

Miastenia e Sindromi Miasteniformi

Anno Accademico 2015-2016

- **Enrico Granieri**
- Università degli Studi di Ferrara

Lezione Scienze Motorie



MIASTENIA E SINDROMI MIASTENIFORMI

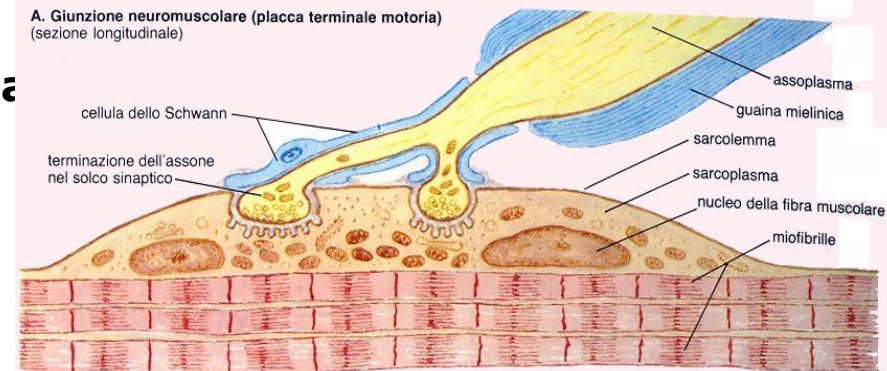
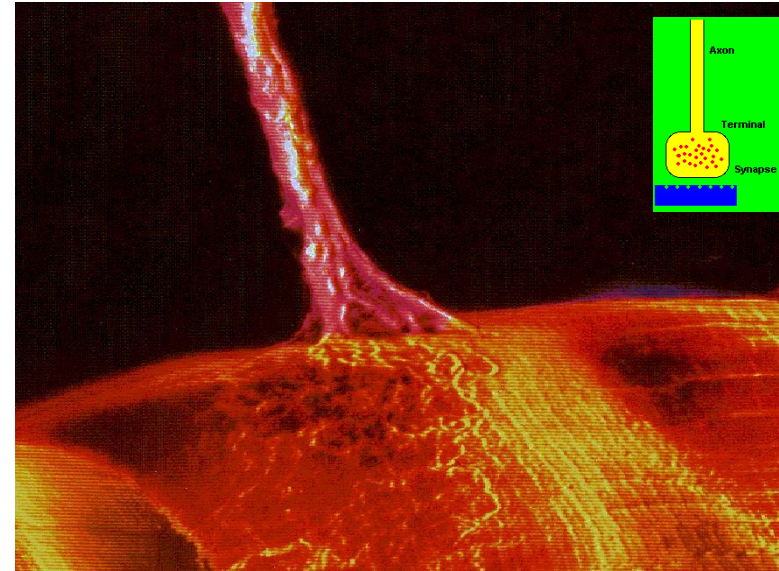
**GRUPPO DI FORME MORBOSE
CARATTERIZZATE DA UNA
SINTOMATOLOGIA DEFICITARIA
MOTORIA CAUSATA DA UN DISTURBO
DELLA TRASMISSIONE
NEUROMUSCOLARE,
A VARI LIVELLI E
CON CARATTERISTICHE
FISIOPATOLOGICHE DIVERSE**

la GIUNZIONE NEUROMUSCOLARE

Struttura altamente complessa, che si avvale della dismissione di Acetilcolina (ACh) 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.



Patologie della giunzione neuromuscolare



**Fibra di un
motoneurone
periferico**

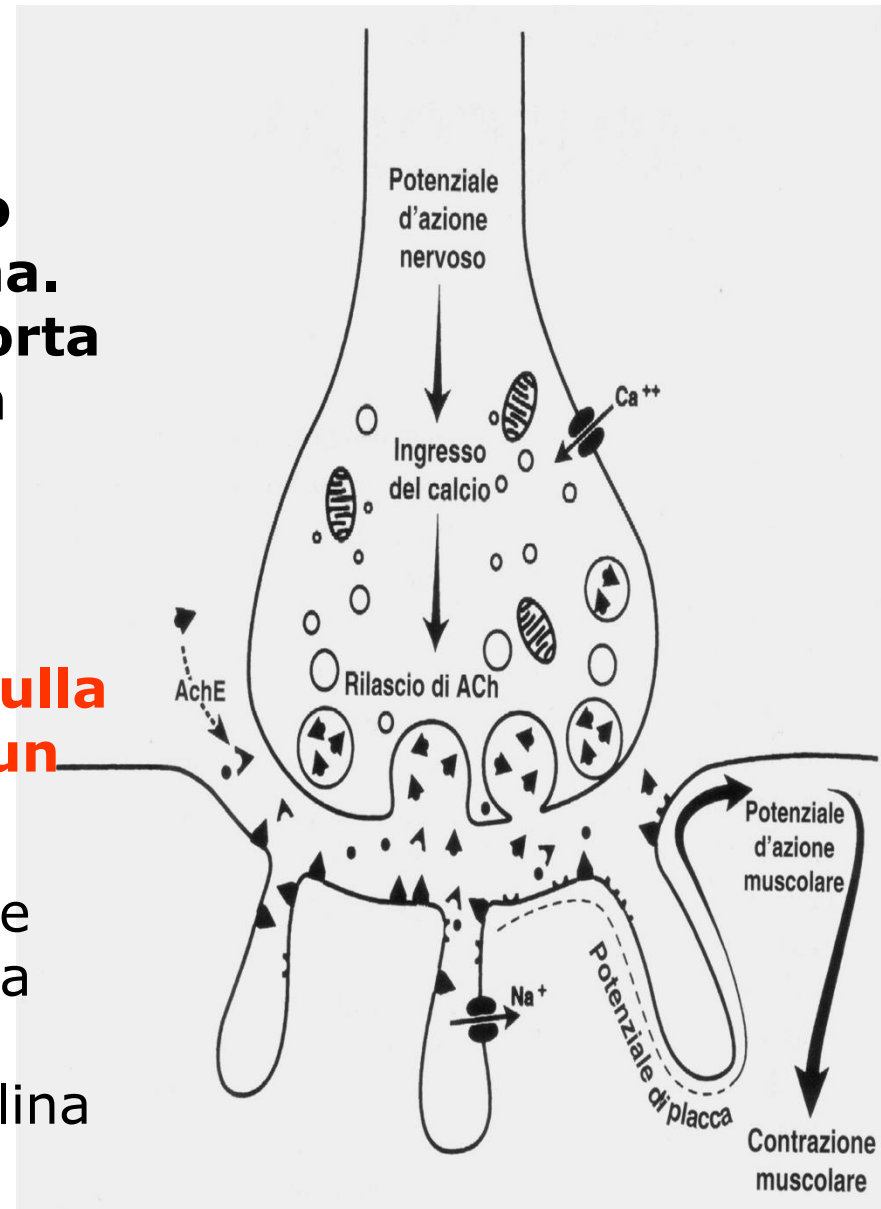
La giunzione neuromuscolare

DIAGRAMMA DELLA GIUNZIONE NEUROMUSCOLARE

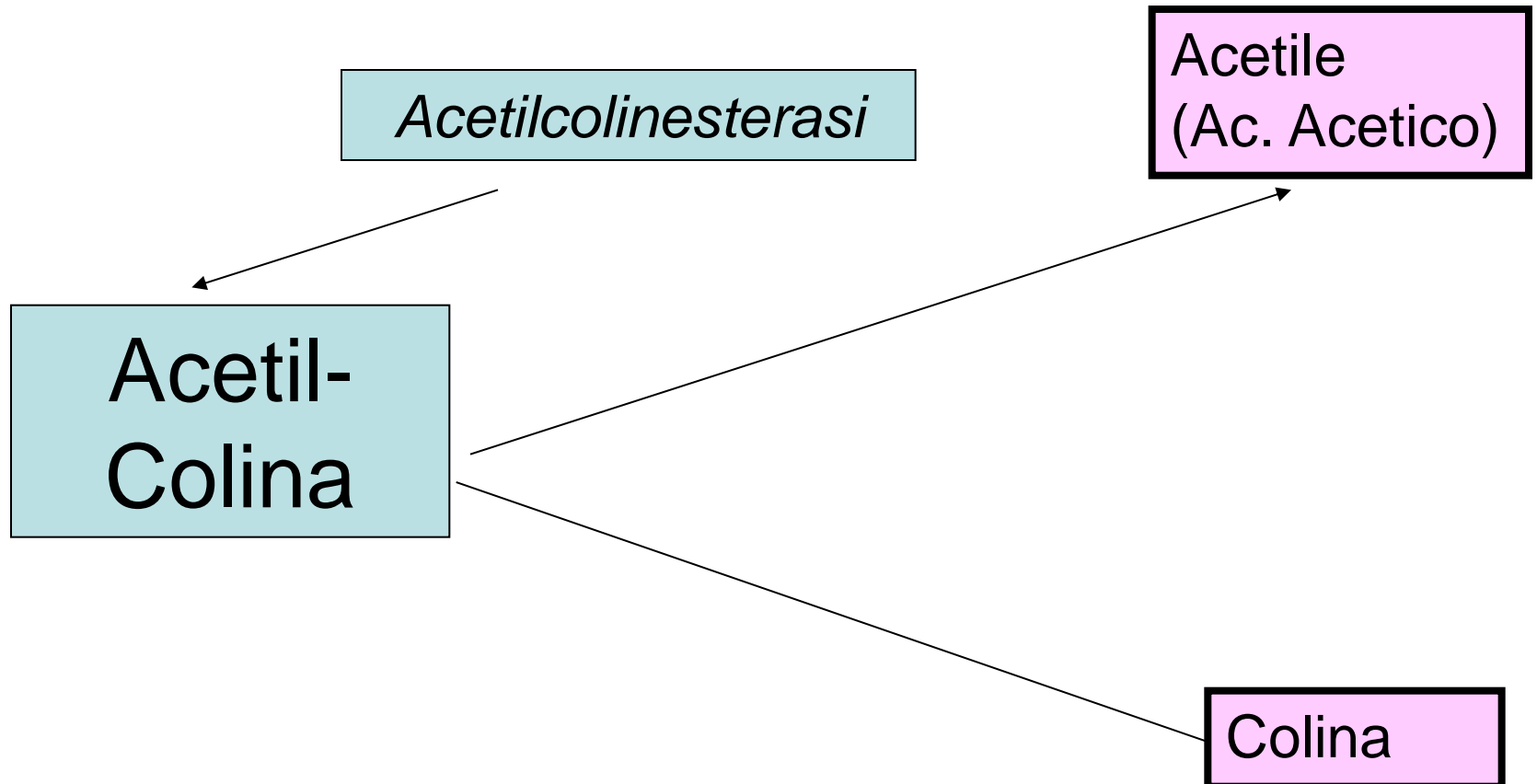
Un potenziale d'azione nervoso arriva alla terminazione del nervo motore e depolarizza la membrana. L'ingresso del Ca^{++} nell'assone porta alla fusione delle vescicole di ACh con la membrana pre-sinaptica.

