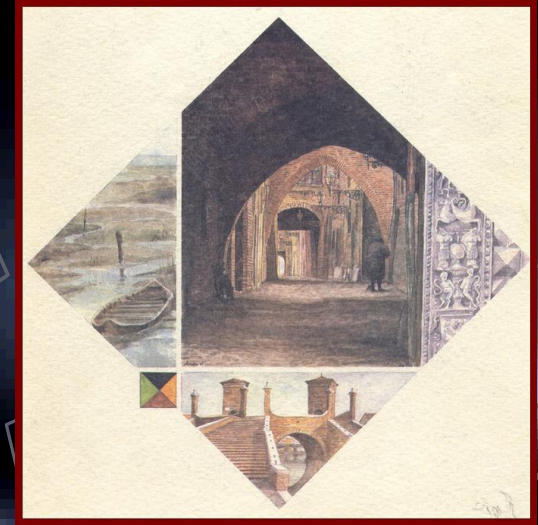
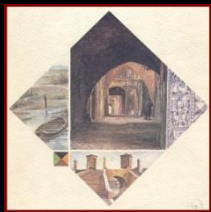


# Miastenia Gravis e Sindromi Miasteniformi

## Enrico Granieri

- ▶ Direttore Clinica Neurologica
- ▶ Università degli Studi di Ferrara
- ▶ 2015-2016



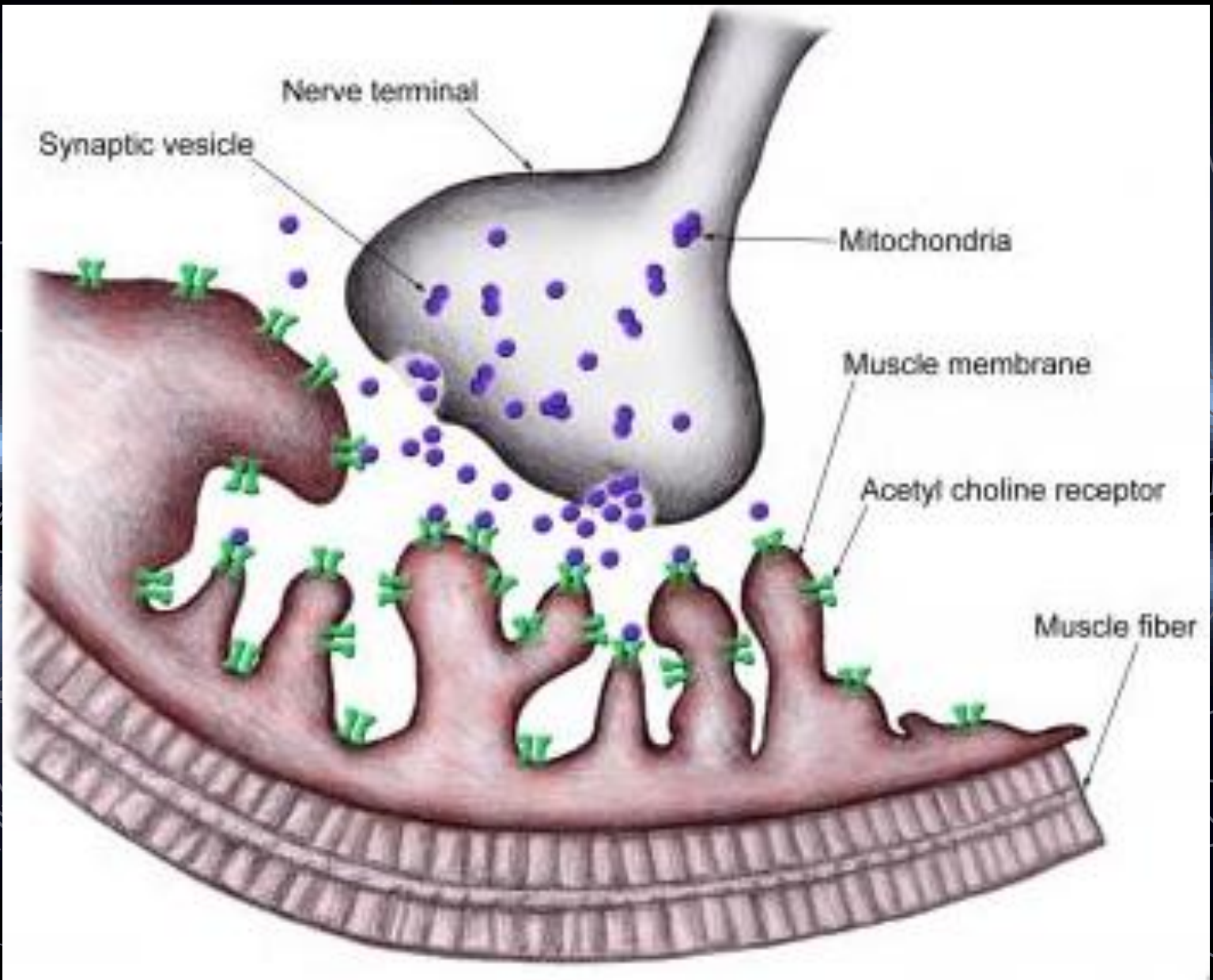
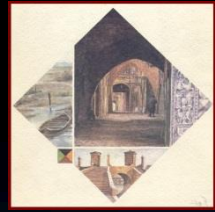


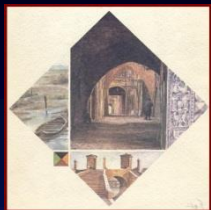
# **MIASTENIA E SINDROMI MIASTENIFORMI**

**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**



# Giunzione neuromuscolare



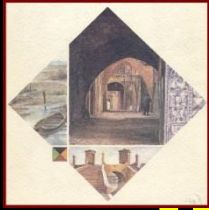


# Patologie della giunzione neuromuscolare



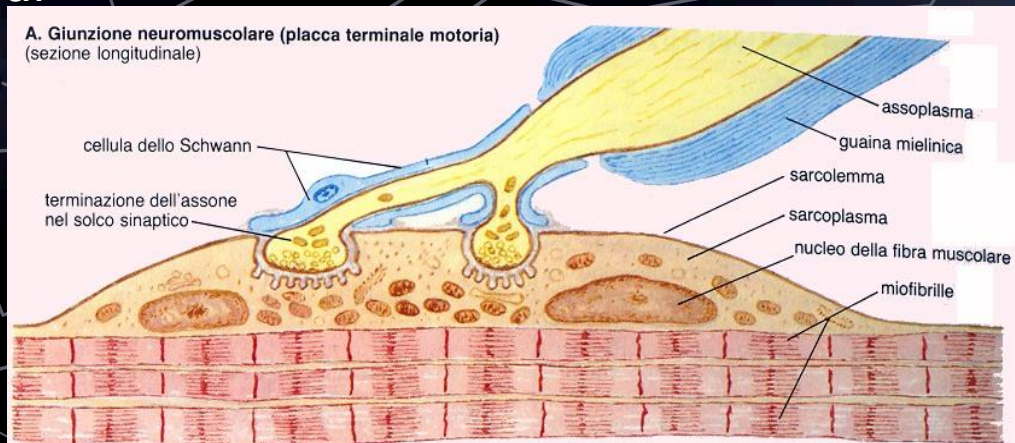
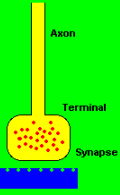
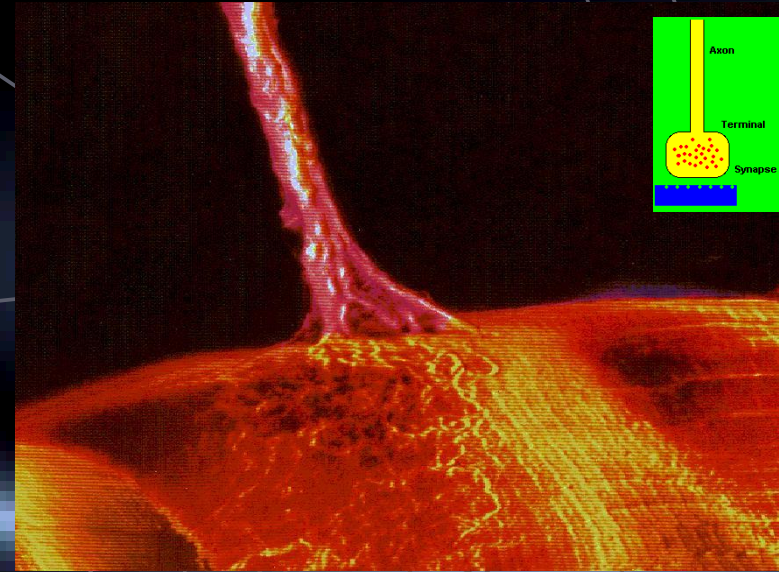
- **Acquisite**
- **Genetiche**



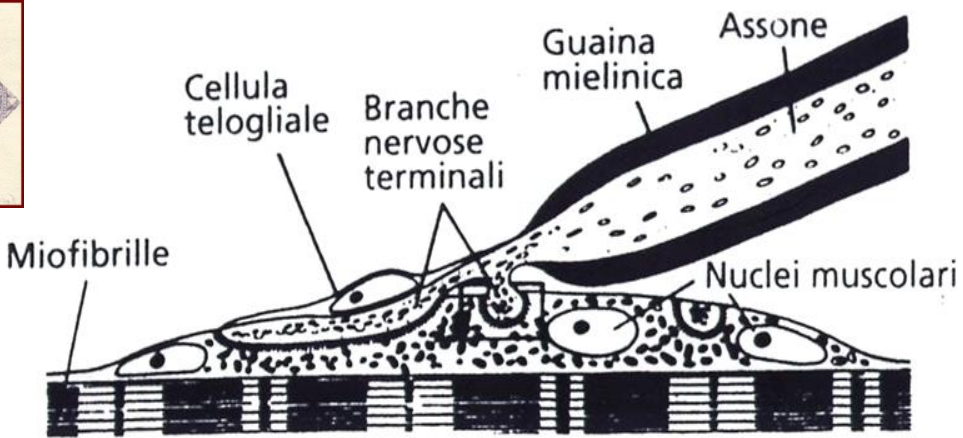


# GIUNZIONE NEUROMUSCOLARE

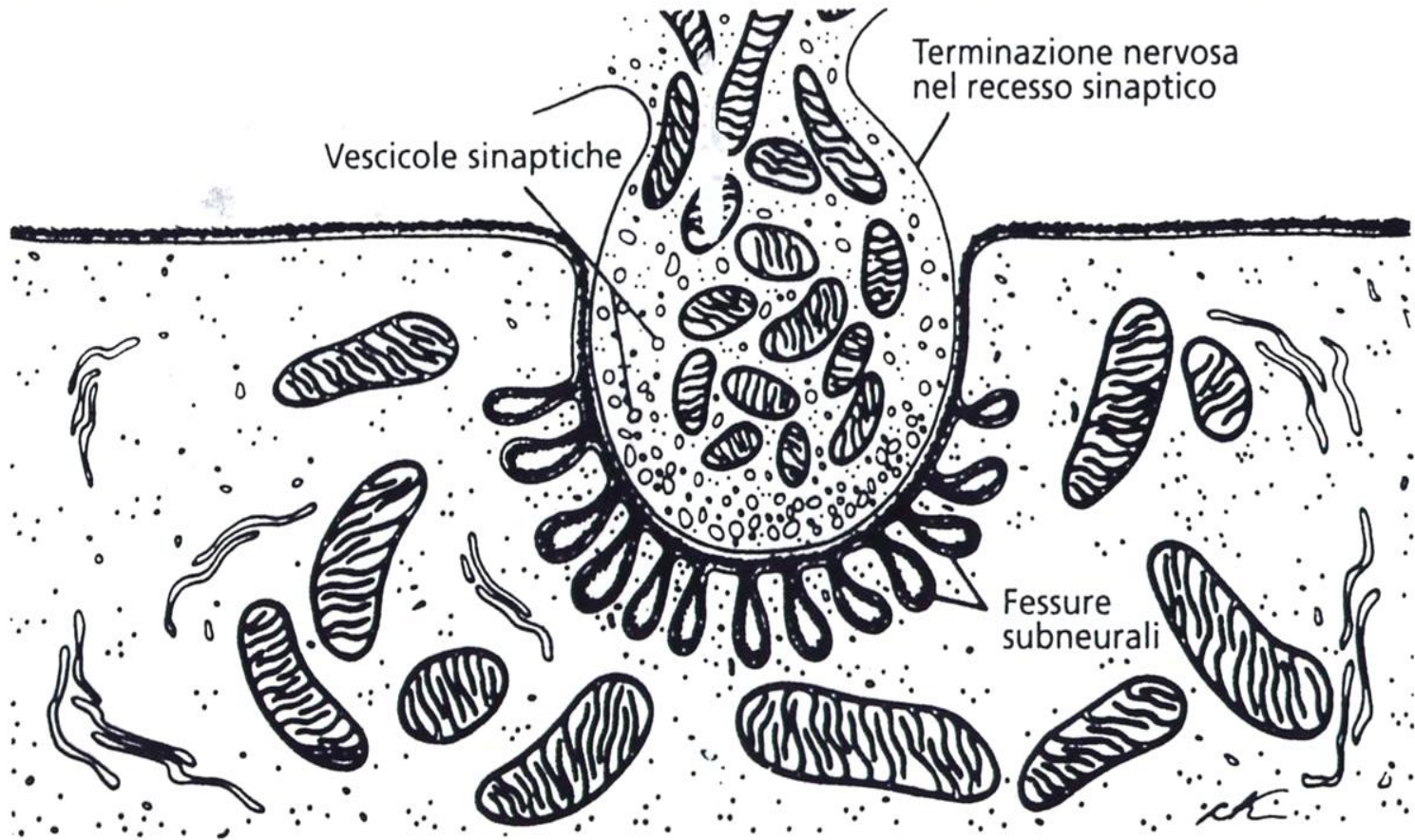
Struttura altamente complessa, che si avvale della dismissione di **Acetilcolina** dal terminale nervoso. Questo neurotrasmettitore arrivando ai recettori che si trovano sul muscolo rende possibile la formazione del potenziale d'azione muscolare. Ciò consente l'apertura di canali, che permettono il passaggio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







B



C

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



**ACh is a neurotransmitter in the CNS and the PNS:**

- **Autonomic ganglia**
- **Parasympathetic effector junctions**

**Neuromuscular junction**



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

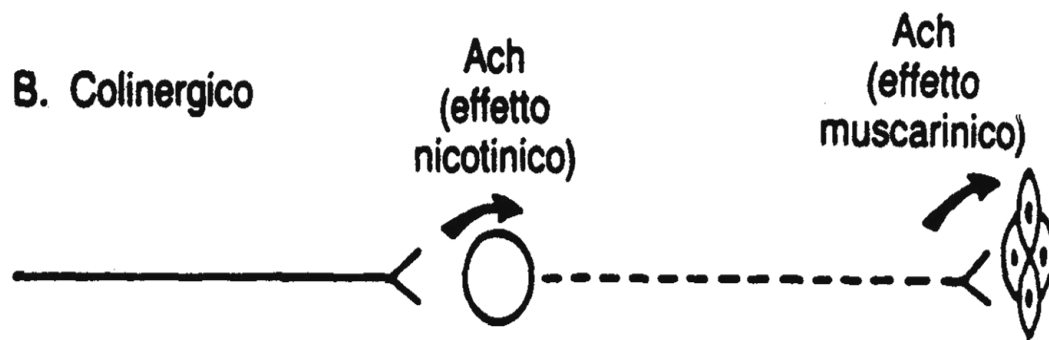
**NICOTINA** (basse dosi): si lega ai Recettori Gangliari (sinapsi pre-post-gangliare) e ai recettori dell'Acetilcolina della placca neuromuscolare. Gli effetti nicotinici dell'Acetilcolina sono aboliti dall'**esametonio** e da alte concentrazioni di nicotina.

