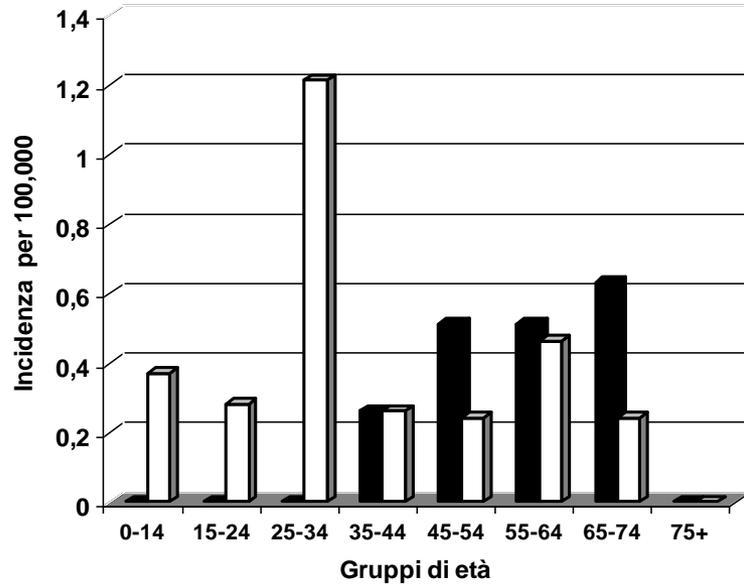
EPIDEMIOLOGIA

PREVALENZA

105,3 casi per 1.000.000 (1987)

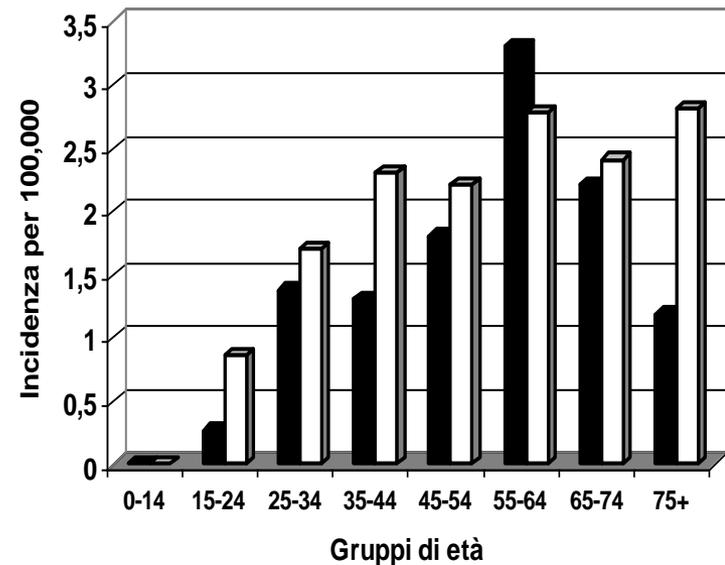
- ▶ Incidenza annuale: circa 10 per 10⁶
- ▶ Può iniziare a qualsiasi età, ma l'età media è inferiore nel sesso femminile che in quello maschile

PROVINCIA DI FERRARA



Incidenza sesso ed età specifica della MG associata a timoma (sesso femminile = colonne bianche)

Incidenza sesso ed età specifica della MG non associata a timoma (sesso femminile = colonne bianche)



MIASTENIA GRAVIS: CLINICA

- fenomeno miastenico: disordine di moto periferica che si aggrava con esercizio e si attenua con riposo: il paziente è estremamente affaticabile
- disturbi si aggravano durante l'arco della giornata, diventano marcati alla sera.
- caratteristico il coinvolgimento dei muscoli oculomotori:
 - ▶ elevatore della palpebra → ptosi
 - ▶ muscolatura oculare estrinseca → diplopia
 - ▶ Muscoli masticatori occlusori → mascella cadente
- anche muscoli bulbari, con disartria, disfagia, disfonia
- miastenia generalizzata: forma grave
- dispnea → insufficienza respiratoria
(crisi miastenica → dare farmaco)
- se eccesso di farmaco → **crisi colinergica sospendere farmaco**, con iperattività vagale → bradicardia, sudorazione, miosi, aumento salivazione, oltre alla dispnea.