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

Successivamente, avviata l'eccitazione della fibra muscolare in cui è situata la placca neuromuscolare, l'ACh viene metabolizzata e scissa in Acetile e Colina da parte dell'AChEsterasi.



Destino dell'acetilcolina dopo l'attivazione della placca



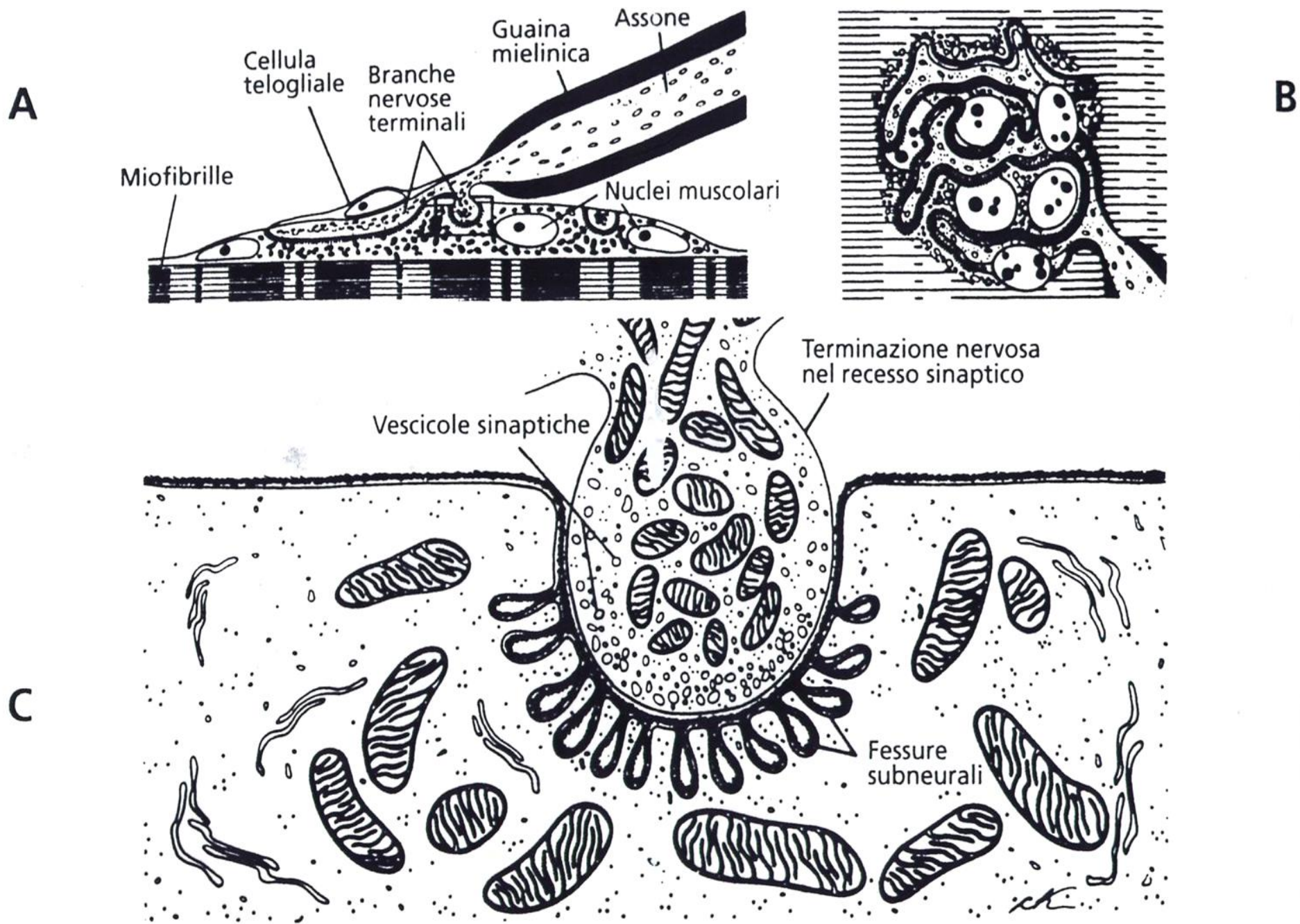


Fig. 17-3. Giunzione neuromuscolare. A, Sezione longitudinale attraverso la placca terminale. B, Vista dall'alto di A. C

MOLTE SOSTANZE POSSONO ALTERARE LE FUNZIONI DELLA PLACCA NEUROMUSCOLARE

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**



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,**

α -bungarotoxin crotalo →



α -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 e 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 ù

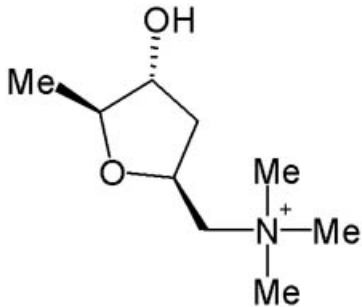
Organofosfati: si legano irreversibilmente alle colinesterasi;

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

Alcuni funghi esaltano l'attivazione neuromuscolare e non solo:



Activates
muscarinic
ACh receptors

Muscarine



Amanita muscaria

Hepatorenal syndrome



Amanita phalloides

Delirium, seizures myoclonus



Atropa belladonna L.

from *Kohler's Medicinal Plants*

Atropine

**Nightshade, Devil's
Cherries**

**Blocks ACh actions
only at muscarinic
receptors: delirium,
dilated pupils,
flushed skin,
dryness of the
mouth and throat,
nausea, vomiting,
weakness,
tachycardia, and
sometimes paralysis
and coma.**

MIASTENIA E SINDROMI MIASTENIFORMI

- **MIASTENIA GRAVIS**
- **SINDROME MIASTENICO-MIOPATICA DI LAMBERT-EATON**
- **SINDROMI MIASTENICHE CONGENITE**
- **SINDROMI MIASTENIFORMI SINTOMATICHE**
(farmacologiche, tossiche, da insetticidi,
etc....)

MIASTENIA GRAVIS

DEFINIZIONE

La Miastenia gravis è una malattia cronica autoimmune della trasmissione neuromuscolare caratterizzata da affaticamento abnorme patologico dei muscoli striati scheletrici accentuato dallo sforzo, con tendenza al recupero dopo un periodo di riposo.