SIMPATICO

A. Noradrenergico



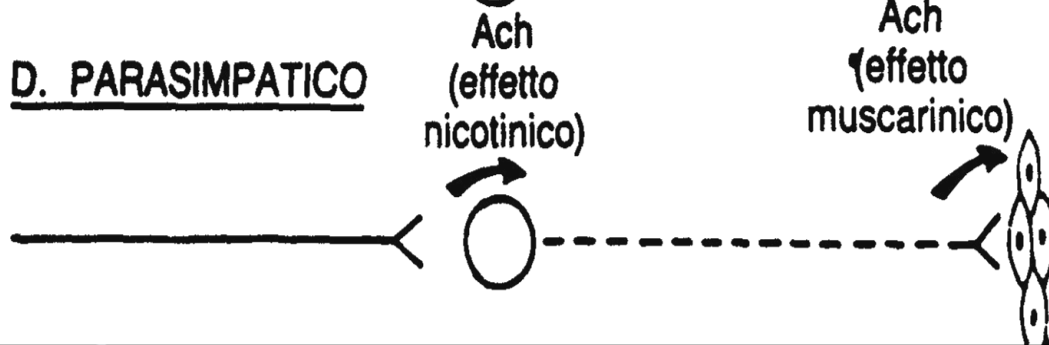
B. Colinergico



C. Surrene



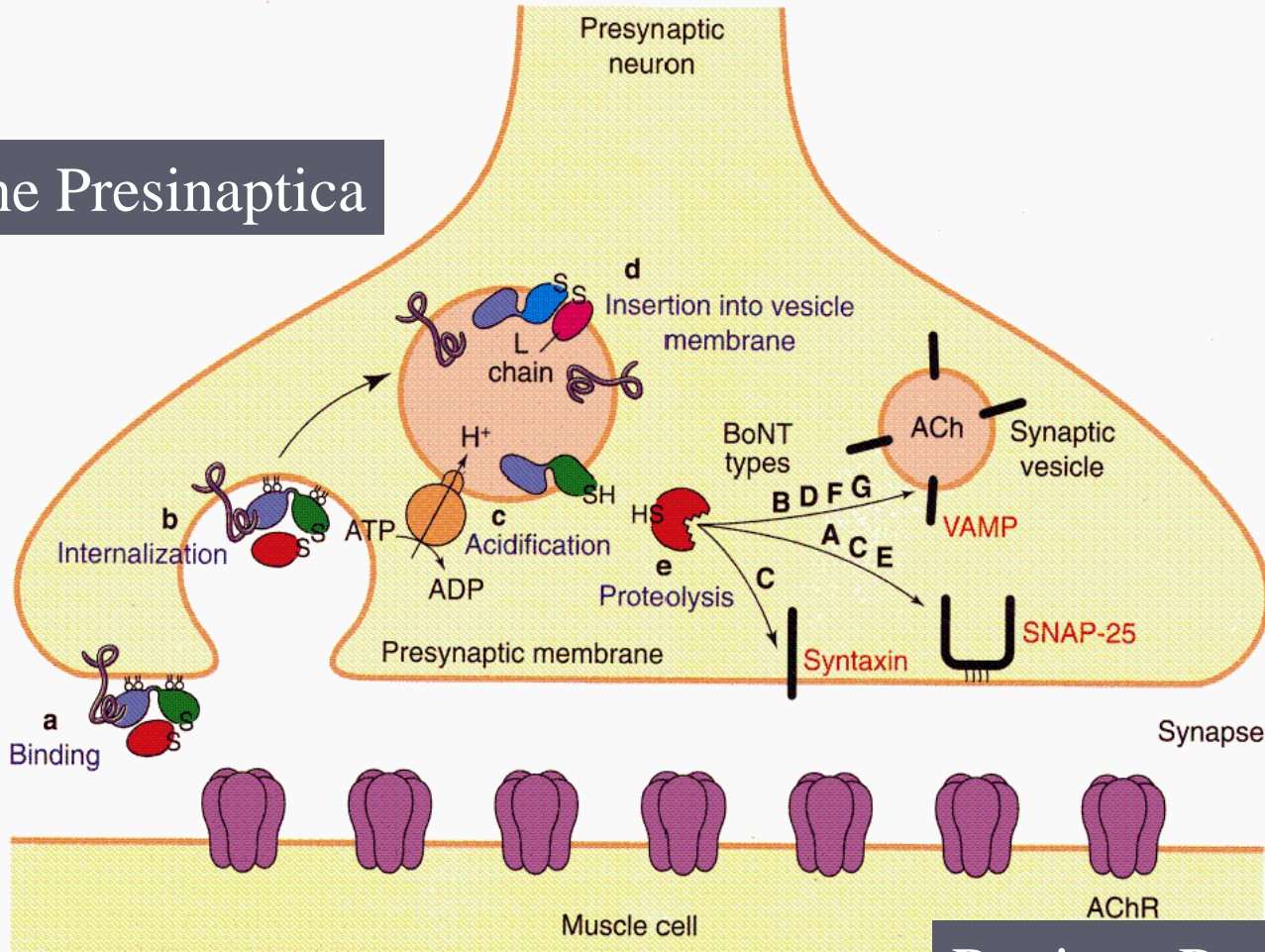
D. PARASIMPATICO



# GIUNZIONE NEUROMUSCOLARE



Regione Presinaptica



Regione Post-sinaptica

# La giunzione neuromuscolare

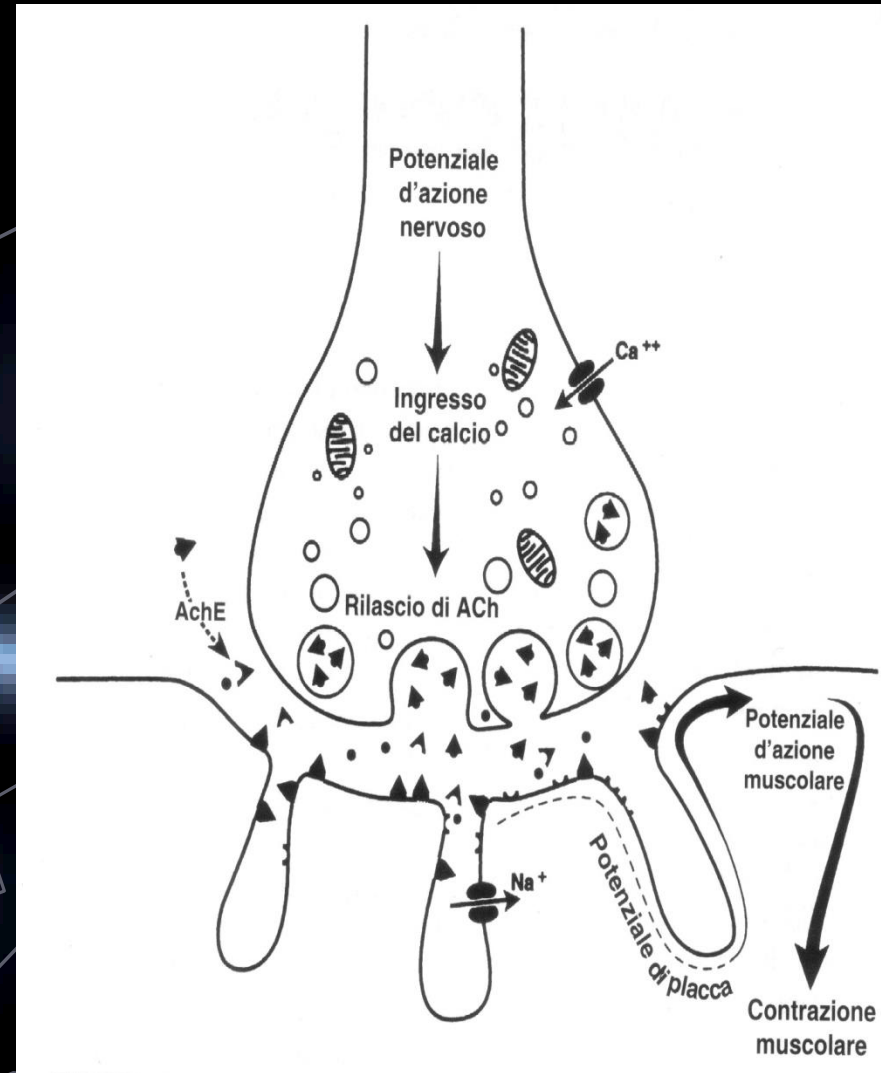
## Diagramma della giunzione neuromuscolare

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.

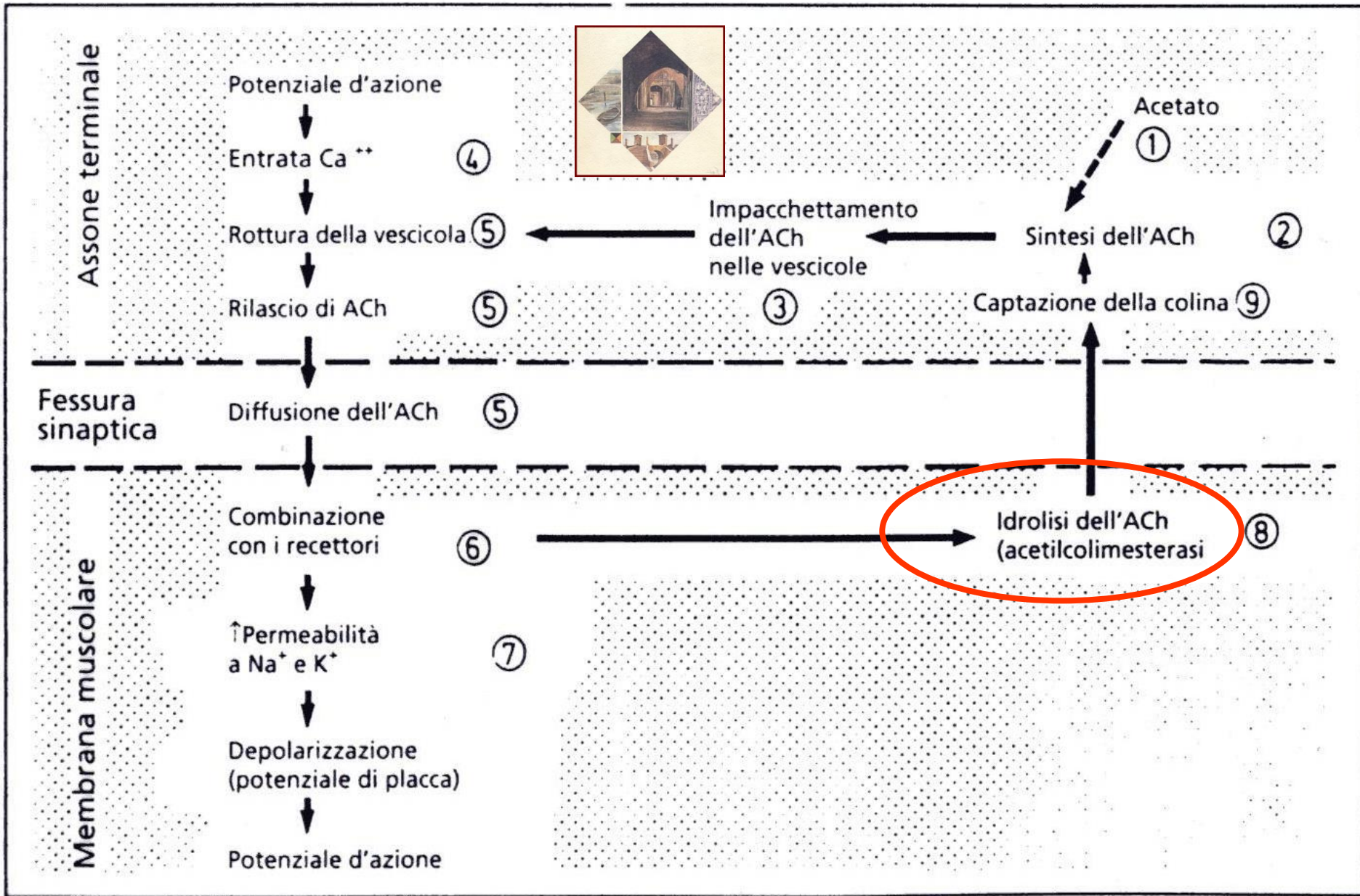
Le molecole ACh diffondono attraverso lo spazio sinaptico, si legano ai recettori postsinaptici sulla membrana muscolare, generano un potenziale di placca localizzato.

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.