MIASTENIA GRAVIS

- ▶ Esordio graduale o legato a fattori scatenanti (infezioni, stress, traumi, interventi chirurgici, gravidanza puerperio)
- ▶ Distribuzione topografica caratteristica
- ▶ Fluttuazione dei segni/sintomi (nell'arco della giornata, da un giorno all'altro)
- ▶ ***DECORSO CLINICO***
- ▶ AMPIA VARIABILITA' (rapida diffusione, remissioni, ricadute)
- ▶ SITUAZIONE PIU' INCERTA NEI PRIMI 5 ANNI
- ▶ FORME OCULARI (dopo due anni)
- ▶ In genere più grave nei casi con timoma

MIASTENIA GRAVIS

- ▶ Disordini oculoestrinseci
- ▶ Disordini articolatori
- ▶ Disordini fonatori
- ▶ Disordini masticatori
- ▶ Facies caratteristica
- ▶ Disordini segmentari
- ▶ Disordini respiratori



ptosi palpebrale MIASTENIA GRAVIS



Fig. 3.27 Myasthenia gravis: facial appearance before (left) and after (right) injection of edrophonium.

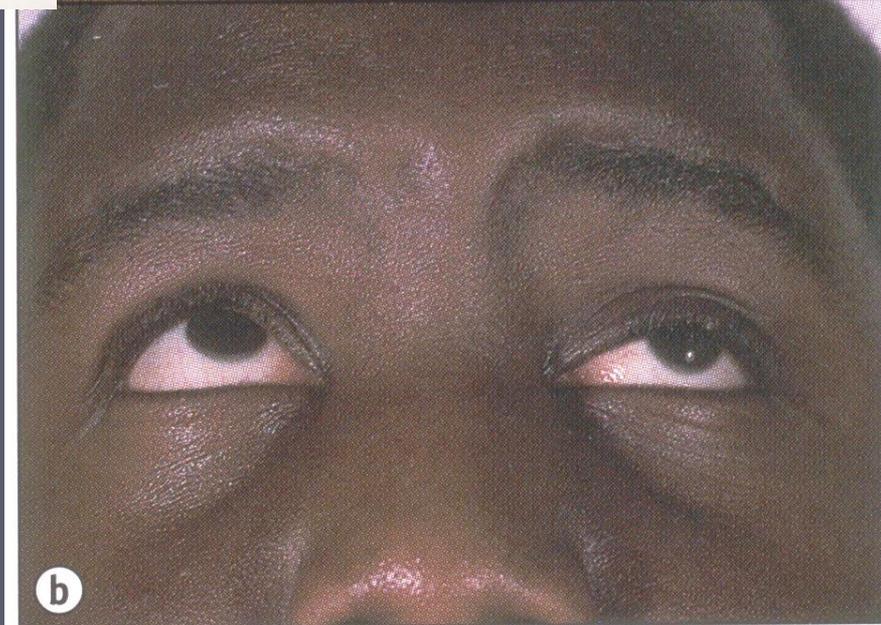
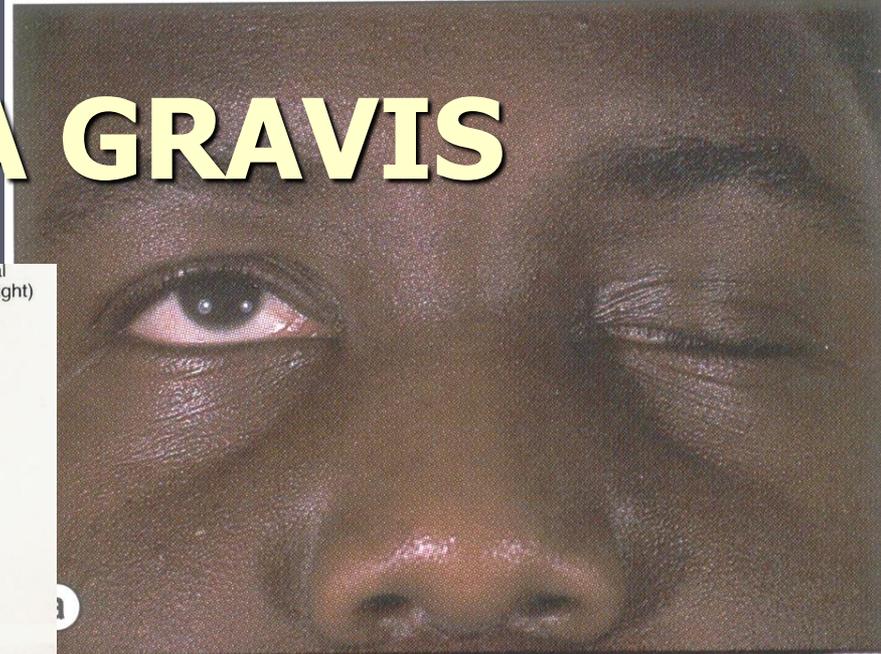