MIASTENIA GRAVIS

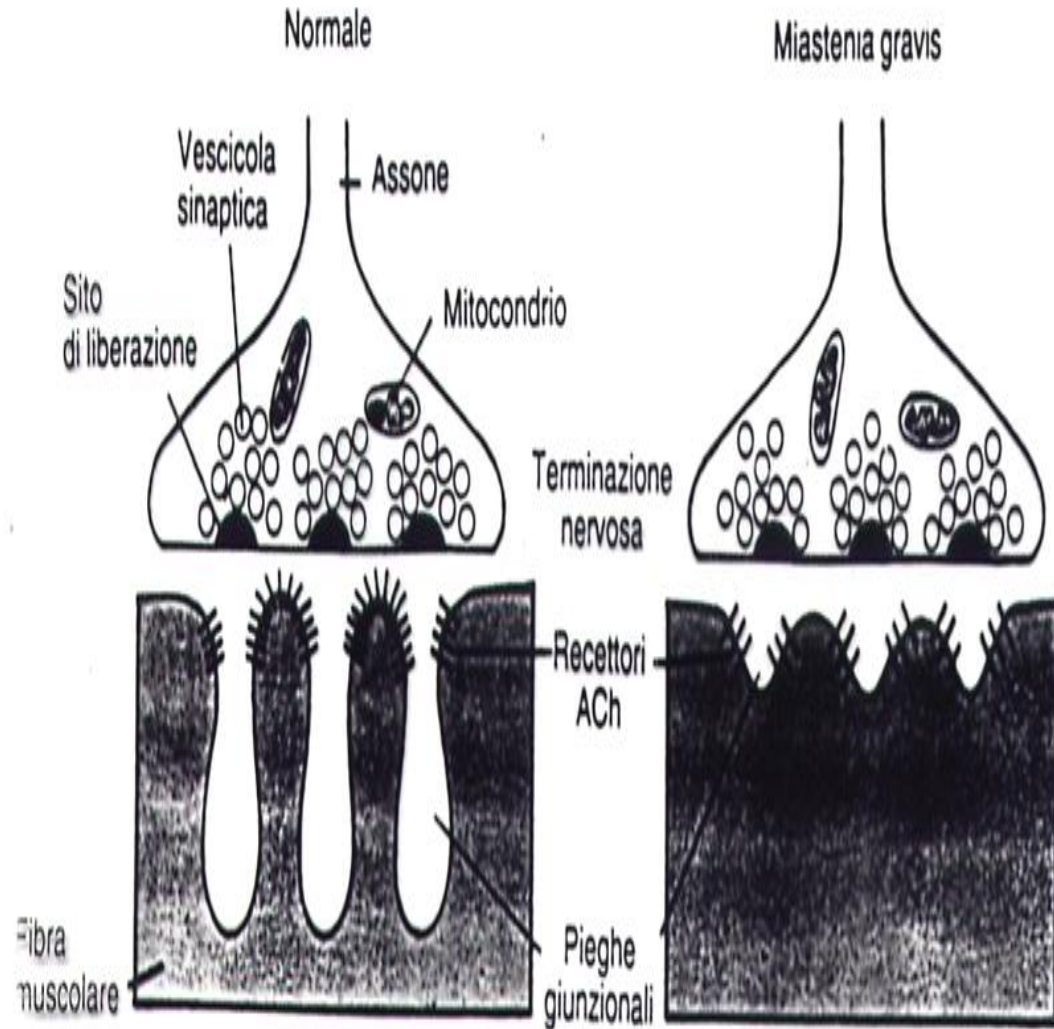
- Malattia acquisita autoimmune

Caratteristiche

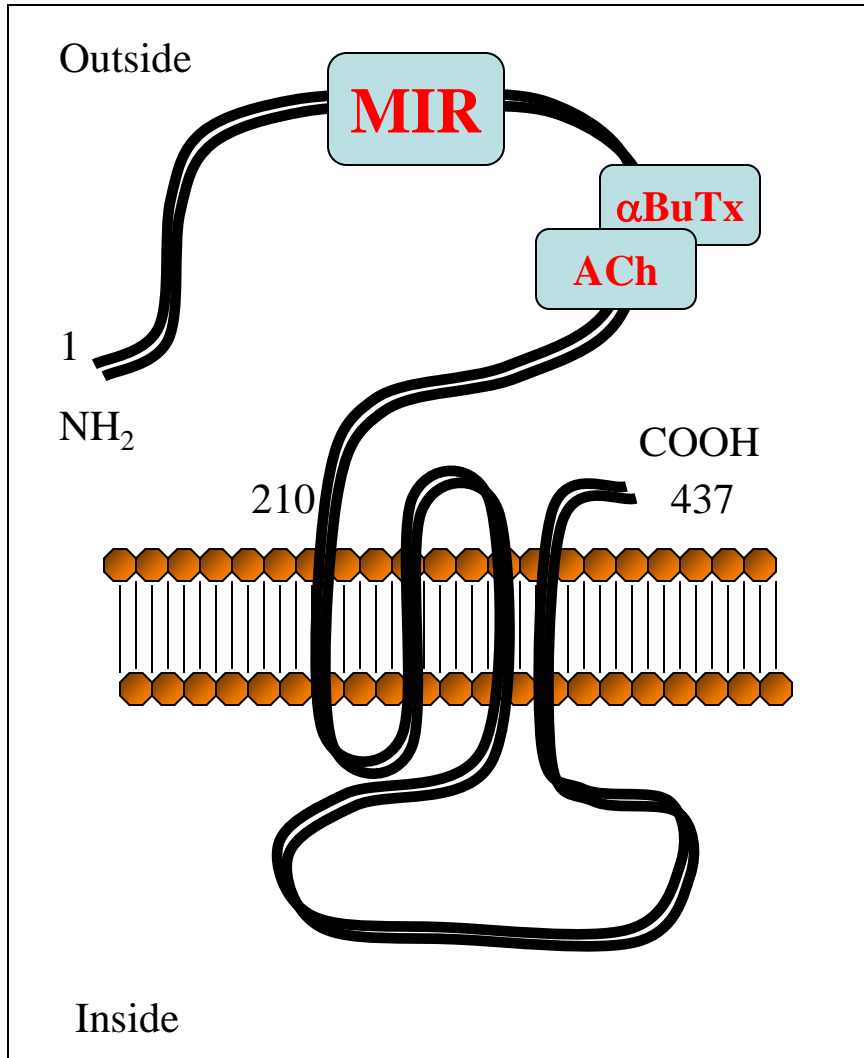
- Abnorme affaticabilità della contrazione muscolare volontaria dopo ripetuta o continua attivazione, tendenza al recupero con il riposo
- L'ipostenia può divenire permanente
- **Quadro legato a inattivazione e distruzione dei recettori colinergici nicotinici postsinaptici da parte di specifici autoanticorpi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

MIASTENIA GRAVIS: PATOGENESI

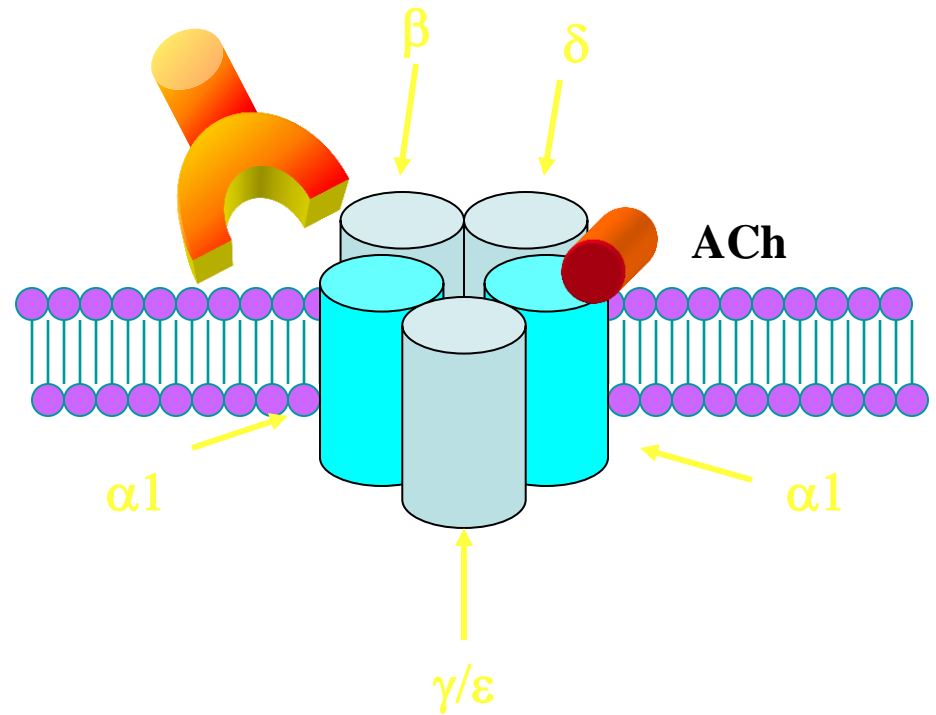
- Riduzione dei recettori post-sinaptici
- Alterazioni della giunzione neuromuscolare (riduzione ed appiattimento delle pieghe giunzionali, allargamento dello spazio sinaptico)
- Dimostrazione di anticorpi antirecettore nonché di C (complemento) nello spazio sinaptico
- Induzione sperimentale della malattia (immunizzazione con recettore, infusione di IgG di miastenici)



Recettore Acetilcolinico



Anticorpo AntiAChR



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.

Studentessa inglese M. Walker, 1934.

- Ospedale di Londra St. Alfege:
- “**Miracolo**”: salvò pazienti miastenici dalla morte utilizzando la **fisostigmina**, farmaco anticolinesterasico

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*.)



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

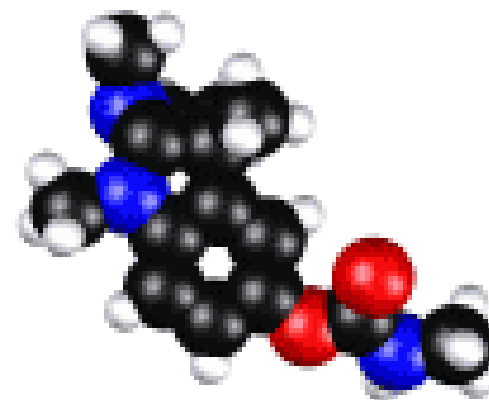
Walker MB: Treatment of myasthenia gravis with physostigmine. *Lancet* 1934;1:1200-1201.



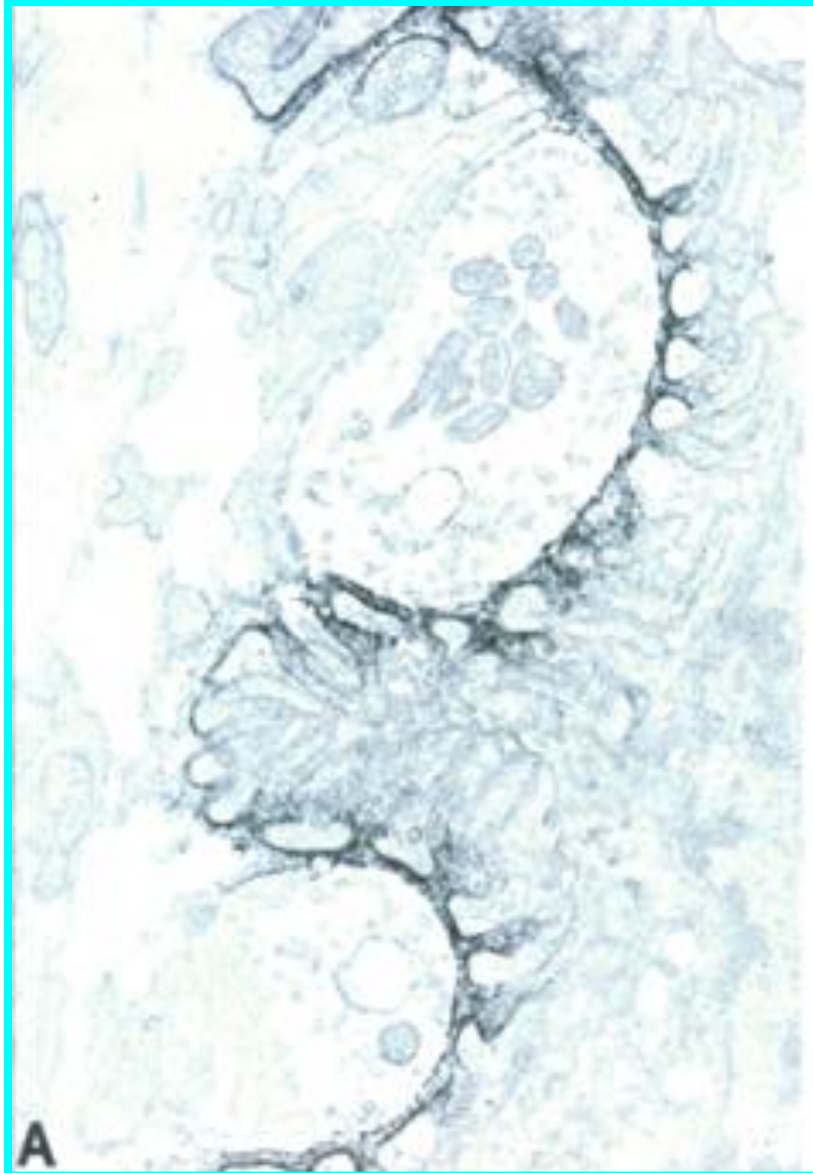
The Percy Lavon Julian commemorative stamp was issued in January 1993 as part of the U.S. Postal Service's Black Heritage Series.

In 1935, Percy L. Julian (1899-1975) first synthesized the drug physostigmine, previously only available from its natural source, the Calabar bean.