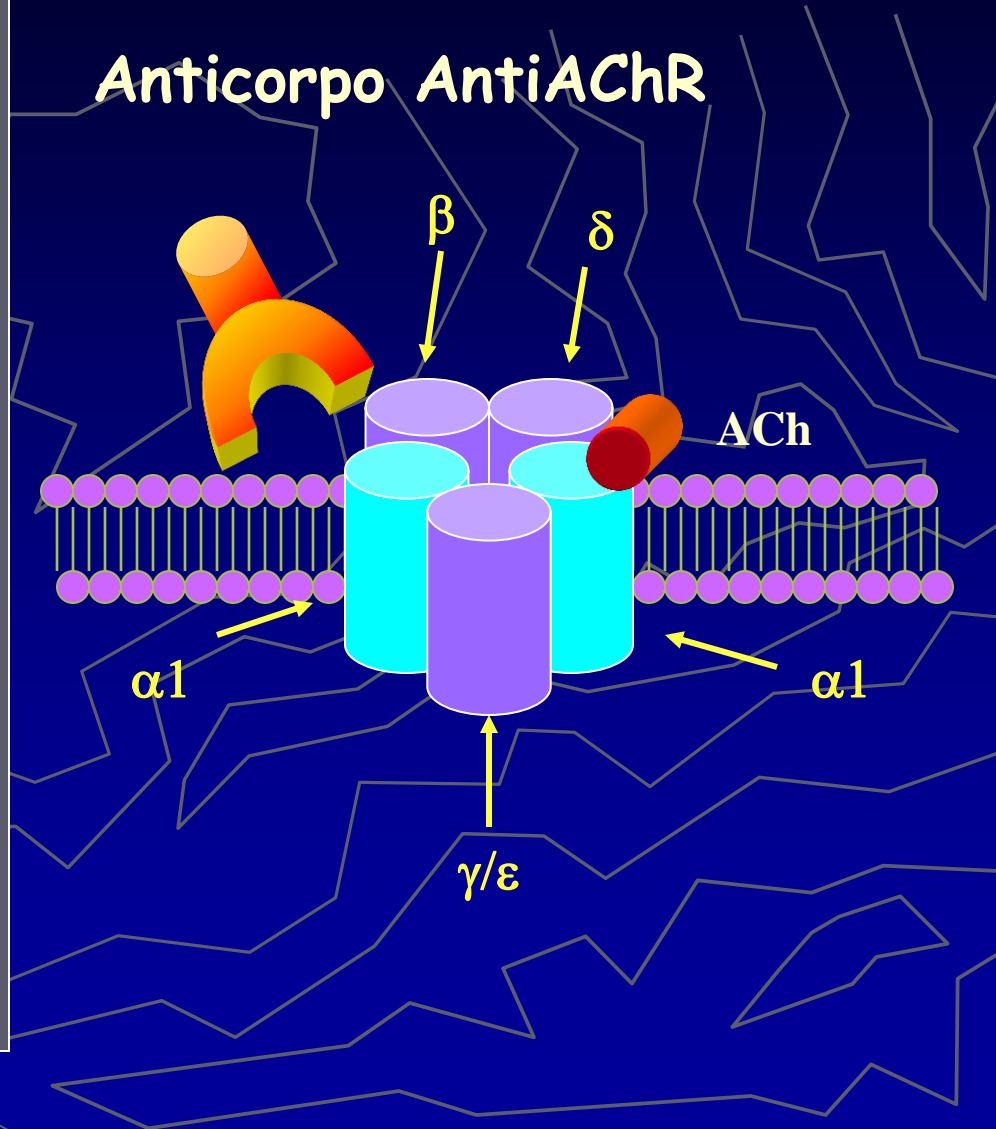
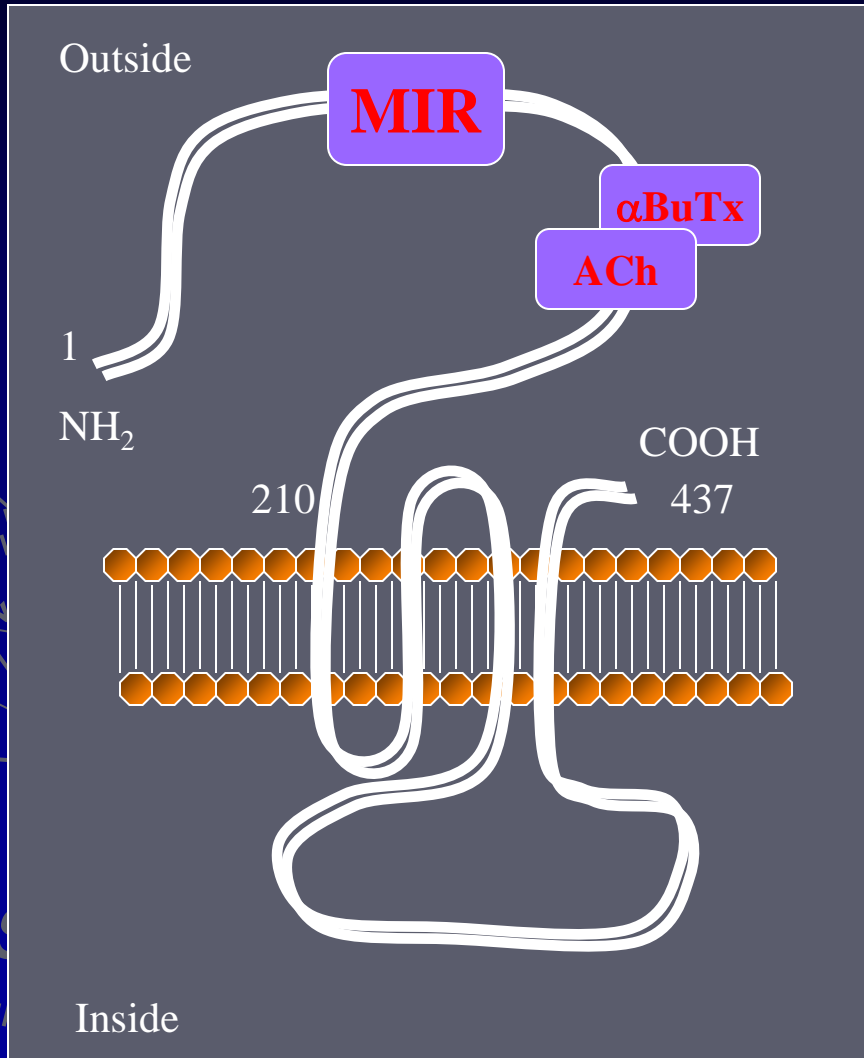




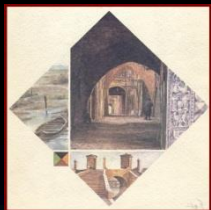




# Recettore Acetilcolinico







# 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

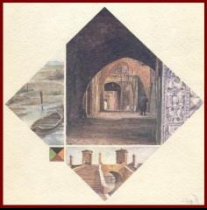


## Autoimmune channelopathies

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

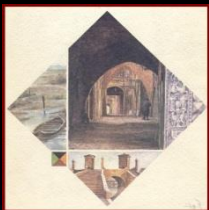
## Toxic

- ❖ Botulism
- ❖ Snake venom toxins



# 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**

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



# MIASTENIA GRAVIS

- ▶ Malattia acquisita autoimmune

## Caratteristiche

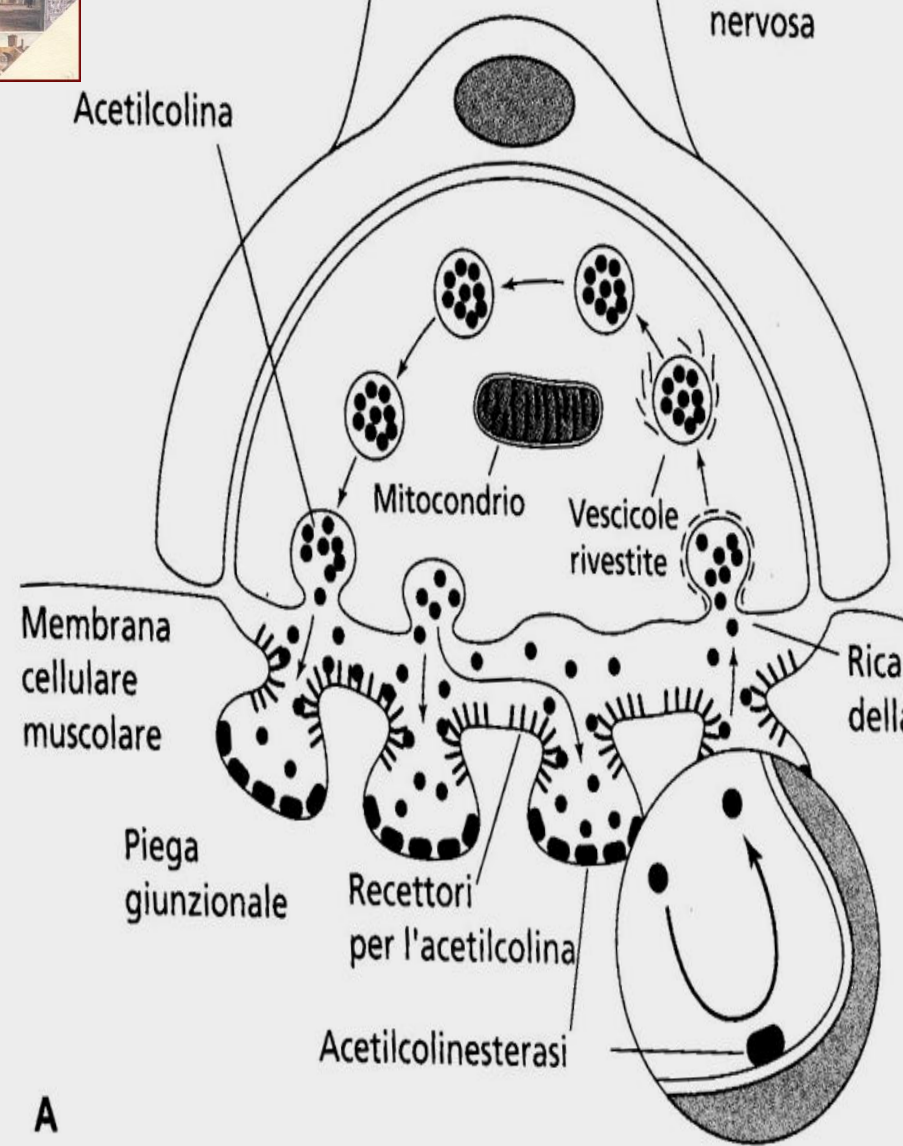
- ▶ **Abnorme affaticabilità della contrazione muscolare volontaria dopo ripetuta o continua attivazione**, tendenza al recupero con il riposo
- ▶ L'ipostenia può divenire permanente
- ▶ Quadro legato a **inattivazione e distruzione dei recettori colinergici nicotinici postsinaptici** da parte di specifici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