Fig. 14.5 Aspetto degli occhi (a) prima e (b) dopo iniezione endovenosa di Tensilon.

CLASSIFICAZIONE CLINICA DI OSSERMAN

- ▶ **Gruppo I** **MG oculare**
- ▶ **Gruppo IIA** **MG generalizzata lieve**
- ▶ **Gruppo IIB** **MG generalizzata di grado moderato**
- ▶ **Gruppo III** **MG generalizzata ad esordio acuto e rapidamente progressivo**
- ▶ **Gruppo IV** **MG generalizzata ad esordio tardivo e prognosi infausta**

Tabella 24. - *Medicamenti che possono aggravare la miastenia e possibili sostituti (da Berndt)*

Sostanze aggravanti

Possibilità di sostituzione

Curaro e derivati

Narcosi più profonda o susamentonio

Antireumatici

Aspirina[®] - Fenilbutazone

(Chinino o chinolina)

Chinidina

Digitale

Propinamide Xylocaina

Reserpina

Ganglioplegici

Reserpina- Metil- Dopa

Etere, cloruro di etilene

Barbiturici ad azione rapida

(alotano)

Morfina e derivati

Aggiunta di Lofan[®]

Purganti contenenti Mg

Solfato di soda

Tetracicline, aminoglicosidi

Cefalosporine, Cloramfenicolo

Polimixine

Eritromicina, nitrofurantici

Sulfamidici

Acidi

Penicillina

Benzotiadiazine

Spiroglattone - Triamterene

Corticosteroidi e ACTH

Sali d'oro, Fenilbutazone, Aspirina

D-penicillamina

Indometacina, Flufenamina

Miorilassanti, neurolettici, tranquillanti

(benzonazepine)

Sedativi, ipnotici

Diminuzione della dose e sorveglianza accurata

*Farmaci controindicati o da impiegare con cautela nei pazienti affetti da miastenia gravis
(da Girman e Weinreich 1976)*

- ▶ **Anestetici generali:** azione centrale e periferica:
- ▶ **l'etere** ha un'azione di **blocco neuromuscolare** ben documentata, e considerando anche la sua azione irritante sulle vie respiratorie appare controindicato.
- ▶ Il **ciclopropano** è fortemente **vagotonico**, e la terapia con acetilcolinesterasici può facilitare l'insorgenza di aritmie.

Farmaci controindicati o da impiegare con cautela nei pazienti affetti da miastenia gravis

- ▶ **Anestetici locali**: i farmaci ad azione anestetica locale con legame estere sono **idrolizzati dalle colinesterasi** non specifiche. La tossicità di questi agenti è aumentata dagli anticolinesterasici
- ▶ **Narcotico-analgesici**: gli effetti depressivi della morfina sono aumentati dalla terapia con anticolinesterasici

Deficit di forza di tipo miastenico da assunzione di farmaci

Oltre 30 farmaci di uso corrente (oltre agli anestetici) possono interferire con la trasmissione neuromuscolare:

Antibiotici aminoglicosidi: neomicina, kanamicina (meno di gentamicina), colistina, streptomina, polimixina B, alcune tetracicline;

ALTERANO IL RILASCIO DELL'ACH INTERFERENDO CON IL FLUSSO DI IONI CA A LIVELLO SINAPTICO (POSSONO ESSERE USATI SE IL PZ È IN RESPIRAZIONE ASSISTITA)

ACTH, steroidi e forse azatioprina, temporaneamente peggiorano la miastenia, depolarizzando le terminazioni o alterando il rilascio di Ach.