Physostigmine became readily available for the treatment of glaucoma

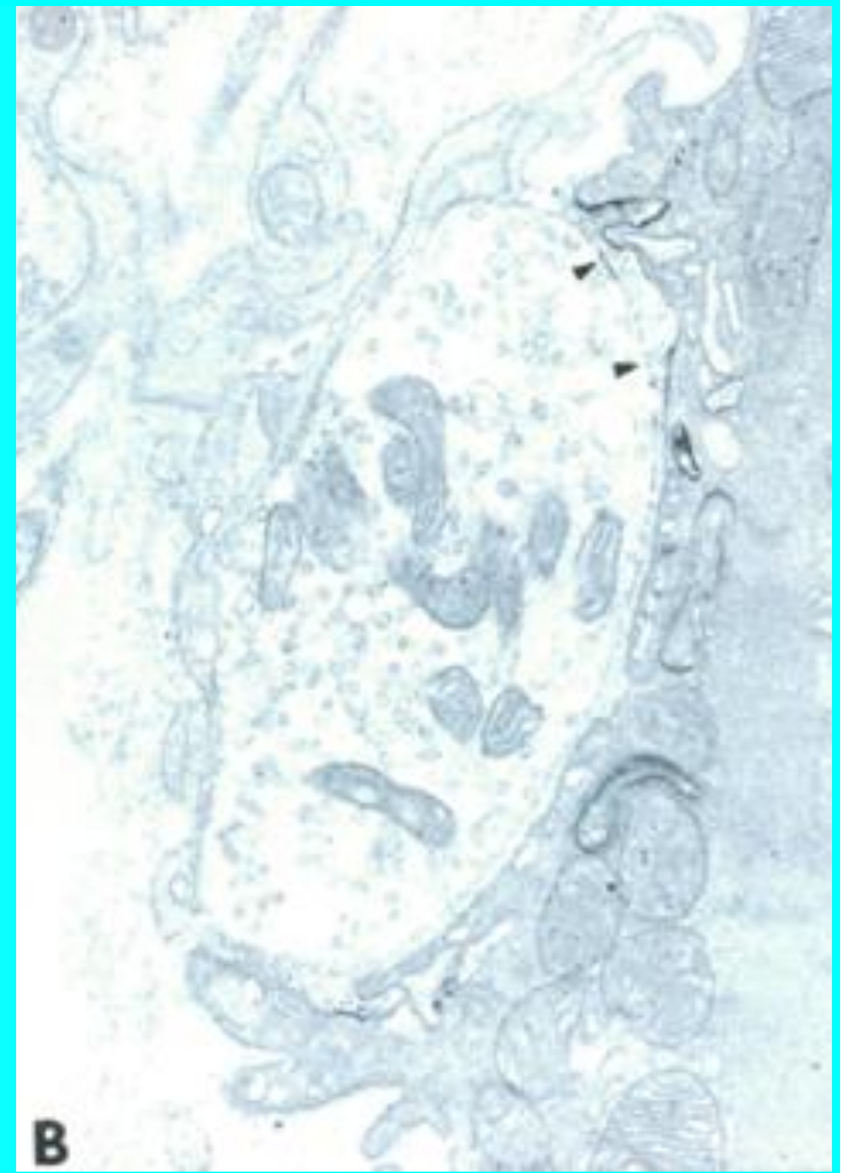


Giunzione neuromuscolare



A

Normale



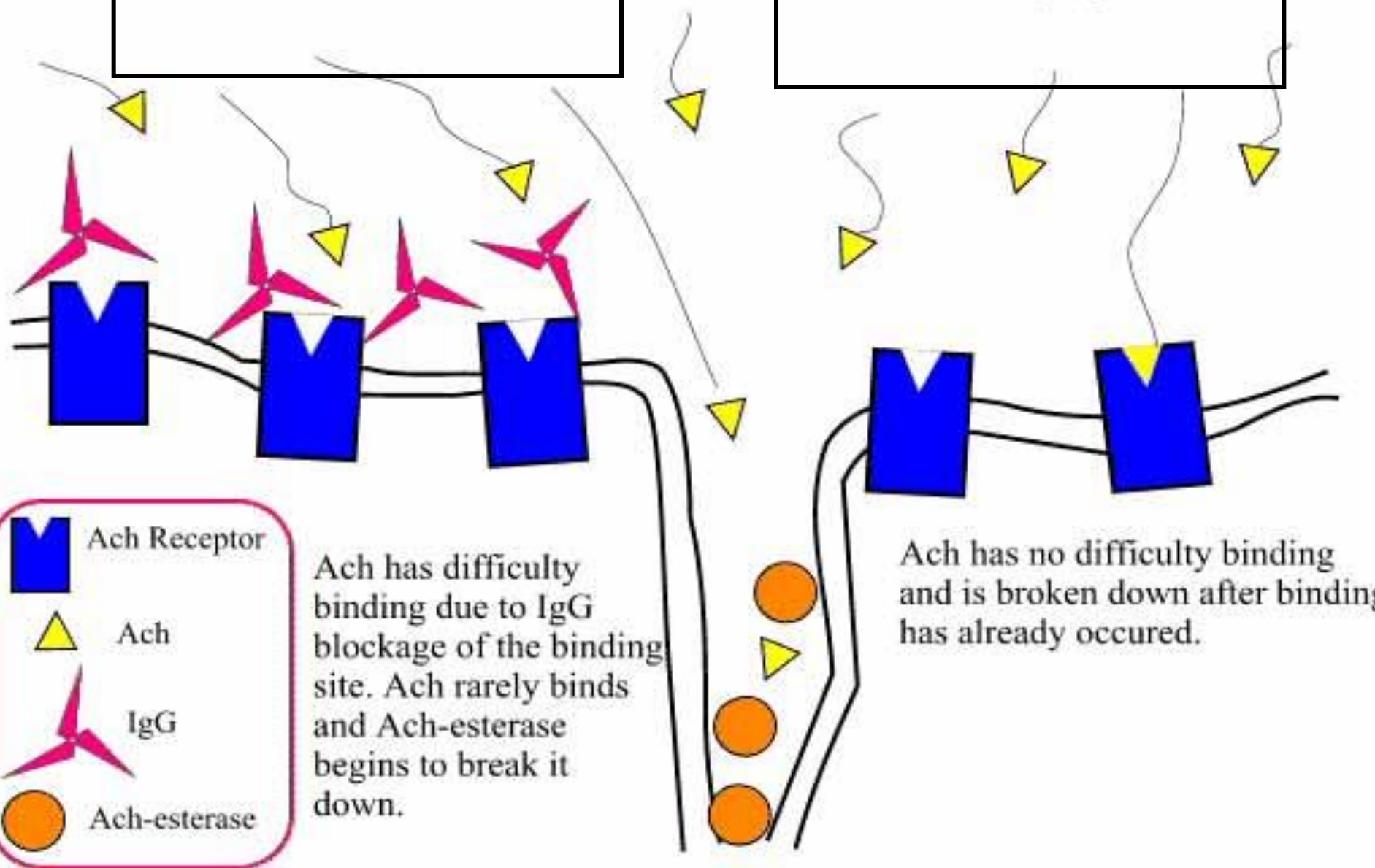
B

Miastenia

Antibody Mediated Mechanism: Blockade of Ach

Myasthenic Synapse

Normal Synapse



Autoanticorpi IgG contro il recettore dell'Ach

Terminazione
nervosa

Acetilcolina

Membrana
cellulare
muscolare

Piega
giunzionale

Recettori
per l'acetilcolina

Acetilcolinesterasi

Mitocondrio

Vescicole
rivestite

Ricaptazione
della colina

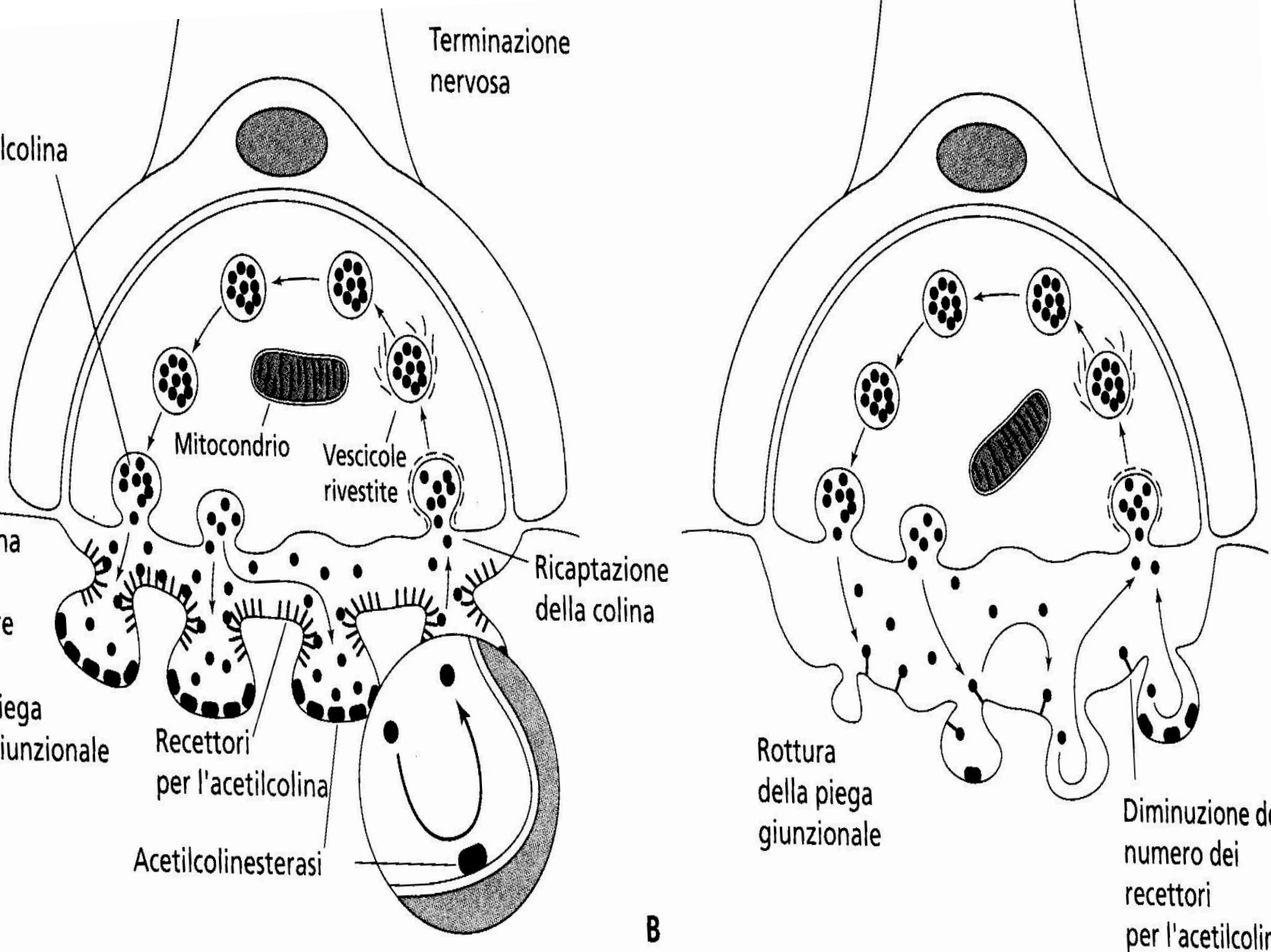
A

B

Rottura
della piega
giunzionale

Diminuzione del
numero dei
recettori
per l'acetilcolina

Figura 13-24



MIASTENIA GRAVIS

EPIDEMIOLOGIA

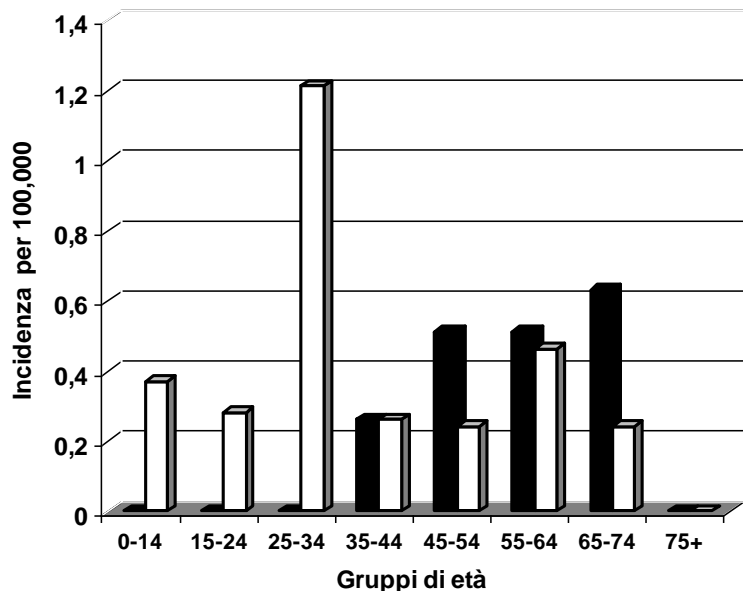
- **PREVALENZA**
- **105,3 casi per 1.000.000 (1987) a Ferrara**

MIASTENIA GRAVIS

EPIDEMIOLOGIA

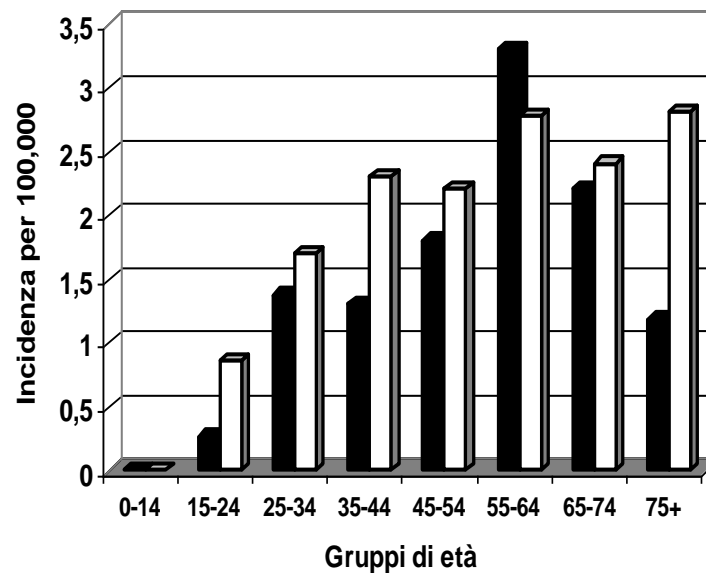
- Può iniziare a qualsiasi età, ma l'età media è inferiore nel sesso femminile che in quello maschile

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

- 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, in rapporto all'affaticamento giornaliero)

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 ca**
- **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.