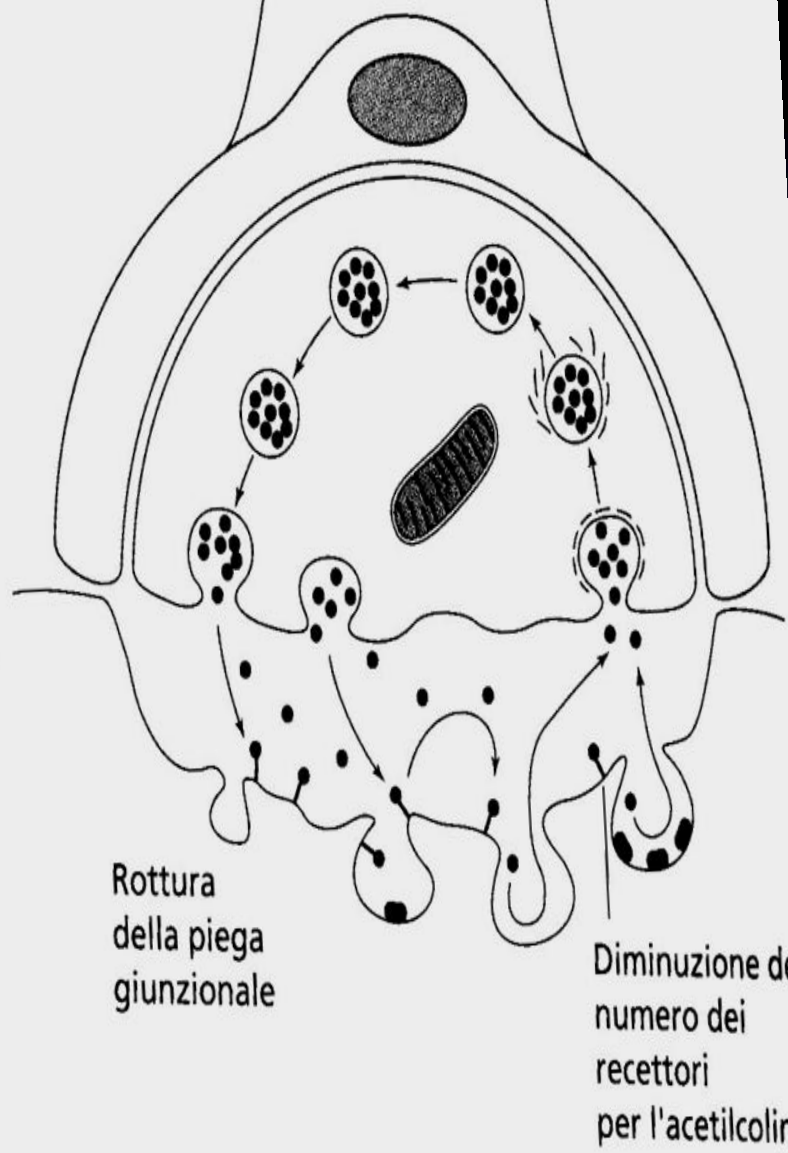


Terminazione  
nervosa

Acetilcolina

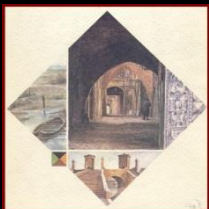


A



B

Figura 13-24



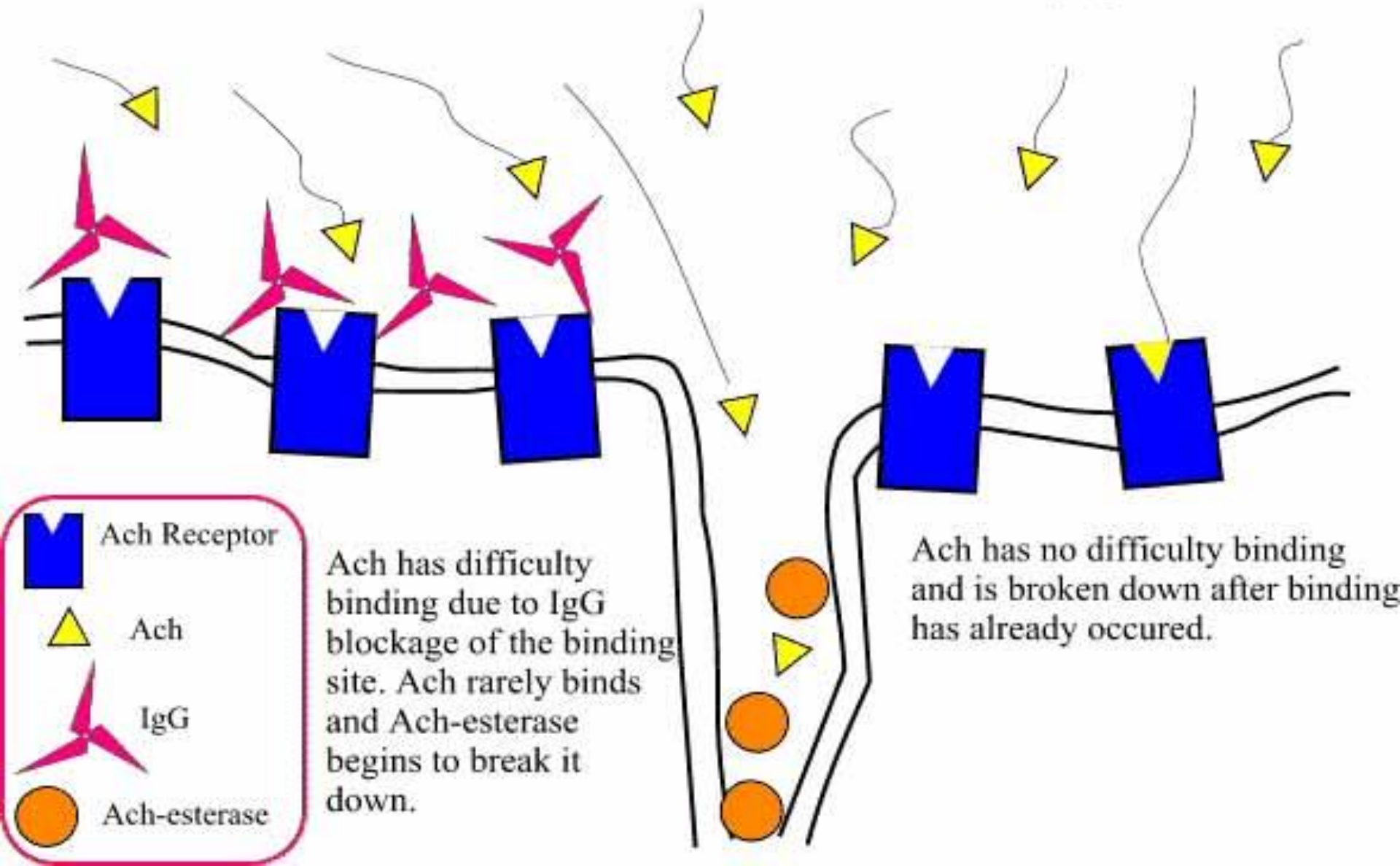
# MIASTENIA GRAVIS

- ▶ 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**: **A)** un farmaco che mantiene la Ach per maggior tempo evitandone la degradazione: sono bloccanti dell'acetilcolinesterasi: **ANTICOLINESTERASICI.**
    - **B)** terapie anti-infiammatorie immunomodulanti.

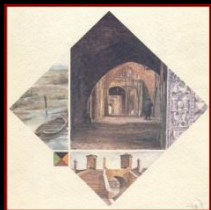
# Antibody Mediated Mechanism: Blockade of Ach

Myasthenic Synapse

Normal Synapse



*Autoanticorpi IgG contro il recettore dell'Ach*



# *MIASTENIA GRAVIS*

## *EPIDEMIOLOGIA*

### ▶ **PREVALENZA**

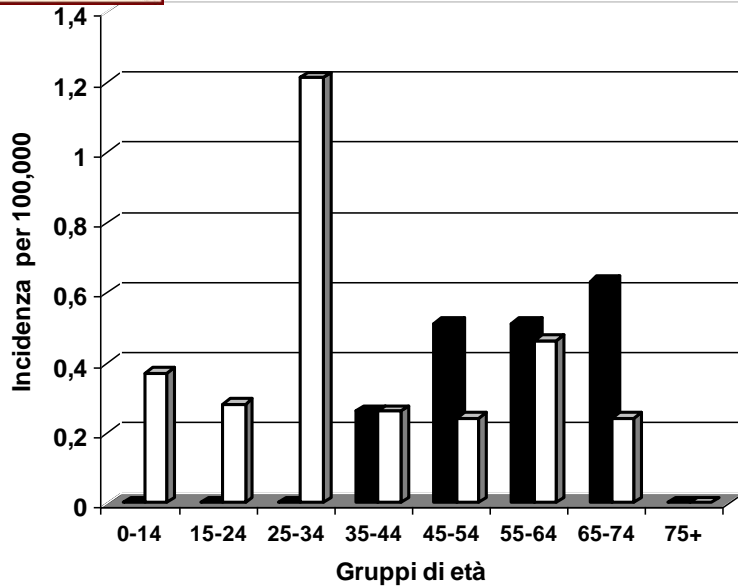
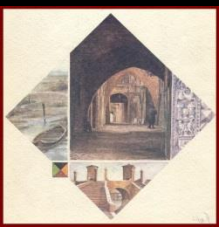
▶ **105,3 casi per 1.000.000 a Ferrara**

▶ **Incidenza annuale: circa 10 per 10<sup>6</sup>**

▶ **Può iniziare a qualsiasi età, ma l'età media d'esordio è inferiore nel sesso femminile che in quello maschile**

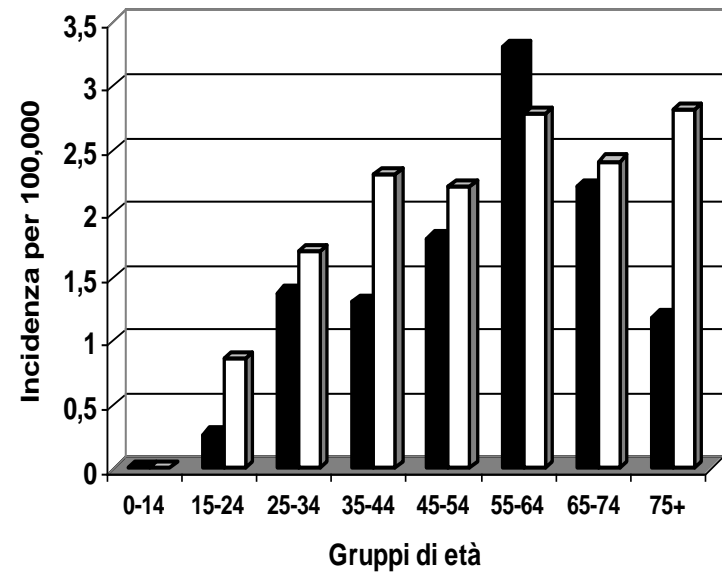


# PROVINCIA DI FERRARA



*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

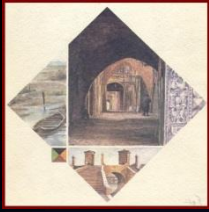
- ▶ **Esordio subdolo** e graduale o legato a fattori scatenanti (infezioni, stress, traumi, interventi chirurgici, gravidanza puerperio)
- ▶ **Distribuzione topografica** caratteristica
- ▶ **Fluttuazione dei segni/sintomi** (nell'arco della giornata, da un giorno all'altro)



# MIASTENIA GRAVIS: CLINICA

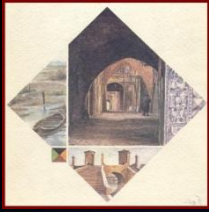
- **fenomeno miastenico**: disordine di moto periferica che si aggrava con esercizio e si attenua con riposo: il paziente è estremamente affaticabile
- disturbi si aggravano durante l'arco della giornata, diventano marcati alla sera.
- caratteristico il coinvolgimento dei **muscoli oculomotori**:
  - ▶ elevatore della palpebra → ptosi
  - ▶ muscolatura oculare estrinseca → diplopia
  - ▶ Muscoli masticatori occlusori → mascella cadente
- anche **muscoli ad innervazione bulbare**, con disartria, disfonia, disfagia,
- **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.





# *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**

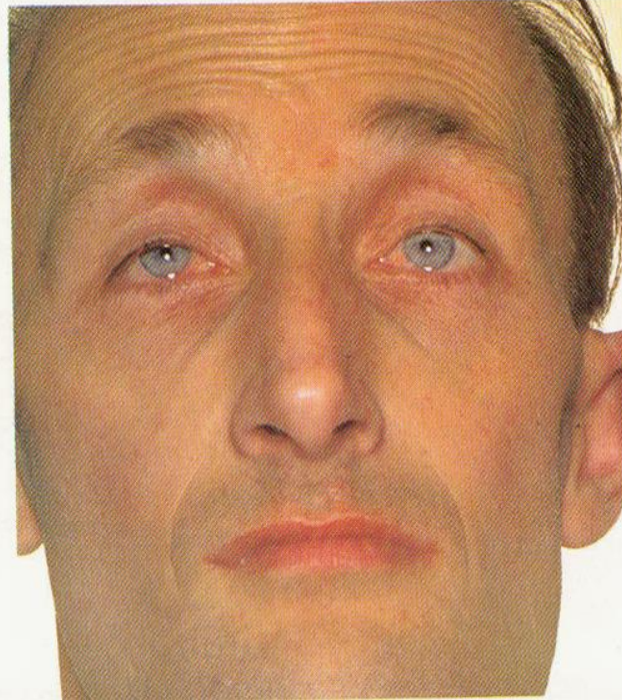
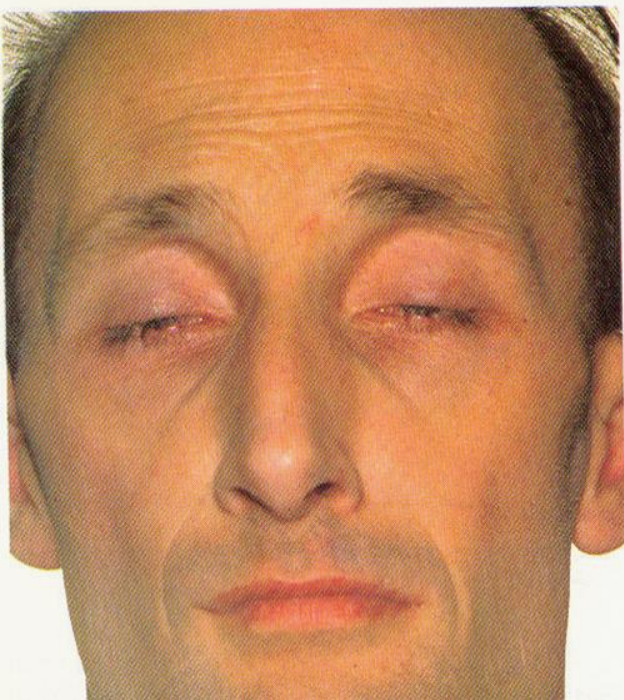


# MIASTENIA GRAVIS

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

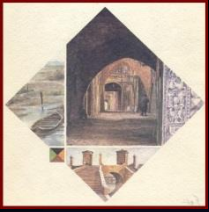


# miastenia sintomi oculari



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





# ptosi palpebrale

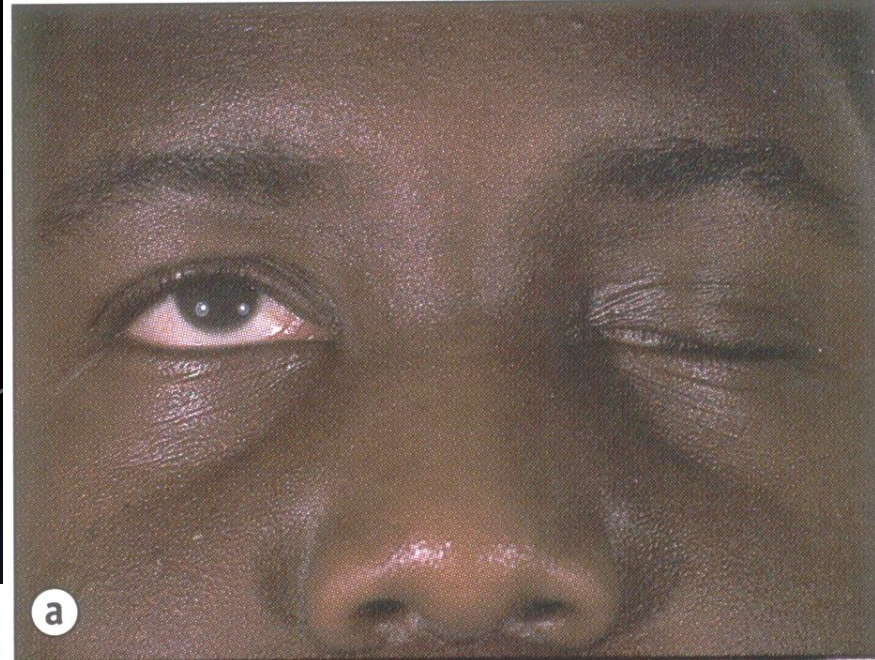
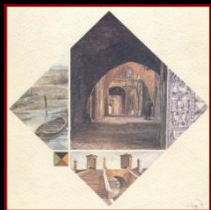


Fig. 14.5 *Aspetto degli occhi (a) prima e (b) dopo iniezione endovenosa di Tensilon.*





# 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**



## Myasthenia Gravis Classification

### Myasthenia Gravis Foundation<sup>†</sup>

**Class I:** Ocular myasthenia (may have weakness of eye closure all other muscles have normal strength)

**Class II\*:** Mild weakness (affecting muscles besides ocular muscles; may also have ocular muscle weakness of any degree)

Class IIa: mostly affecting extremities, axial muscles, or both; may also have involvement of oropharyngeal muscles to lesser degree

Class IIb: mostly involving oropharyngeal, respiratory muscles, or both; may also have involvement of extremities, axial muscles, or both to lesser or equal degree

**Class III\*:** Moderate weakness (in muscles besides ocular muscles; may also have weakness of any degree of ocular muscles)

Class IIIa: involvement is mostly of extremities, axial muscles, or both; may also have involvement of oropharyngeal muscles to lesser degree

Class IIIb: mostly involving oropharyngeal, respiratory muscles, or both; may also have involvement of extremities, axial muscles, or both to lesser or equal degree

**Class IV\*:** Severe weakness (in muscles besides ocular muscles; may also have weakness of any degree of ocular muscles)

Class IVa: involvement is mostly of extremities, axial muscles, or both; may also have involvement of oropharyngeal muscles to lesser degree

Class IVb: mostly involving oropharyngeal, respiratory muscles, or both; may also have involvement of extremities, axial muscles, or both to lesser or equal degree

**Class V:** Myasthenic crisis [intubation, with or without mechanical ventilation (except when intubated for routine postoperative management), quantitative myasthenia gravis scoring system developed for determination of disease severity]

\*Class II–IV are divided into subgroups according to predominance of muscle weakness: (a) limb and trunk; (b) bulbar.