MIASTENIA GRAVIS

Scheda di aggiornamento

– Farmaci da evitare e da usare con cautela

- ▶ **ANTIBIOTICI**: ampicillina, aminoglicosidi (streptomicina, kanamicina, neomicina, ecc.),
 - ▶ viomicina, paromomocina, colistina, lincomicina, clindomicina, tetracicline, polimixina A e B,
 - ▶ alcuni chinolonici (levoflaxacina),
 - ▶ ciprofloxacina (ciproxin, flociprin)
- ▶ **RIDUCONO LE QUANTITÀ DI ACETILCOLINA LIBERATA DALLE TERMINAZIONI NERVOSE, IN PARTE PER RIDUZIONE DEL TASSO DI CALCIO.**

ANTIBIOTICI DA PRIVILEGIARE

- ▶ **CEFALOSPORINE**
- ▶ **CLOSPANFENICOLE**
- ▶ **ERITROMICINA**
- ▶ **NITROFURANICI**

MIASTENIA GRAVIS

Scheda di aggiornamento – Farmaci da evitare e da usare con cautela (2004)

▶ **ANTIPERTENSIVI:**

- ▶ beta-bloccanti,
- ▶ ganglioplegici,
- ▶ guanetidina,
- ▶ omatropina,
- ▶ diuretici depletori di potassio (segnalati sporadici peggioramenti),
- ▶ calcio-antagonisti (segnalati sporadici peggioramenti)
- ▶ *potenziano gli effetti dei miorilassanti depolarizzanti, effetto analogo hanno gli anti-MAO*

Farmaci controindicati o da impiegare con cautela nei pazienti affetti da miastenia gravis (Girman e Weinreich)

▶ **Barbiturici:**

- ▶ possono avere un effetto negativo nei miastenici diminuendo la sensibilità della membrana post-sinaptica

▶ **Tranquillanti:**

- ▶ la cloropromazina aumenta gli effetti dei miorilassanti competitivi.
- ▶ Il meprobamato, il diazepam e le altre benzodiazepine deprimono la trasmissione dell'impulso nervoso nelle vie spinali.

MIASTENIA GRAVIS

Scheda di aggiornamento – Farmaci da evitare e da usare con cautela

- ▶ ANTISTAMINICI
- ▶ SEDATIVI PER LA TOSSE
- ▶ TIMOLOLO (TIMOPTOL COLLIRIO)
- ▶ MIORILASSANTI
- ▶ INTERFERONI
- ▶ ANTIEPILETTICI (FENOBARBITAL, FENITOINA, ETOSUCCIMIDE)
- ▶ BENZODIAZEPINE

CHINA e CHININO

- ▶ Pianta delle Rubiacee, ricca di alcaloidi
- ▶ Solfato basico di chinina
- ▶ Aumenta la risposta tensiva a un singolo stimolo massimale applicato al muscolo,
- ▶ Ma aumenta anche il periodo refrattario, tanto che la risposta alla stimolazione tetanica ripetitiva diminuisce.
- ▶ **Diminuisce l'eccitabilità della placca:**
- ▶ Le risposte a stimolazioni ripetitive del nervo e all'acetilcolina risultano diminuite.
- ▶ Il chinino può antagonizzare le azioni della fisostigmina con la stessa efficacia del curaro.

Farmaci controindicati o da impiegare con cautela nei pz affetti da miastenia gravis (da Girman e Weinreich)

► **Miorilassanti e Benzodiazepine:**

- considerando le modalità dell'azione di blocco neuro-muscolare, si avrà sinergismo con i non-depolarizzanti,
- con i depolarizzanti dopo un eventuale antagonismo iniziale, si potrà osservare un blocco prolungato a causa del trattamento con anticolinesterasici.

Farmaci controindicati o da impiegare con cautela nei pz affetti da miastenia gravis (da Girman e Weinreich)

- ▶ **Farmaci antiaritmici:**
- ▶ **i derivati della chinidina** possono aggravare lo stato miastenico, inibendo la propagazione dell'eccitamento lungo le fibre muscolari,
- ▶ **la procamide** diminuisce il quantitativo di acetilcolina liberata dalle terminazioni nervose.