Myasthenia gravis



MIASTENIA GRAVIS

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

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 sintomi oculari

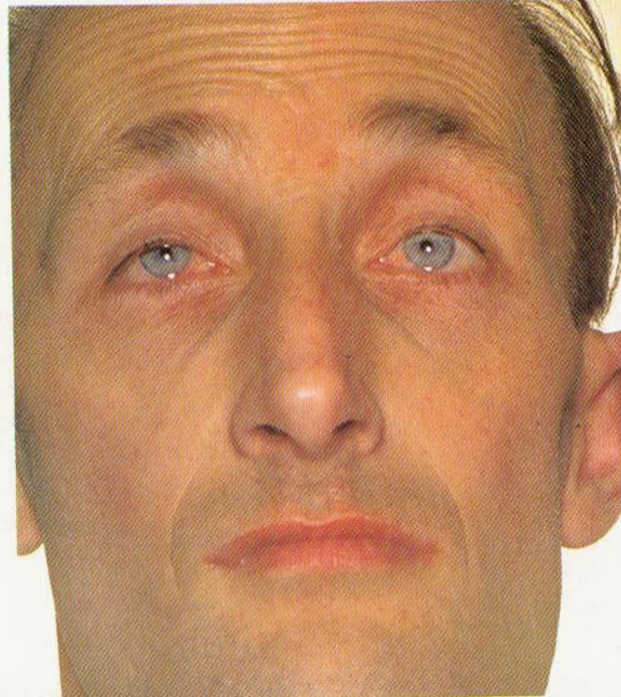
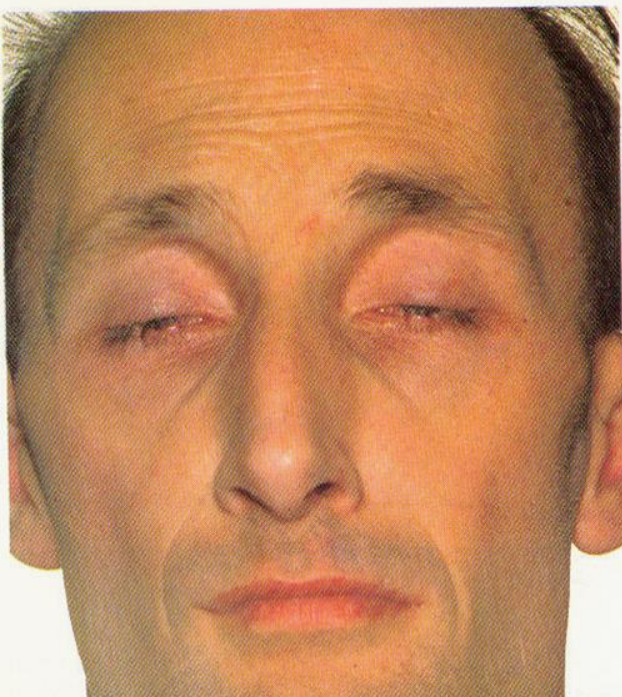


Fig. 3.27 Myasthenia gravis: facial appearance before (left) and after (right) injection of edrophonium.

Miastenia: solchi tripli nella lingua



ptosi palpebrale

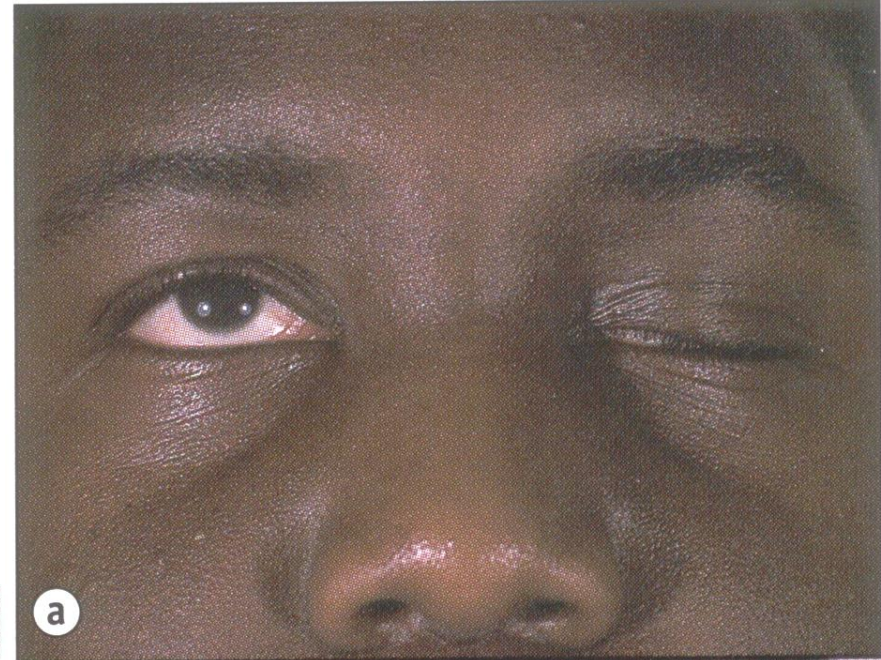
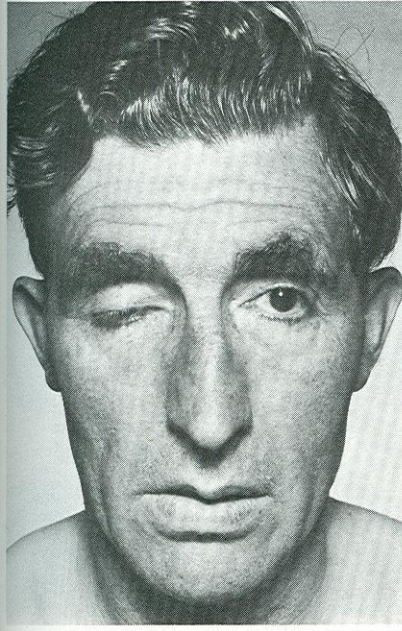
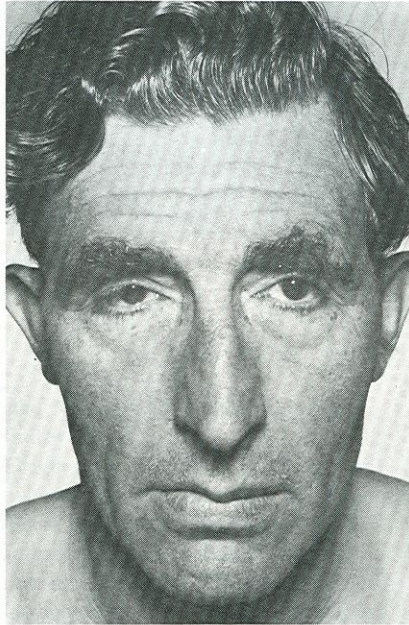


Fig. 14.5 *Aspetto degli occhi (a) prima e (b) dopo iniezione endovenosa di Tensilon.*

263a

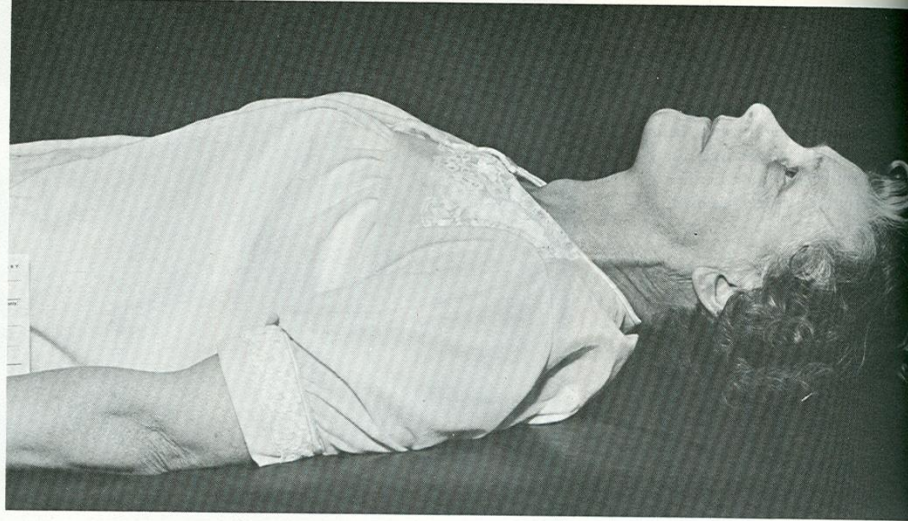


263b



263. Myasthenia gravis: right ptosis
No other symptom or sign. Before (a) and
after (b) *Tensilon*.

267a



267b



267. Myasthenia gravis: weakness of the neck muscles Δ

This is common in myasthenia and may account for discomfort and aching. In severe cases the head tends to drop forward on to the chest. In this case the patient is trying to raise her head; before *Prostigmin* in (a) and after *Prostigmin* in (b). Note complete failure to do so in (a); just able to raise it from the couch in (b).