<sup>†</sup>Myasthenia Gravis Foundation of America (MGFA) clinical classification based on neurologic examination limitations of clinical classification fluctuating weakness examiner's subjective classification of mild, moderate, severe classification should be based on most severely affected muscles.



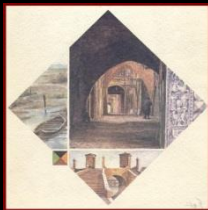


Tabella 24. - *Medicamenti che possono aggravare la miastenia e possibili sostituti* (da Berndt)

**Sostanze aggravanti**

**Possibilità di sostituzione**

Curaro e derivati

Narcosi più profonda o susammentonio

Antireumatici

Aspirina<sup>®</sup> - Fenilbutazone

(Chinino o chinolina)

Chinidina

Digitale

Propinamide Xilocaina

Reserpina

Ganglioplegici

Reserpina- Metil- Dopa

Etere, cloruro di etilene

Barbiturici ad azione rapida

(alotano)

Morfina e derivati

Aggiunta di Lorfan<sup>®</sup>

Purganti contenenti Mg

Solfato di soda

Tetracicline, aminoglicosidi

Cefalosporine, Cloramfenicolo

Polimixine

Eritromicina, nitrofuranci

Sulfamidici

Acidi

Penicillina

Benzotiadiazine

Spirolattone - Triamterene

Corticosteroidi e ACTH

Sali d'oro, Fenilbutazone, Aspirina

D-penicillamina

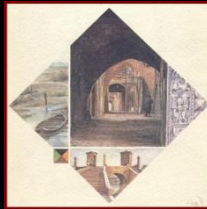
Indometacina, Flufenamina

Miorilassanti, neurolettici, tranquillanti

(benzonazepine)

Sedativi, ipnotici

Diminuzione della dose e sorveglianza accurata



Drug Class	Medication
Antipsychotics	Phenothiazines, sulpiride, atypicals (clozapine)
Neuromuscular-blocking drugs	Suocirylcholine, Vecuronium
Anticholinergic drugs	Including ocular proparacaine
Cardiovascular medications	Cibenzoline Lidocaine (systemic dosing) Procainamide Propranolol (and other beta blockers) Quinidine Verapamil Bretylium Statins
Neurologic and psychoactive medications	Chlorpromazine Lithium Phenytoin Carbamazepin Trihexyphenidyl Trimethadione
Antibiotics	All aminoglycosides Ciprofloxacin Colistin Lincomycins (includes clindamycin) Macrolides Erythromycin Clarithromycin Telithromycin (has risk of exacerbation of MG, including rapid onset of life-threatening acute respiratory failure) Penicillins (include ampicillin and imipenem-cilastatin) Polymyxins Tetracyclines
Other antimicrobial drugs	Emetine Imiquimod Ritonavir
Antirheumatologic and immunosuppressive medications	Chloroquine Penicillamine Prednisone (and other glucocorticosteroids) Interferons
Other medication	Aprotinin Iodinated-contrast agents Levonorgestrel Magnesium (including magnesium sulfate) Methoxyflurane Pyrantel pamoate Propafenone Dextro carnitine-levocarnitine but not levocarnitine alone Interferon alfa Methocarbamol Transdermal nicotine Acetazolamide

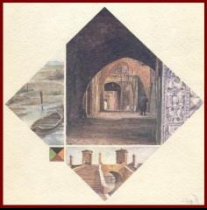
Patients who develop MC in their great majority have a **precipitating factor**, although, in 30–40% of cases, none is found. **Respiratory infection** (40%), **emotional stresses**, microaspirations (10%), **changes in medication regimen** (8%), **surgery**, or **trauma** are among the most common predisposing .

**Many drugs** exacerbate MG and may determine MC. Initial treatment with prednisone led to exacerbation of MG in almost half of patients, whereas 9–18% of them develop MC.

**Contrast agents** and **electrolyte alterations** (hypokalemia, hypophosphatemia) may exacerbate muscle weakness.

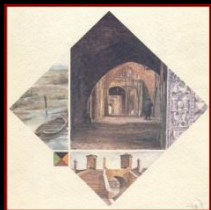
**Thyroid disease**, which can coexist with MG, can exacerbate or unmask MG weakness when untreated, while over-replacement with levothyroxine may also cause MC.

If a MG patient requires **general anaesthesia**, neuromuscular-blocking agents should be used cautiously since they are particularly sensitive to nondepolarizing agents and the response to depolarizing drugs is variable.



## *Farmaci controindicati o da impiegare con cautela nei pazienti con miastenia gravis*

- ▶ **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 con 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



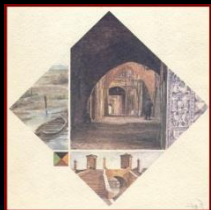


# ***MIASTENIA GRAVIS***

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.**



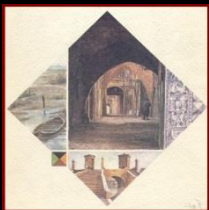
# Deficit di forza di tipo miastenico da assunzione di farmaci

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 PAZIENTE È IN RESPIRAZIONE ASSISTITA)**

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



# ANTIBIOTICI DA PRIVILEGIARE

- ▶ **CEFALOSPORINE**
- ▶ **CLORANFENICOLO**
- ▶ **ERITROMICINA**
- ▶ **NITROFURANICI**



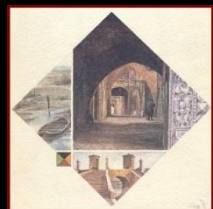
# ***MIASTENIA GRAVIS***

Farmaci da evitare e da usare con cautela

## ▶ **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*





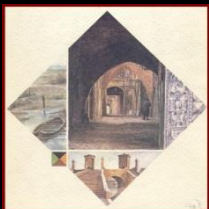
# *Farmaci controindicati o da impiegare con cautela nei pazienti con miastenia gravis (Girman e Weinreich)*

## ▶ **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***

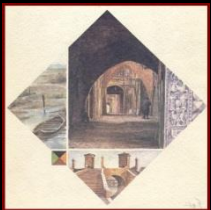
Farmaci da evitare e da usare con cautela

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



# CHINA e CHININO

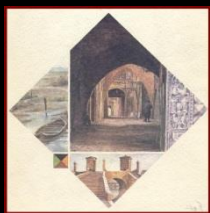
- ▶ Pianta delle Rubiacee, ricca di alcaloidi
- ▶ Solfato basico di chinina
- ▶ Aumenta la risposta tensiva a un singolo stimolo massimale applicato al muscolo,
- ▶ Ma aumenta anche il periodo refrattario, tanto che la risposta alla stimolazione tetanica ripetitiva diminuisce.
- ▶ **Diminuisce l'eccitabilità 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 pazienti con miastenia gravis

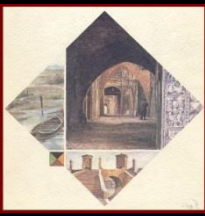
- ▶ **Miorilassanti e Benzodiazepine:**
- ▶ considerando le modalità dell'azione di blocco neuro-muscolare, si avrà sinergismo con i non-depolarizzanti,
- ▶ con i depolarizzanti dopo un eventuale antagonismo iniziale, si potrà osservare un blocco prolungato a causa del trattamento con anticolinesterasici.





## *Farmaci controindicati o da impiegare con cautela nei pazienti con miastenia gravis*

- ▶ **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.



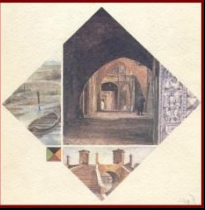
# *Farmaci controindicati o da impiegare con cautela nei pazienti con miastenia gravis (Girman e Weinreich )*

## ▶ **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

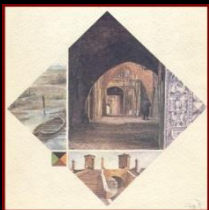
- ▶ **Come antidolorifici, antipiretici, antinfiammatori, utilizzare:**
- ▶ **Fans** (voltaren, orudis, mesulid, etc.) o aspirina o paracetamolo (Efferalgan)
- ▶ Non vi sono controindicazioni all'impiego di anestetici locali (lidocaina, tetracaina, mepivacaina) per piccoli interventi chirurgici od odontoiatrici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

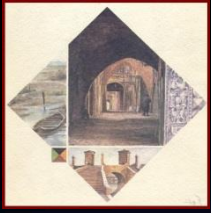
- ▶ Cautela per le vaccinazioni e,
- ▶ se possibile, per i mezzi di contrasto per gli esami radiologici
- ▶ Come antibiotici usare, se possibile, **cefalosporine**



# 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 Pseudo-paralitica (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)



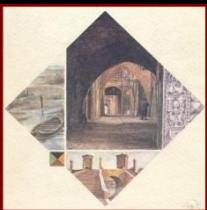


# Studentessa inglese M. Walker, 1934.

► Ospedale di Londra St. Alfege:

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

# 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.**

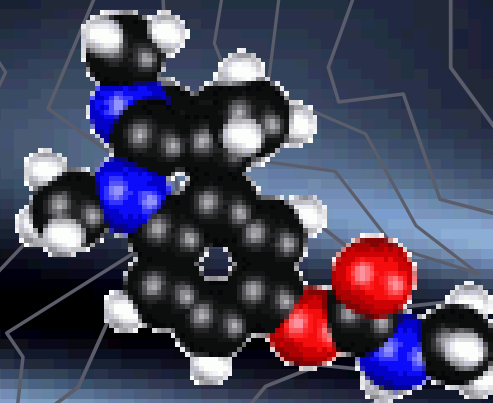


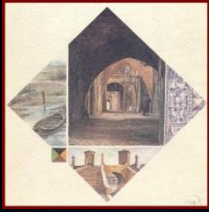


**The Percy Lavon Julian commemorative stamp was issued in January 1993 as part of the U.S. Postal Service's Black Heritage Series.**

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**





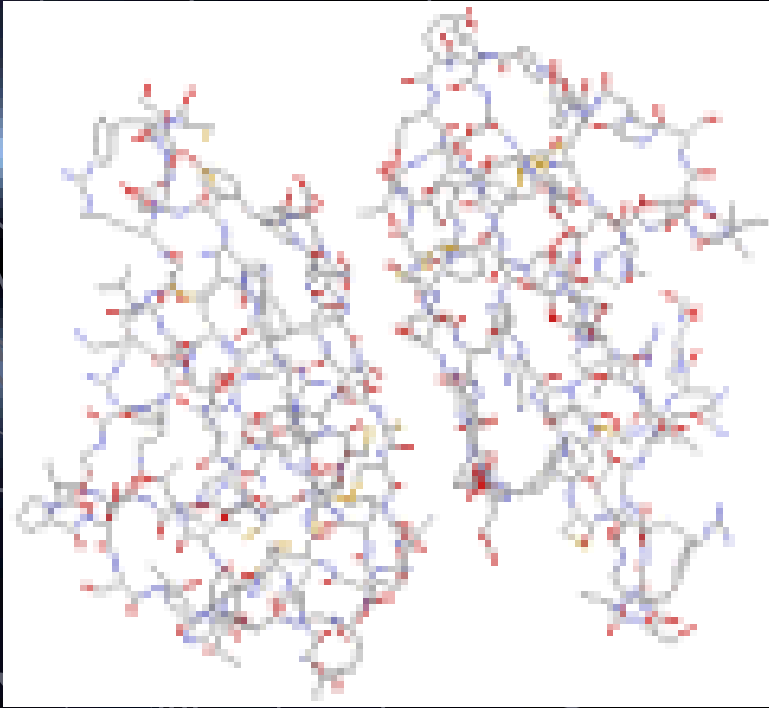
# Immunopatologia 1.

- Ipotizzata l'esistenza di un fattore autoimmune rivolto contro la placca motoria (JA Simpson 1960; Nastuk 1960)
- Alta frequenza di associazione fra MG e malattie autoimmuni (JA Simpson 1960)
- Scoperta **l'alfa-bungarotossina**, possibilità di isolare e purificare il recettore della acetilcolina (**AChR**)



# $\alpha$ -bungarotoxin

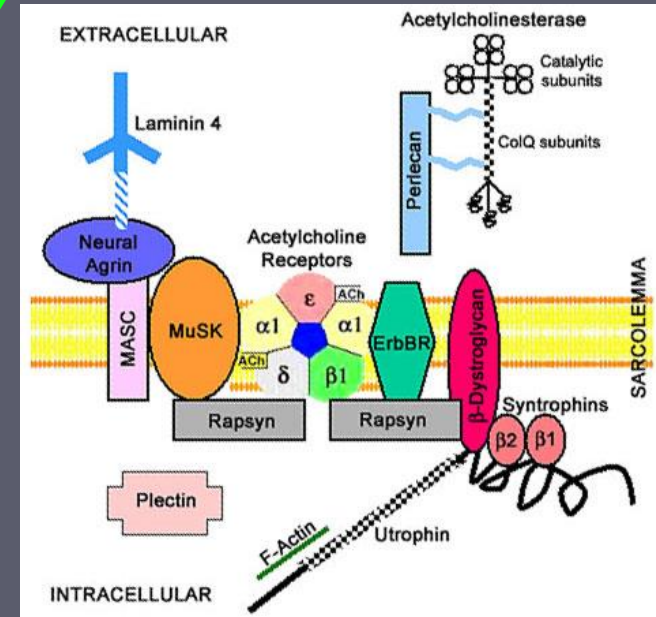
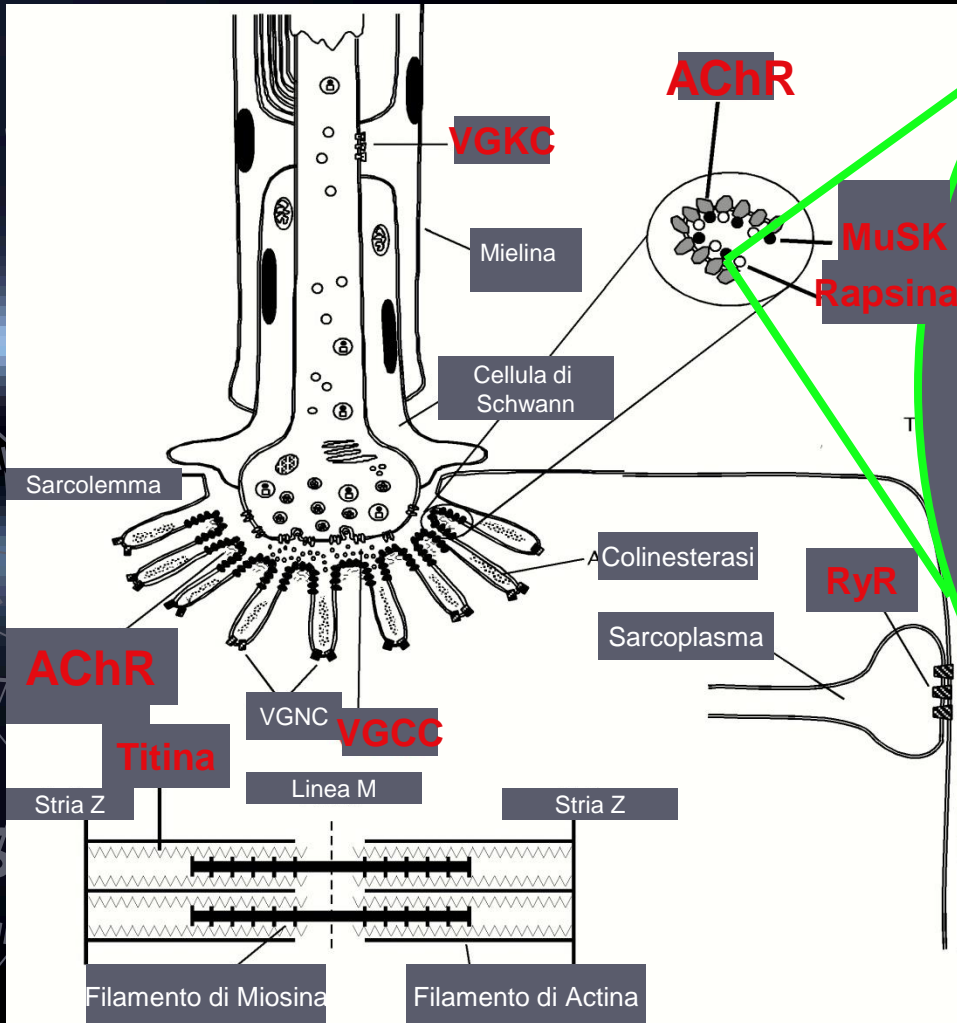
Obtained from the venom of an Indian snake called the krait, **specifically blocks *muscular* nicotinic receptors.**