*Farmaci controindicati o da impiegare con cautela nei pz affetti da miastenia gravis
(Girman e Weinreich)*

▶ **Diuretici:**

- ▶ tiazidi e furosemide producono deplezione potassica e possono aumentare il deficit della forza muscolare

▶ **Elettroliti:**

- ▶ una diminuzione del calcio, sodio, potassio o un aumento del magnesio interferiscono con la liberazione di acetilcolina

CONSIGLI

- ▶ **Come antidolorifici, antipiretici, antinfiammatori, utilizzare:**
- ▶ Fans (voltaren, orudis, mesulid, etc.) o aspirina o paracetamolo (Efferalgan)
- ▶ Non vi sono controindicazioni all'impiego di anestetici locali (lidocaina, tetracaina, mepivacaina) per piccoli interventi chirurgici od odontoiatrici in anestesia locale.
- ▶ Evitare la procaina.

CONSIGLI

- ▶ Utilizzare con precauzione i contraccettivi ormonali ed i progestinici in genere.
 - ▶ I lassativi e diuretici vanno usati con cautela per la perdita di potassio che può di per sé peggiorare la condizione miastenica
 - ▶ Non mangiare liquirizia
-
- Come bevande non utilizzare gli analcolici con estratto di china (amaricante): china, chinotto, acqua brillante, acqua tonica, bitter etc.
 - Si consiglia dieta rigorosamente iposodica per chi è in terapia cortisonica.

CONSIGLI

- ▶ Cautela per le vaccinazioni e,
- ▶ se possibile, per i mezzi di contrasto per gli esami radiologici

- ▶ Come antibiotici usare, se possibile, **cefalosporine**

Cenni Storici

- ▶ Alla fine del 1800 le prime osservazioni: fluttuazione dei sintomi, coinvolgimento elettivo dei muscoli oculari, aggravamento durante la giornata (W. Erb, S. Goldflam)
- ▶ Miastenia Gravis Pseudoparalitica (F. Jolly 1895)
- ▶ Analogie fra intossicazione da curaro e MG; uso della fisostigmina (M. Walker 1934)
- ▶ Effetto favorevole della timectomia per tumore timico in un giovane miastenico (Blalock 1939)

Studentessa inglese M. Walker, 1934.

► Ospedale di Londra St. Alfege:

“Miracolo”: salvò pazienti miastenici dalla morte utilizzando la **fisostigmina**, farmaco anticolinesterasico

Walker MB: Treatment of myasthenia gravis with physostigmine. *Lancet* 1934;1:1200-1201.



Dr Mary Walker (left) with patient Dorothy Codling (right) at St Alfege's Hospital, Greenwich in 1934)

Cholinesterase inhibitors

The first known cholinesterase inhibitor was physostigmine; a natural alkaloid isolated from the poisonous Calabar beans of the West African vine *Physostigma venenosum*.

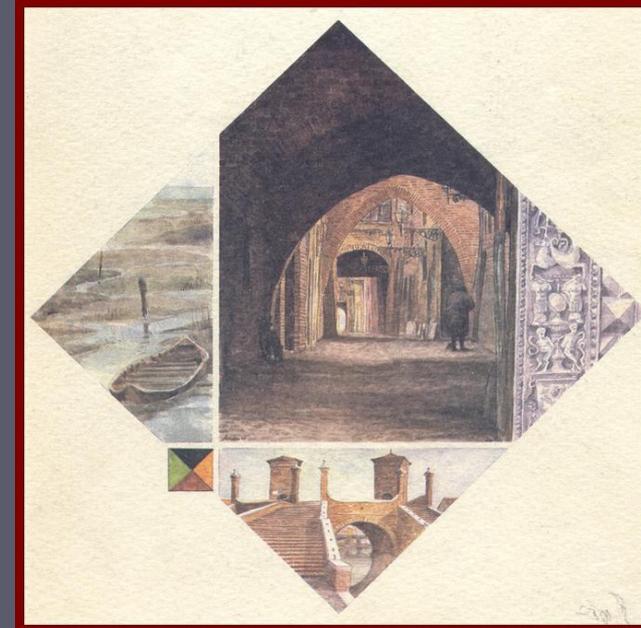
Physostigmine has been used in the treatment of myasthenia gravis since the 1930s



PLATE XIX.—*Physostigma venenosum*. Physostigmine (Eserine) is prepared from the bean (seed). It is called Calabar bean. Calabar is a coast district in West Africa. The seed was called *esere* by the natives; hence, the name *eserine*. (From Jackson: *Experimental Pharmacology and Materia Medica*.)

Miastenia e Sindromi Miasteniformi

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



Segue seconda parte