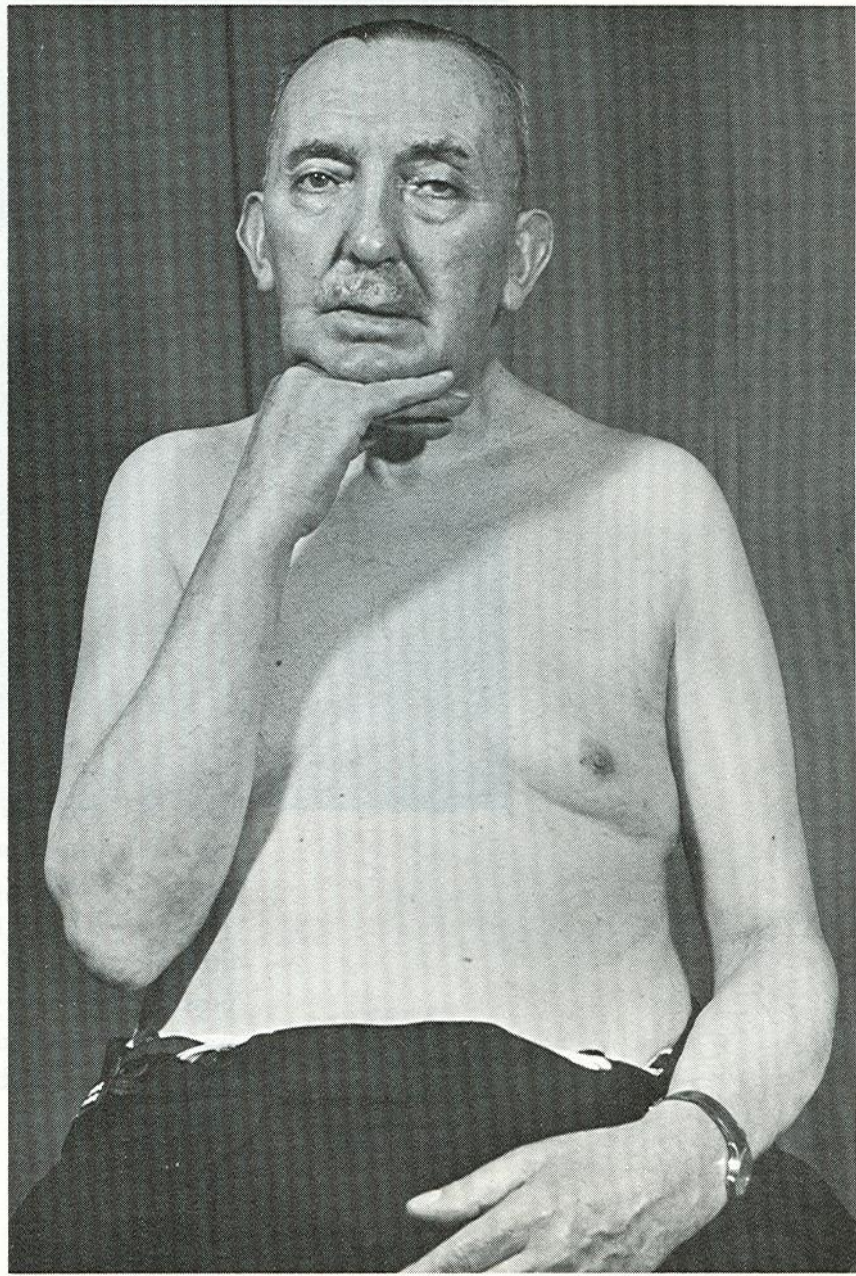
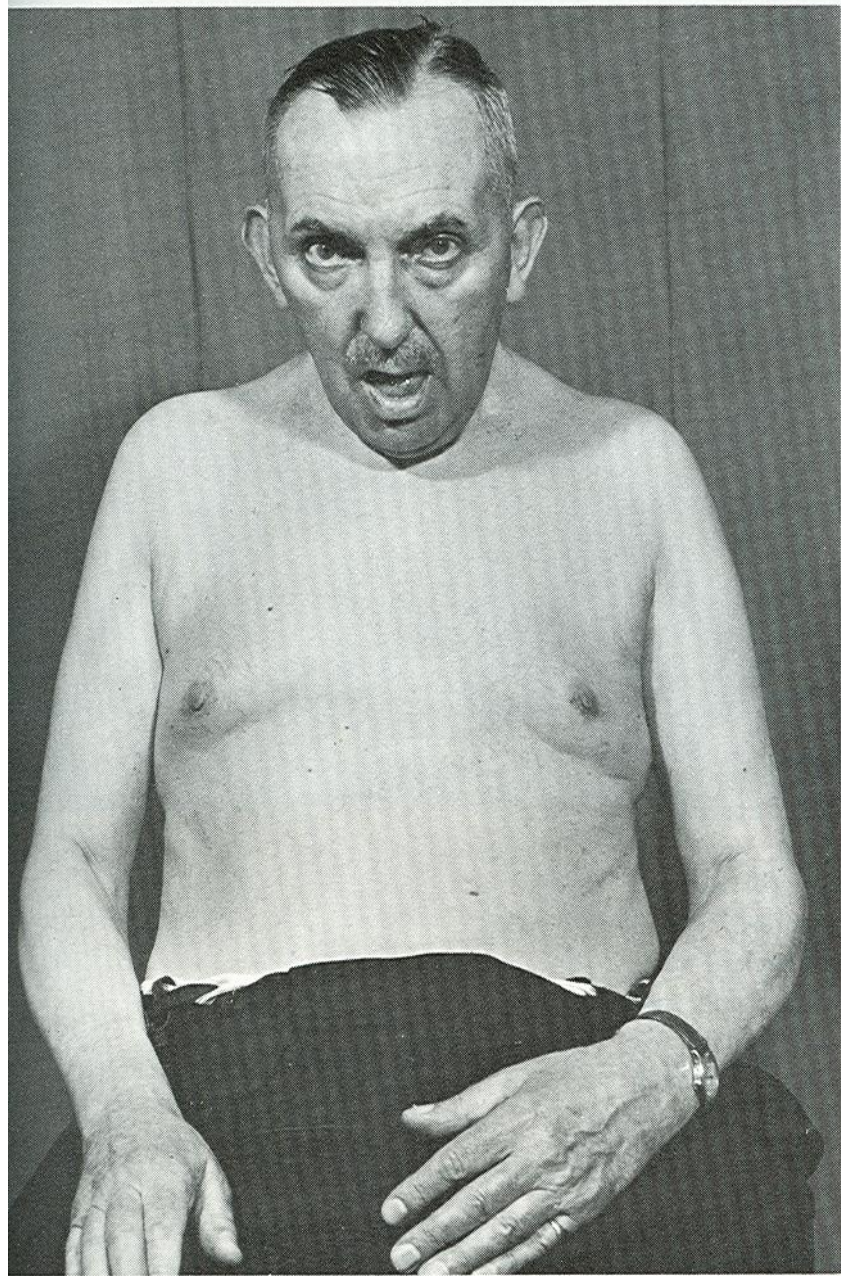


Tabella 24. - *Medicamenti che possono aggravare la miastenia e possibili sostituti (da Berndt)*

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

Tetraciclina, 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

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.**

Immunopatologia 2.

- **Miastenia autoimmune sperimentale (EAMG): immunizzazione di conigli e ratti con AChR purificati (Patrick e Lindstrom 1973)**
- Identificazione degli Ab anti-AChR nel siero dei pazienti (Lindstrom 1976)
- Trasferimento passivo della malattia nei topi tramite inoculazione di IgG da soggetti MG
- Transitorio miglioramento della forza in un paziente dopo Plasmaferesi (Newsom Davis 1978)

Thymoma in myasthenia gravis



Myasthenia Gravis

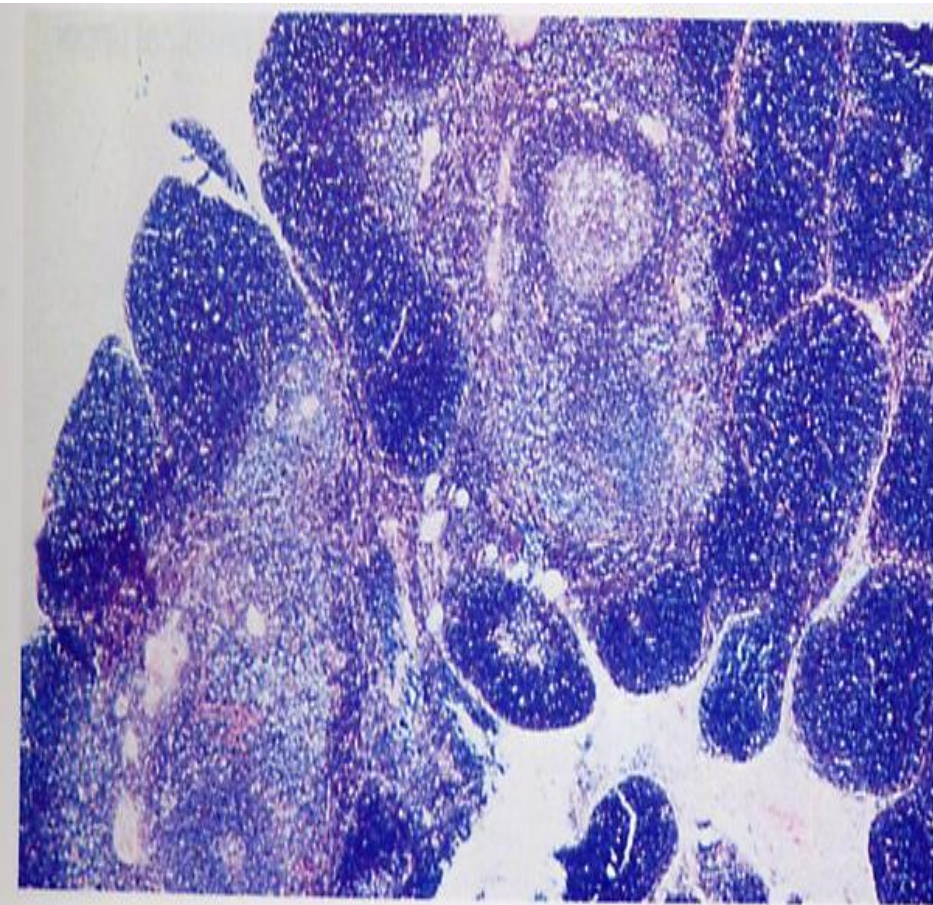
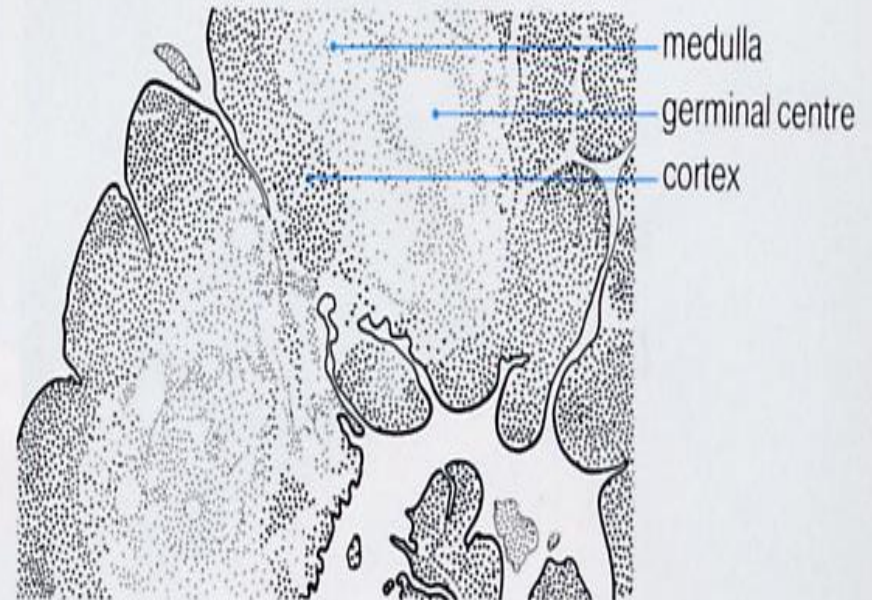


Fig. 3.30 Myasthenia gravis: thymic pathology. H&E stain, $\times 60$.