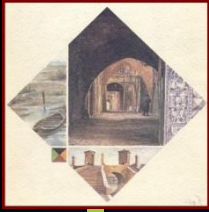
Crotalo

**impedisce la trasmissione colinergica.**

# Proteine della Giunzione Neuromuscolare







# 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)**



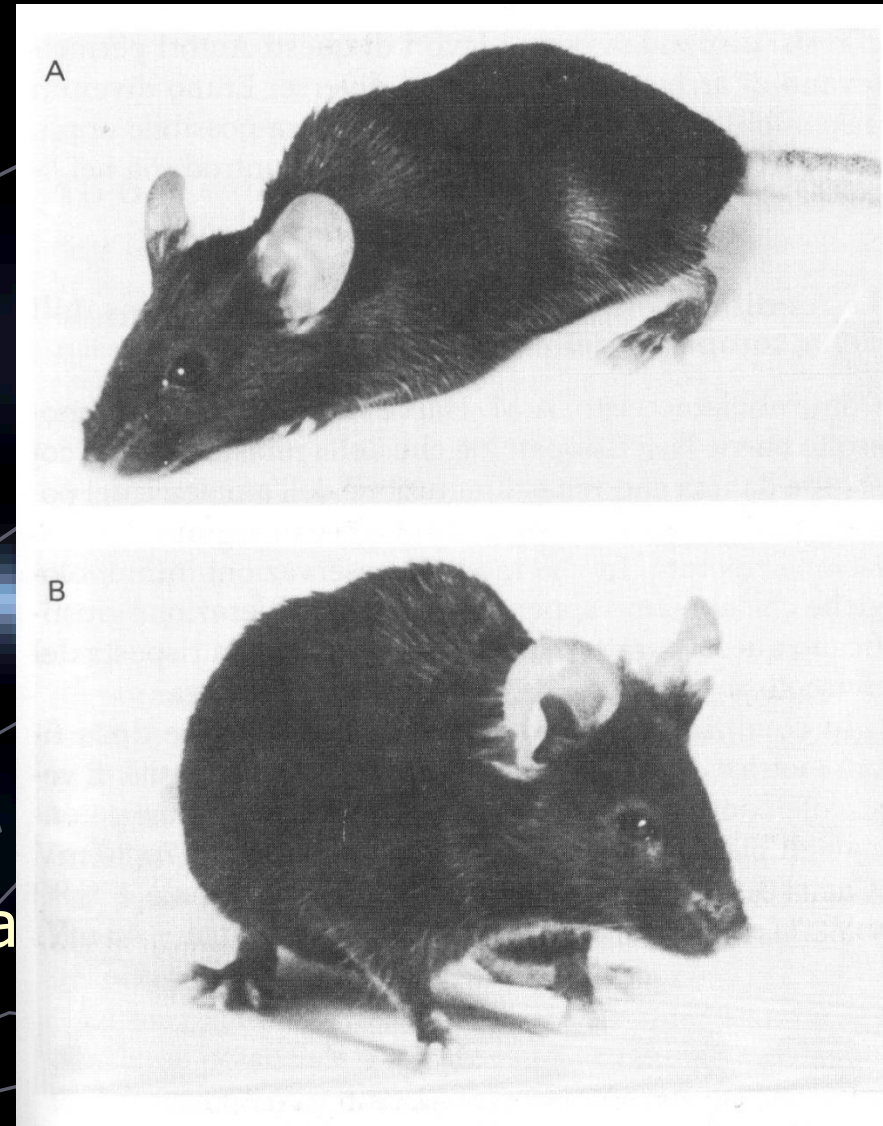
TOPI TRATTATI CON UN'IMMUNOGLOBULINA DELLA CLASSE IgG OTTENUTA DAL SIERO DI SANGUE DI PAZIENTI MIASTENICI PRESENTANO UN QUADRO CLINICO DI MISTENIA GRAVIS

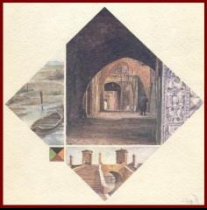
Postura di topolino miastenico prima e dopo trattamento con neostigmina.

Per riprodurre la sindrome il topolino era stato immunizzato con AchR di cui è ricco l'organo elettrico di alcuni pesci (Torpedo C).

Dopo 45 giorni gli è stata praticata una iniezione di richiamo.

**Toyka, 1975**

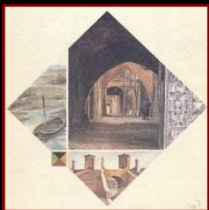




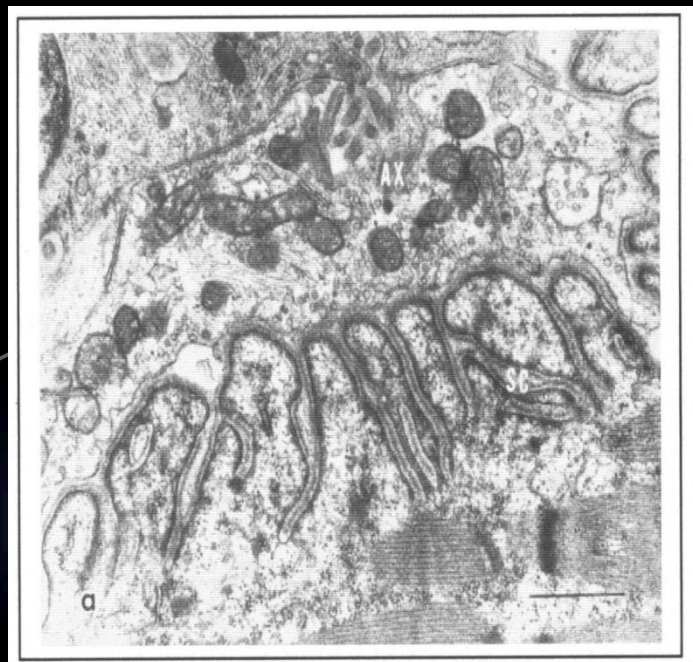
# Ab anti-AChR. Ruolo patogenetico

- Ab policlonali, di classe IgG, bivalenti, reagiscono sulla superficie della membrana post-sinaptica in modo crociato con gli AChR
- **Blocco del legame fra Recettore e mediatore**
- **Aumento della degradazione, internalizzazione, riduzione del Numero di AChR**
- **Lisi della membrana post-sinaptica complemento-mediata**
- **Scomparsa delle pieghe, semplificazione della membrana post-sinaptica**

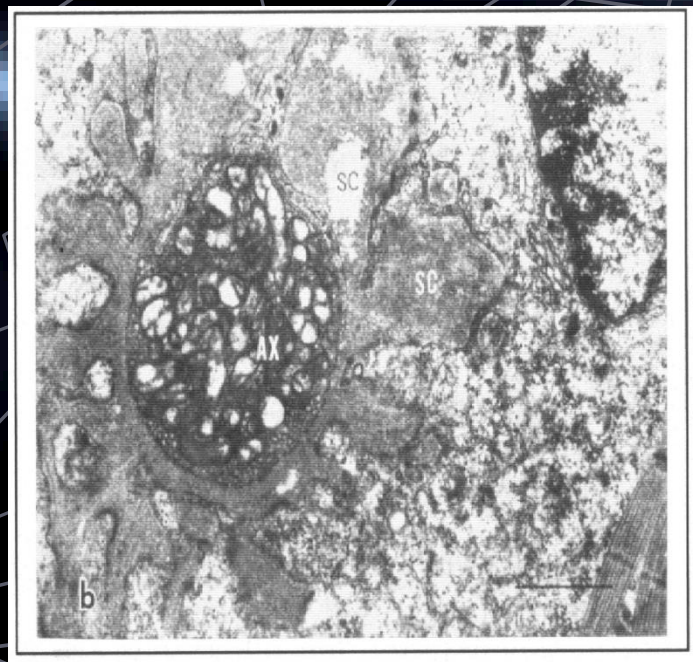




## Giunzione neuromuscolare normale

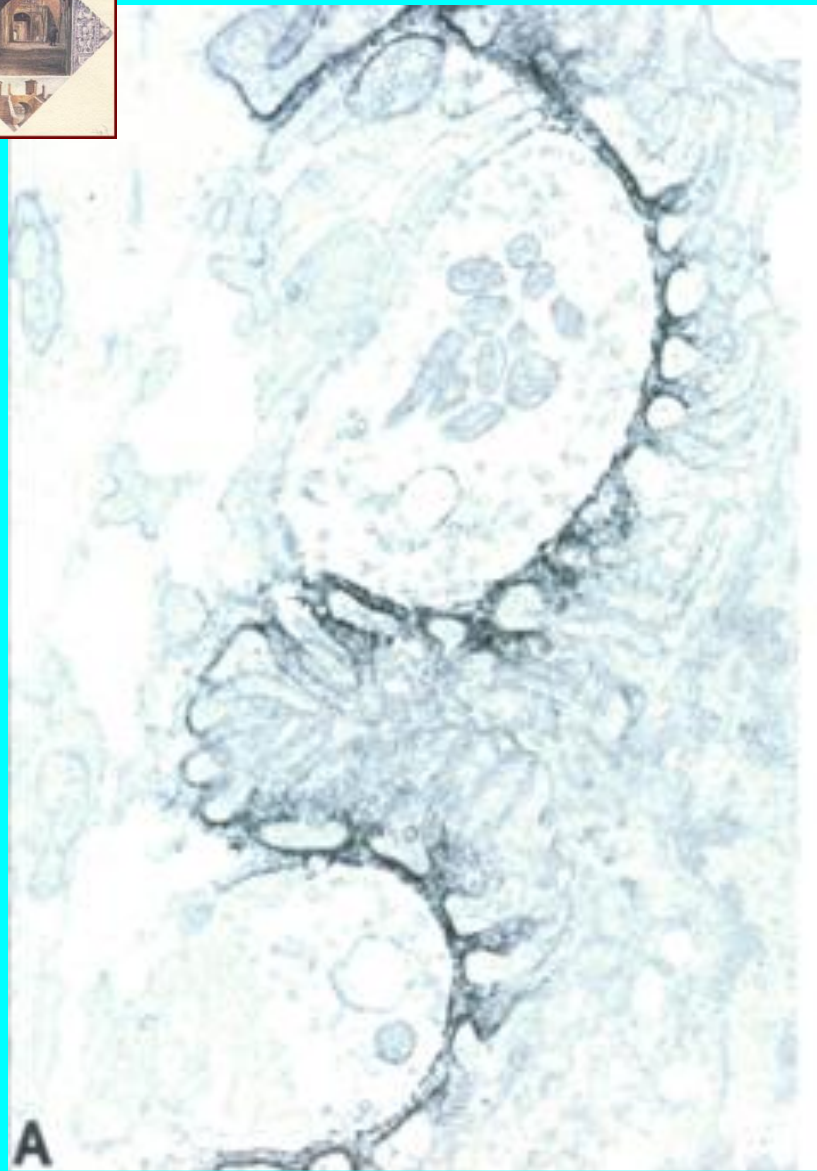
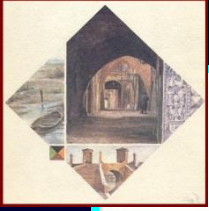


## Giunzione neuromuscolare nella MG in microscopia elettronica

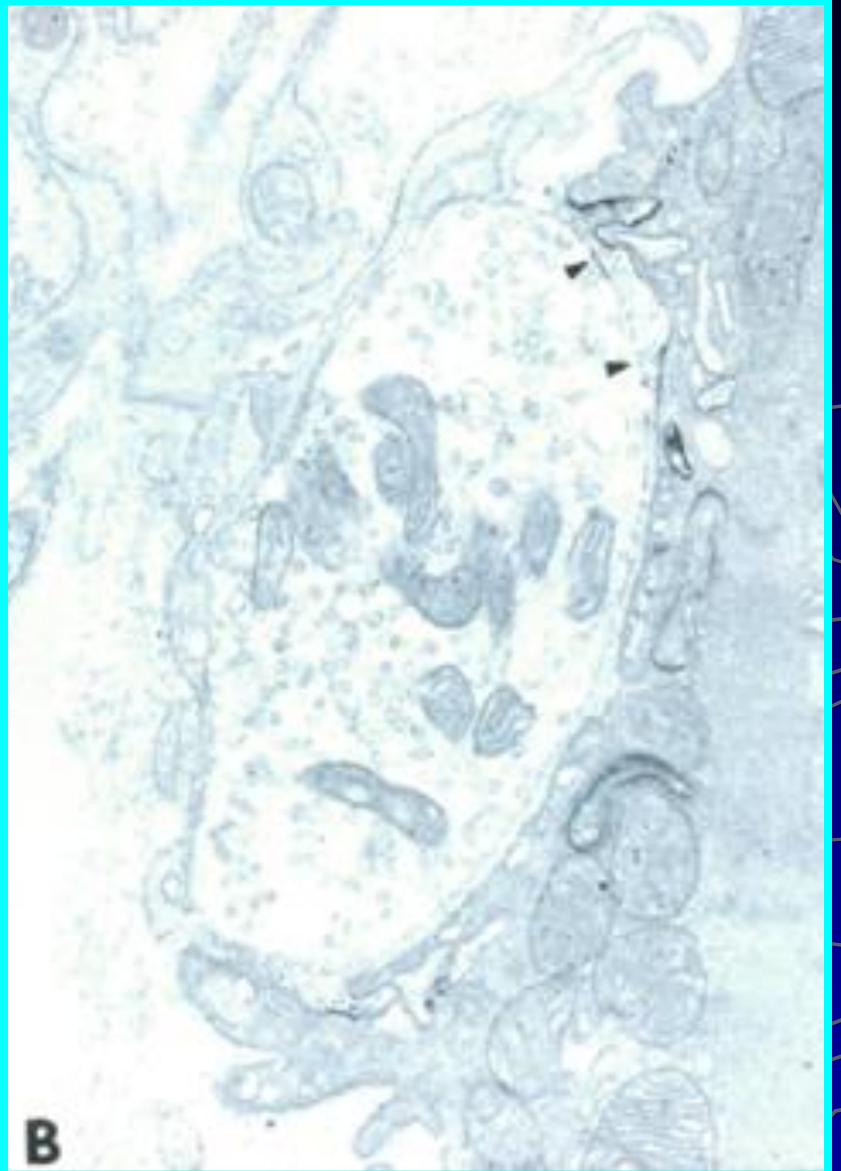




# Giunzione neuromuscolare



**A**  
Normale



**B**  
Miastenia

# Il recettore colinergico nicotinico AChR

AChR glicoproteina transmembrana, a  
forma di rosetta, composta da 5  
sub-unità, sistemate attorno a un  
canale

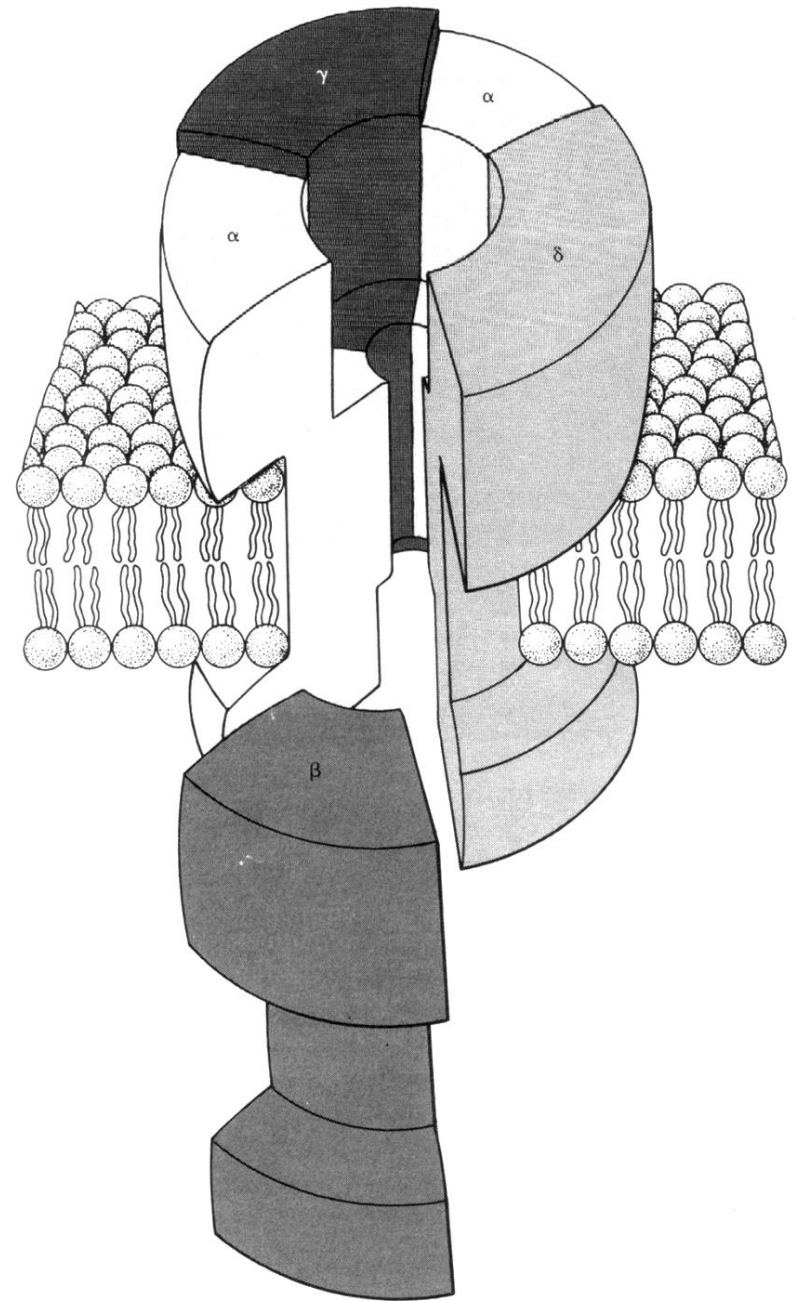
Conformazione fetale:  $\alpha$  (2)  $\beta$  (1)  $\delta$   
(1)  $\gamma$  (1)

Conformazione adulta:  $\alpha$  (2)  $\beta$  (1)  $\delta$   
(1)  $\epsilon$  (1)

La subunità  $\alpha$  contiene :

Sito di legame per ACh : 1  
molecola ACh si lega alle 2  
subunità  $\alpha$ , alta affinità, apertura  
canale, ingresso  $\text{Na}^+$

“Main Immunogenic Region”  
(MIR) : sito di legame per la  
maggior parte degli Ab anti-AChR







# Ab anti-AChR. Origine e significato

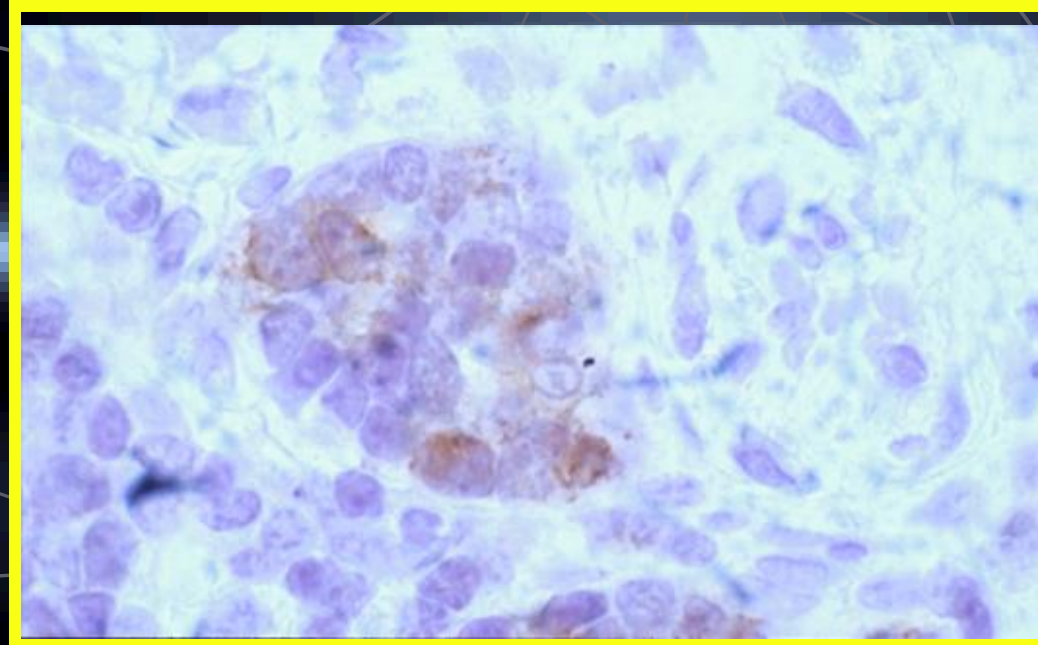
► Fenomeno T linfocitario AChR specifico

► Evento iniziale: rottura della tolleranza immunologica verso la MIR (*Main Immunogenic Region*)

► Nel soggetto MG continua sorgente di produzione Ab anti-AChR, presenti nell'85-90% delle forme generalizzate

► **Ruolo della ghiandola timica nella patogenesi della MG**

Espressione del recettore AChR nel timo





# Patologia Timica e MG

## Il timo contiene

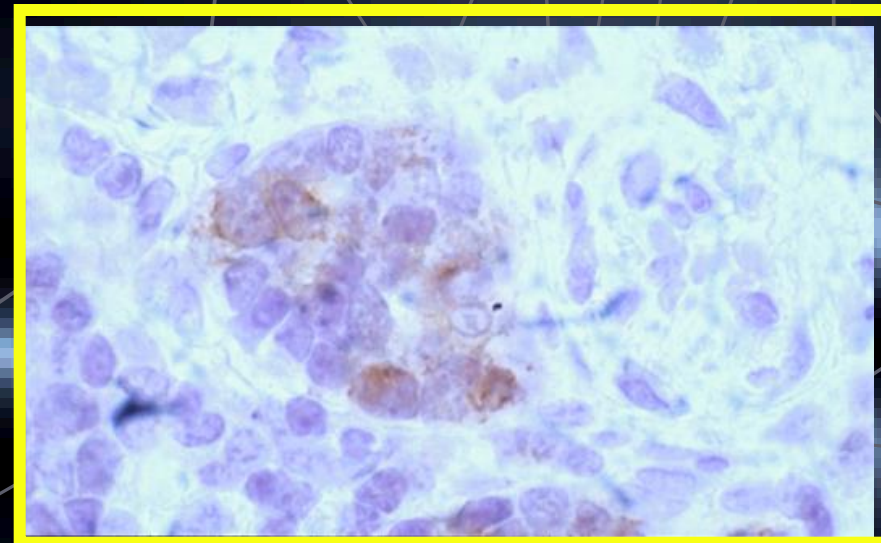
- cellule che esprimono diversi epitopi delle subunità AChR
- cellule "presentanti" l'Ag
- cellule T immunocompetenti

**Iperplasia timica follicolare nel 70%**

**Timoma di origine epiteliale o misto nel 15%**

**Relazione fra timoma e MG non del tutto chiarita**

**Epitopi dell'AChR sono espressi dall'epitelio neoplastico**



**Timo come luogo della immunizzazione verso AChR**



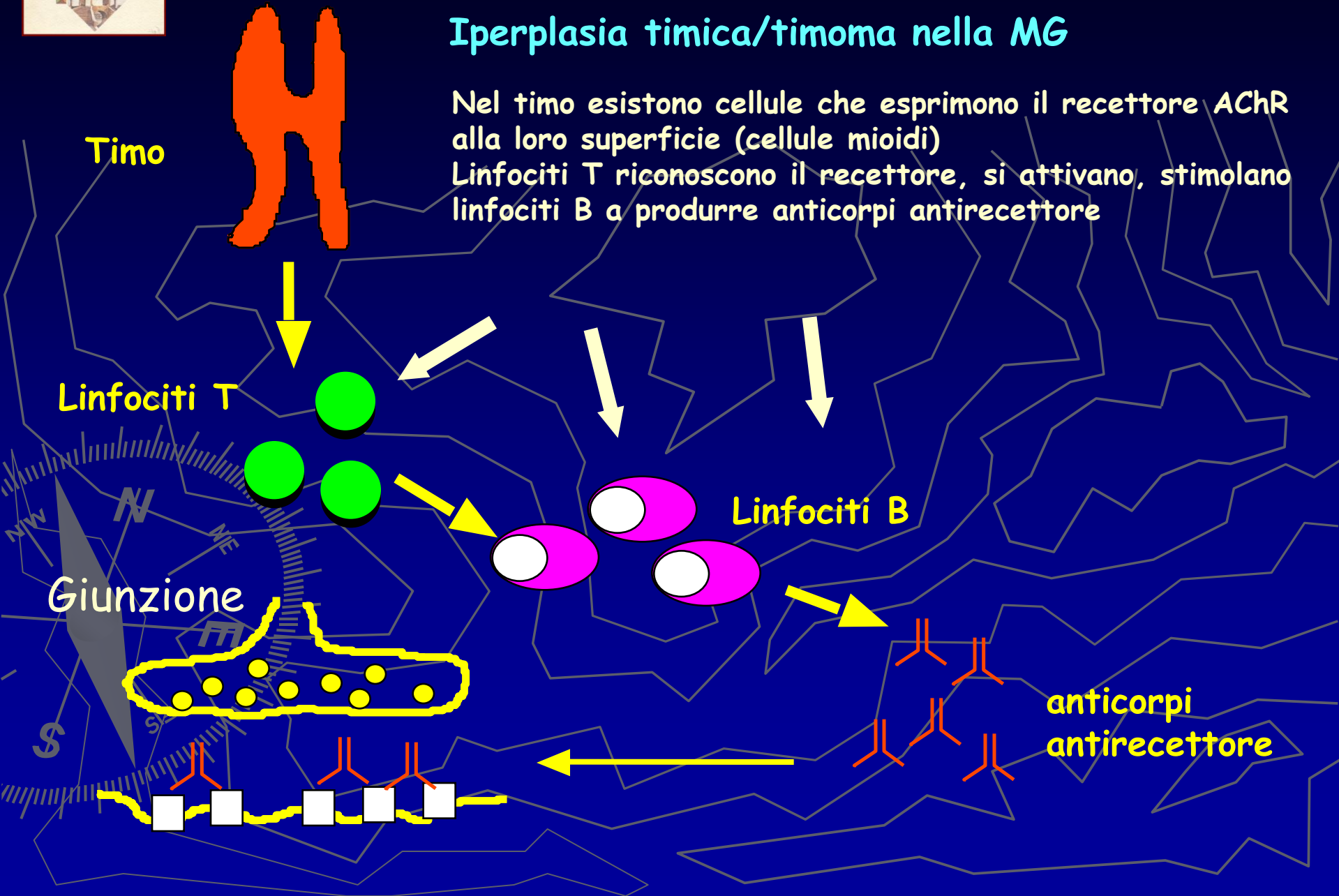


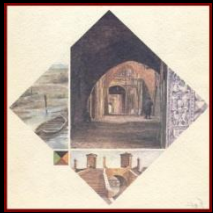
# MG: patogenesi della malattia

## 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





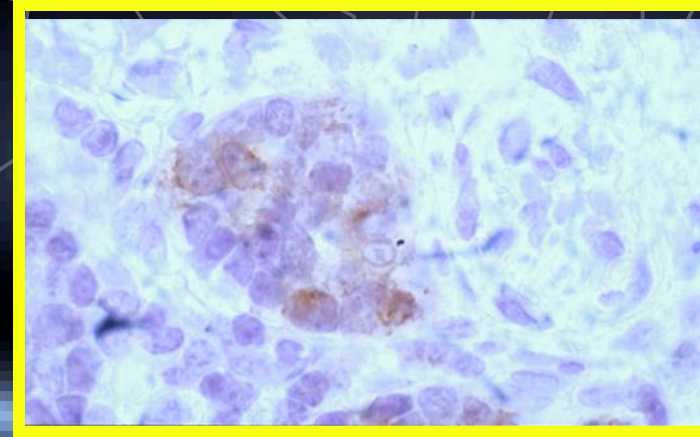
# *MIASTENIA GRAVIS ipotesi*

▶ Cellule mioidi timiche esprimono  
Ag recettoriali possono indurre  
formazione di anticorpi