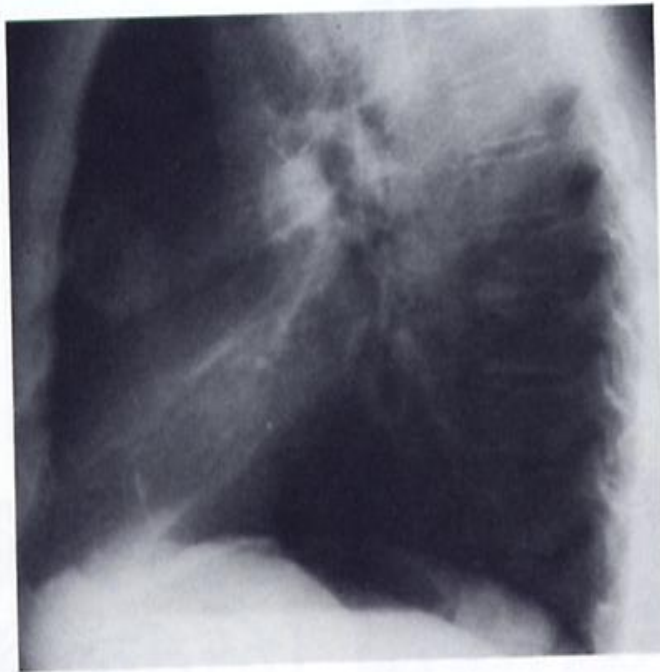
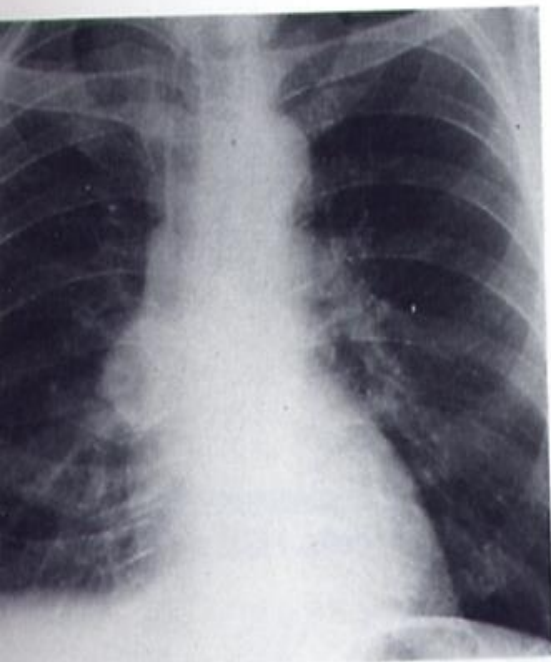


Fig. 3.32 Myasthenia gravis; radiological appearance of a thymoma; anteroposterior view (left), lateral view (right).

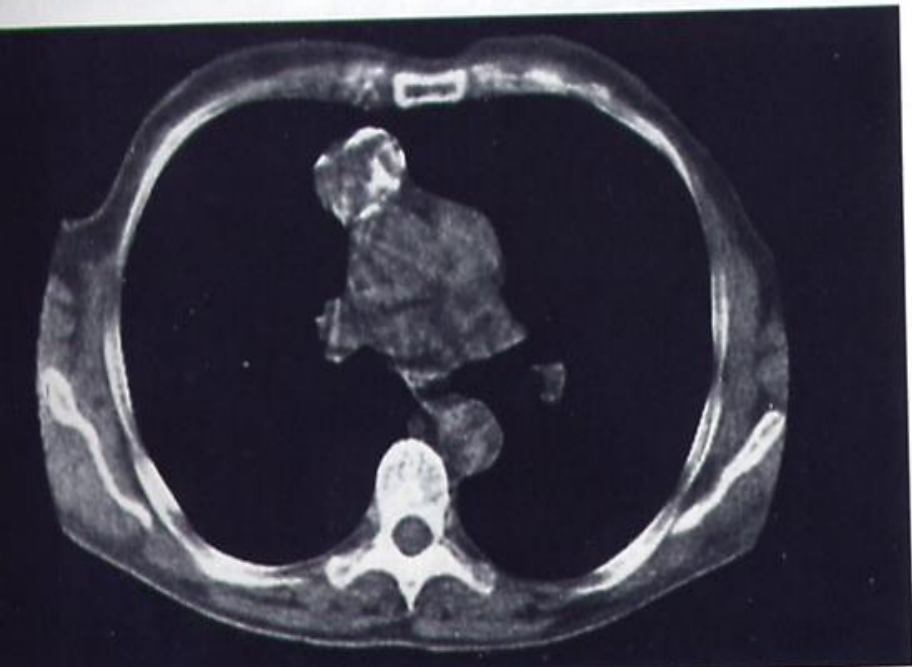
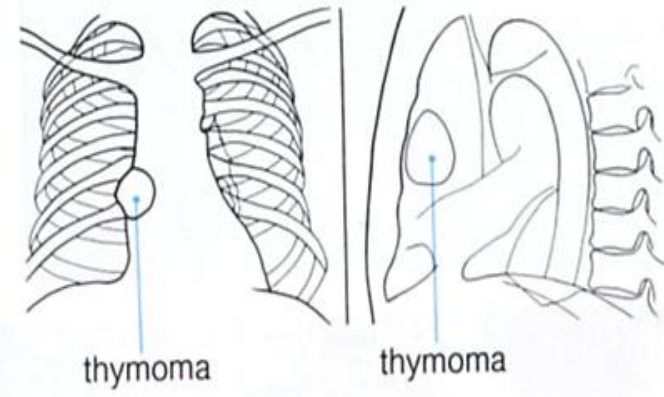
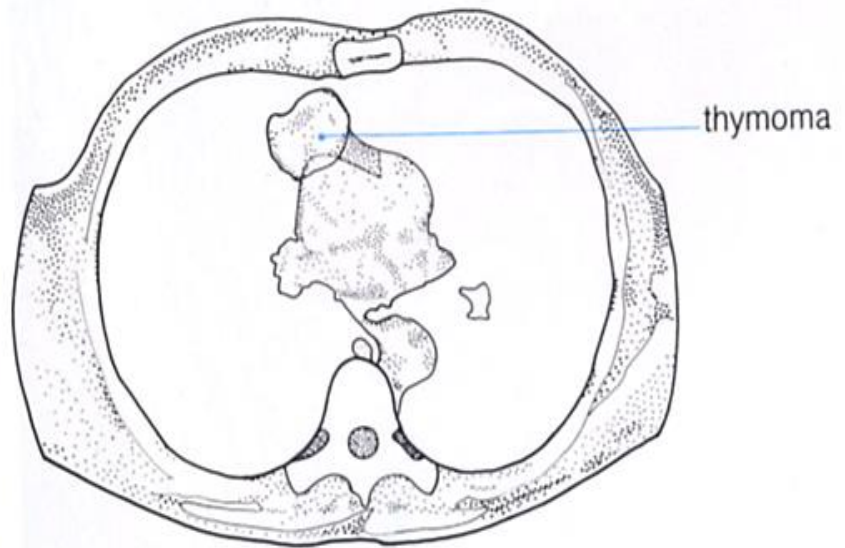


Fig. 3.33 Myasthenia gravis: CT scan of the mediastinum demonstrating a thymoma.

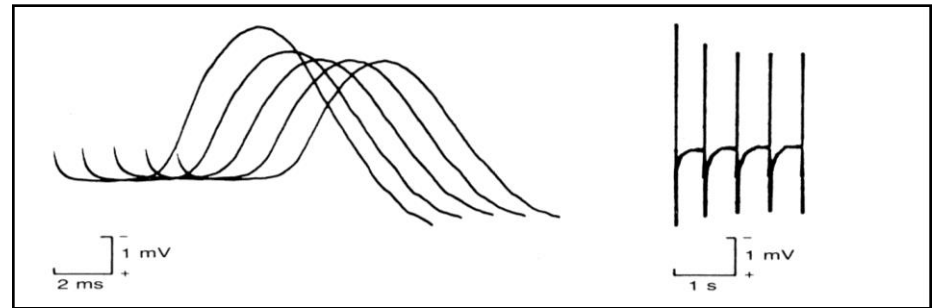


La diagnosi di MG

Caratteristiche cliniche; fluttuazione

Risposta al Mestinon (Test al Tensilon)

Studio neurofisiologico



Dosaggio Anticorpi anti-recettore AChR

Dosaggio anticorpi antitina e rianodina (sospetto timoma)

Studio del mediastino (TAC-RMN)

Risultati negativi non escludono la diagnosi di MG autoimmune

**Fibre
Muscolari
vicine**

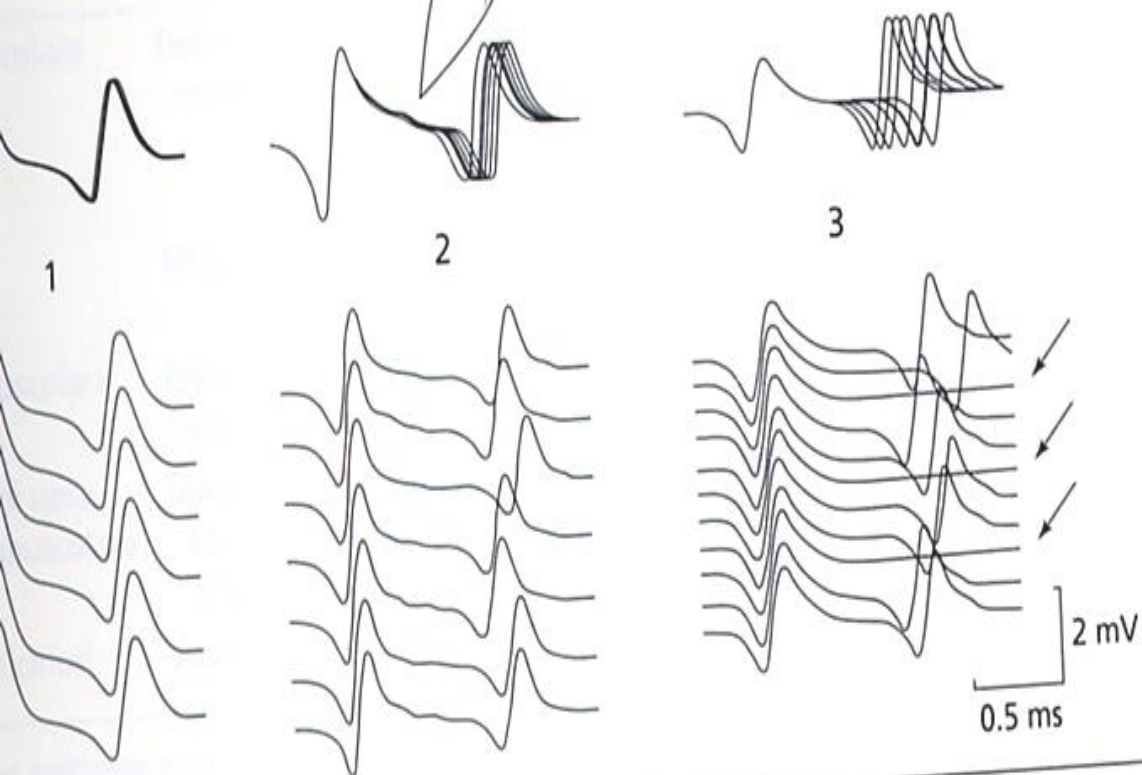
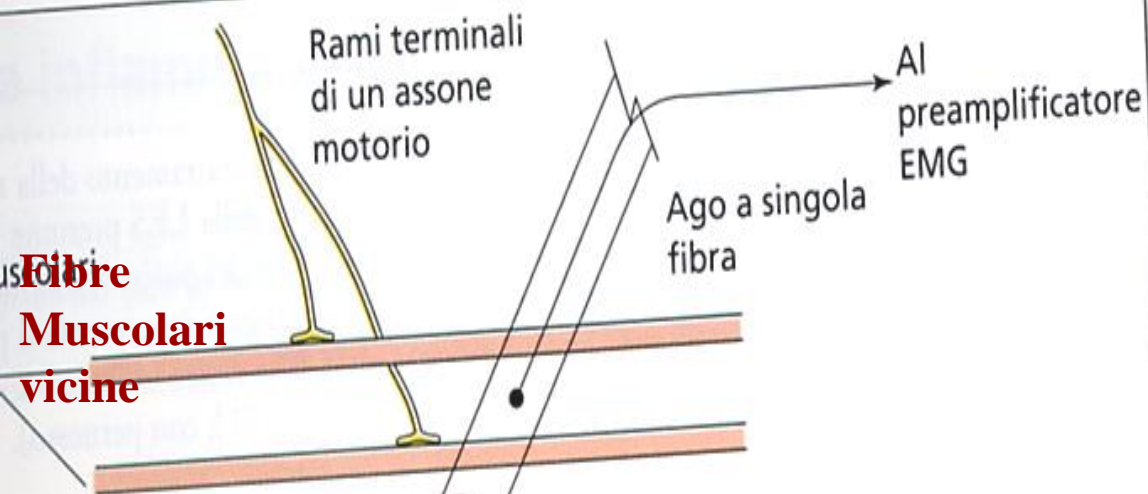
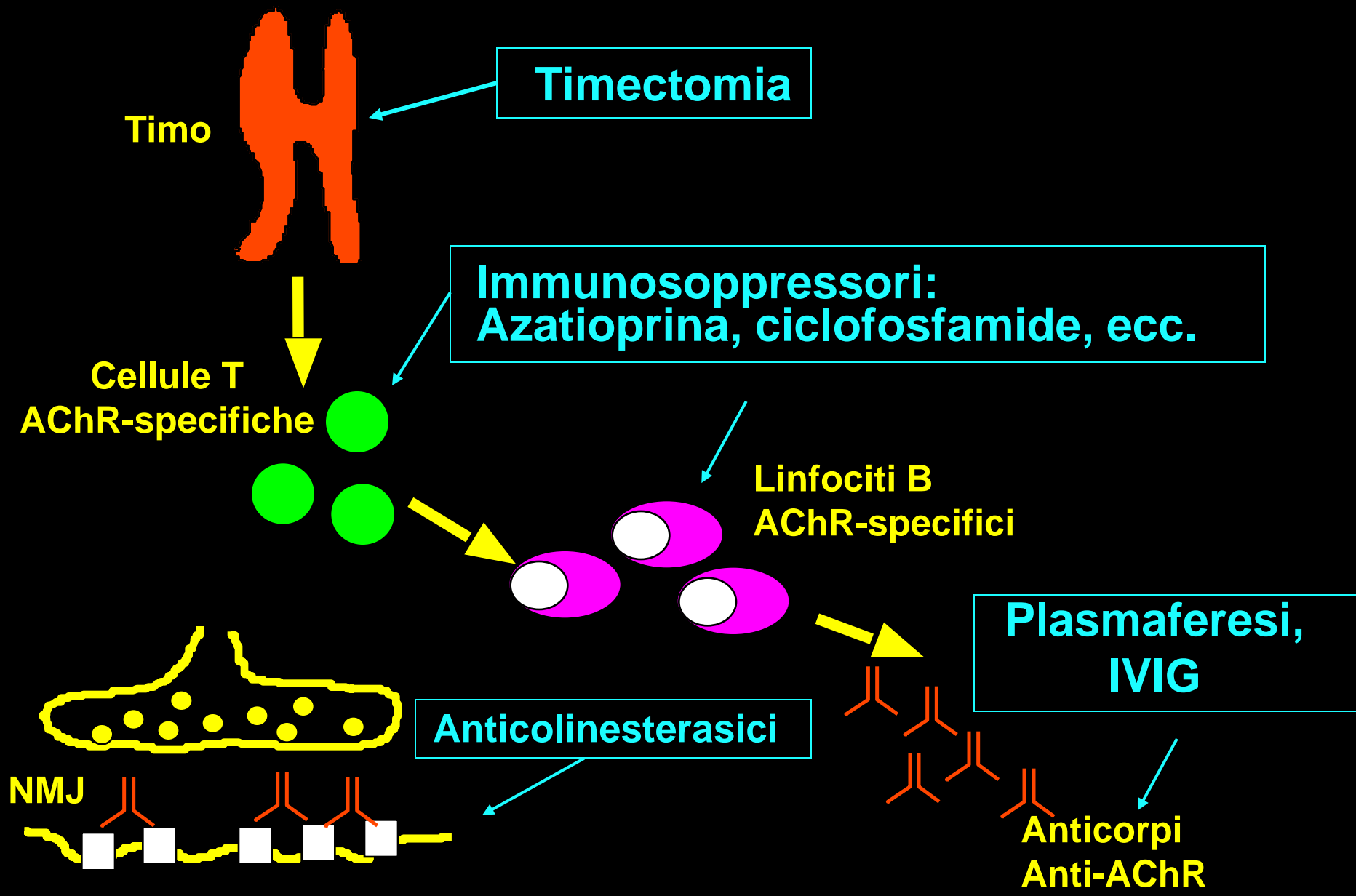


Figura 13-25. (continua) D, L'uso di un ago speciale per singola fibra, permette di registrare potenziali di azione da singole fibre muscolari. Stimolando un potenziale di azione su una cellula muscolare, viene anche registrato il potenziale di una fibra vicina della stessa unità motoria, e questo appare tempo-correlato con il primo, come coppia, nell'oscilloscopio (1). Il primo potenziale è mantenuto fisso sullo schermo dell'apparecchio; il secondo, scarica con tempo variabile, generando un fenomeno chiamato jitter. Lo jitter è aumentato nella miastenia gravis (2). Il blocco del secondo potenziale interviene quando viene meno la giunzione neuromuscolare (3) (freccie) (Adattato da EMG-elettromiografia [70]).

ELETTROMIOGRAFIA DI SINGOLA FIBRA

MIASTENIA e TERAPIA



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 di assistenza rianimatoria respiratori.

CRISI COLINERGICHE

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



Atropa belladonna L.

from Kohler's Medicinal Plants

Atropine

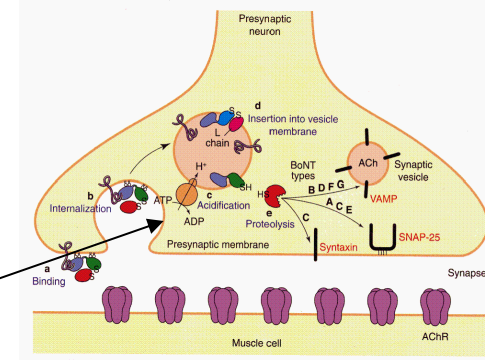
**Nightshade, Devil's
Cherries**

**Blocks ACh actions
only at muscarinic
receptors: delirium,
dilated pupils,
flushed skin,
dryness of the
mouth and throat,
nausea, vomiting,
weakness,
tachycardia, and
sometimes paralysis
and coma.**

ALTRE SINDROMI MIASTENICHE

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

sindrome Lambert-Eaton (paraneoplastica)

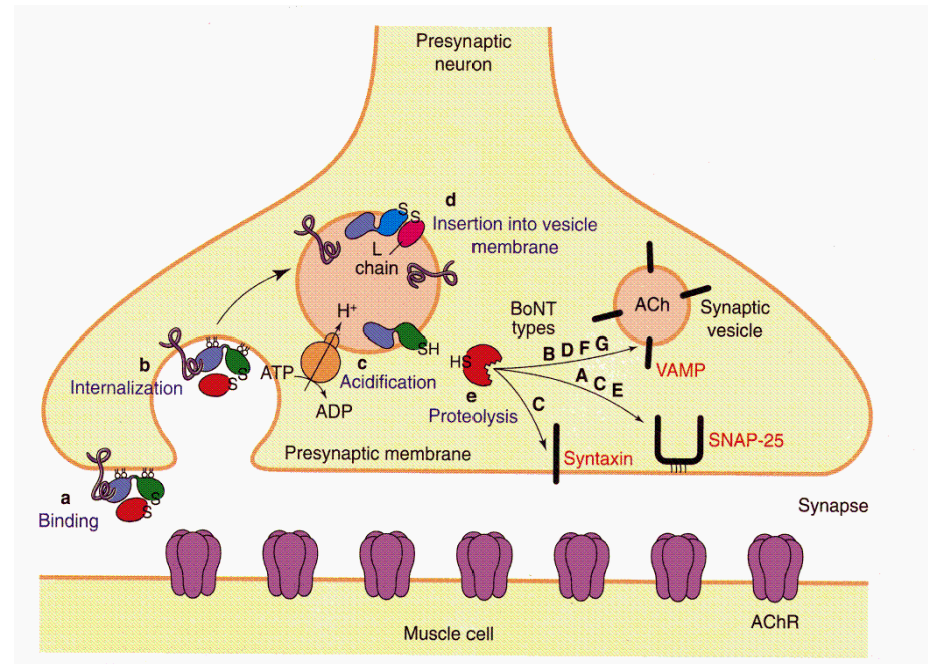


- in questa patologia si crea un blocco a livello PRESINAPTICO.
- dovuto ad anticorpi contro canali al Ca volt-dip → **il mancato ingresso di Ca++** impedisce alle vescicole di unirsi alla membrana e di dismettere Ach.
 - **ipostenia miasteniforme (anche se tende a ridursi dopo esercizio : fenomeno del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

BOTULISMO

- causato da intossicazione da tossina botulinica, che viene prodotta dal *Clostridium Botulinum*, che si sviluppa nei cibi conservati in anaerobiosi.
- la 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

(da blocco giunzione neuromuscolare)

- 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

(da blocco giunzione neuromuscolare)

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

TERAPIE CON TOSSINA BOTULINICA c

(da blocco giunzione “neurovegetativa”)

- 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

GRAZIE PER L'ATTENZIONE