▶ **PATOLOGIA TIMICA SPESSO  
CORRELATA ALLA MG**

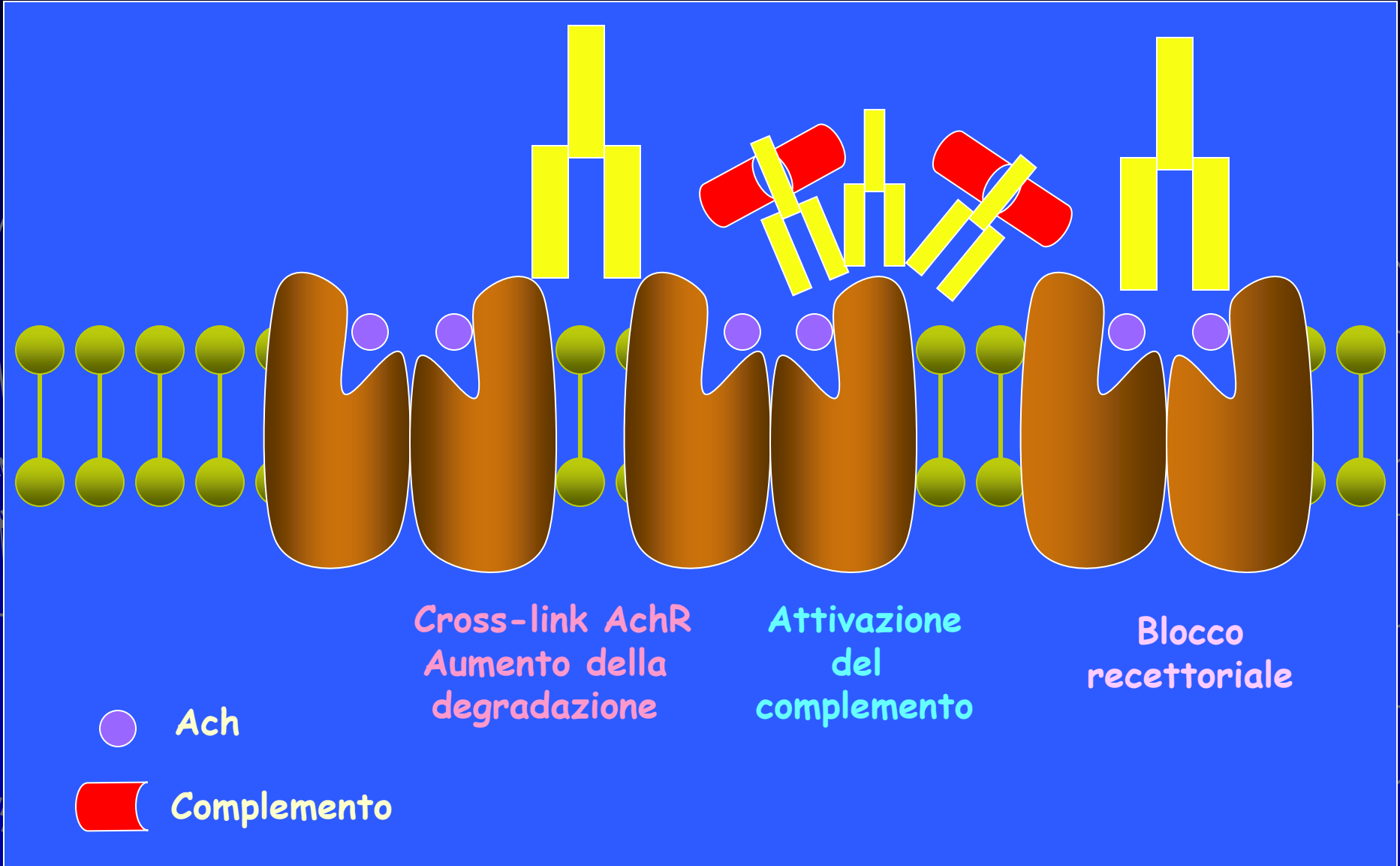
-10% TIMOMA (30% dei timomi  
hanno MG)

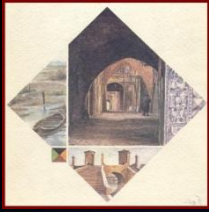
-circa 70% IPERPLASIA TIMICA  
(dei follicoli linfatici con centri  
germinativi attivi)





# Meccanismo d'azione degli anticorpi antiAChR





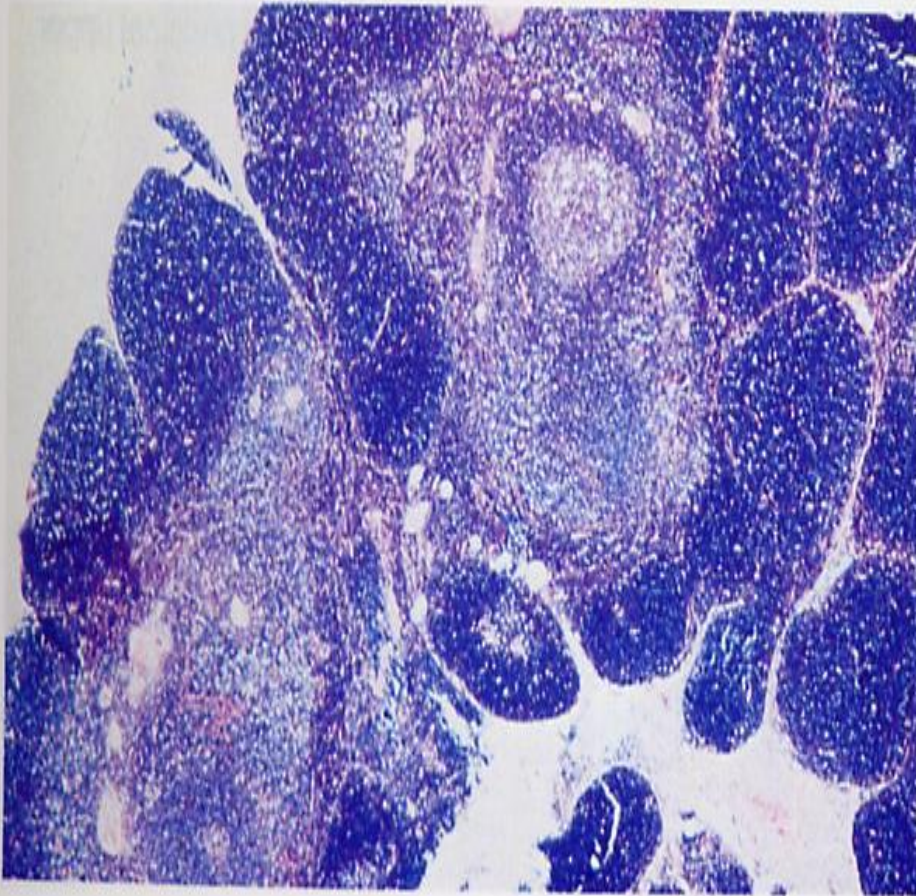
# EZIOPATOGENESI DELLA MIASTENIA GRAVIS

1. **Nella quasi totalità dei miastenici si trovano nel siero anticorpi antirecettori dell'acetilcolina**
2. **Nelle placche motrici dei muscoli miastenici c'è una diminuzione dell'80% del numero dei recettori dell'acetilcolina e una perturbazione della loro distribuzione spaziale**
3. **Nel 90% dei miastenici esistono anomalie del timo: timoma (15%) o iperplasia semplice (75%).**  
Nel timo si trovano **cellule dotate di recettori per l'acetilcolina e cellule staminali** che, in coltura, possono differenziarsi in cellule muscolari.  
I linfociti timici sono capaci di produrre anticorpi anti-recettori dell'acetilcolina. **Ab-AntiChR**

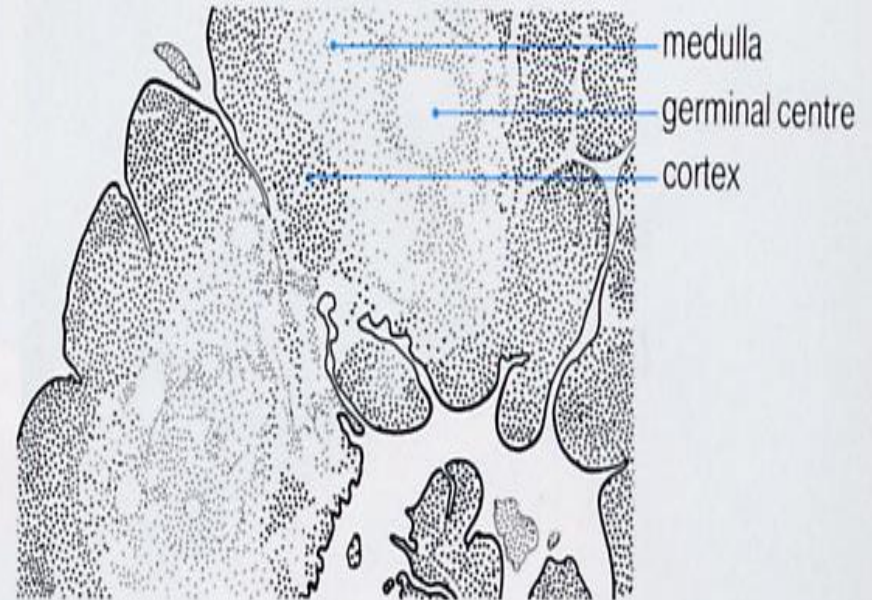




# Myasthenia Gravis



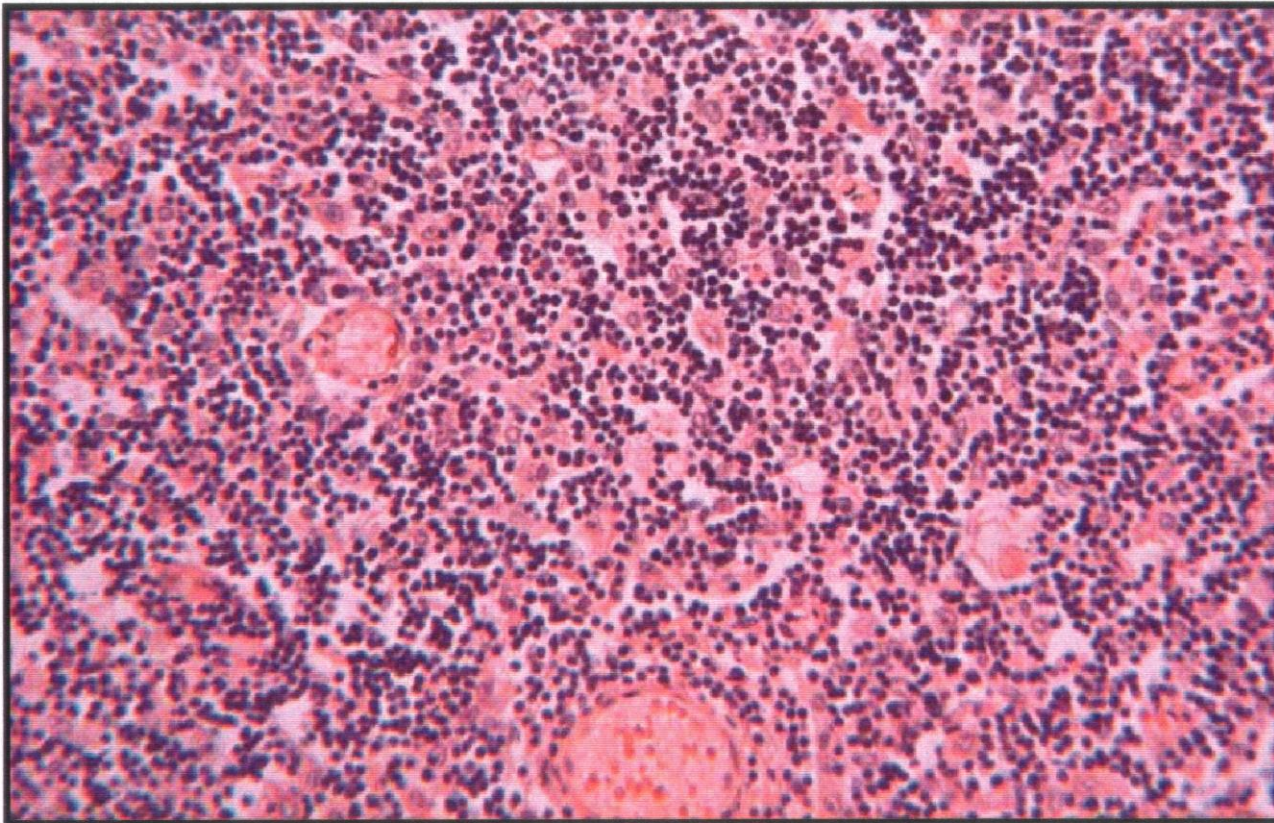
**Fig. 3.30** Myasthenia gravis: thymic pathology. H&E stain,  $\times 60$ .



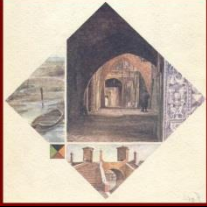




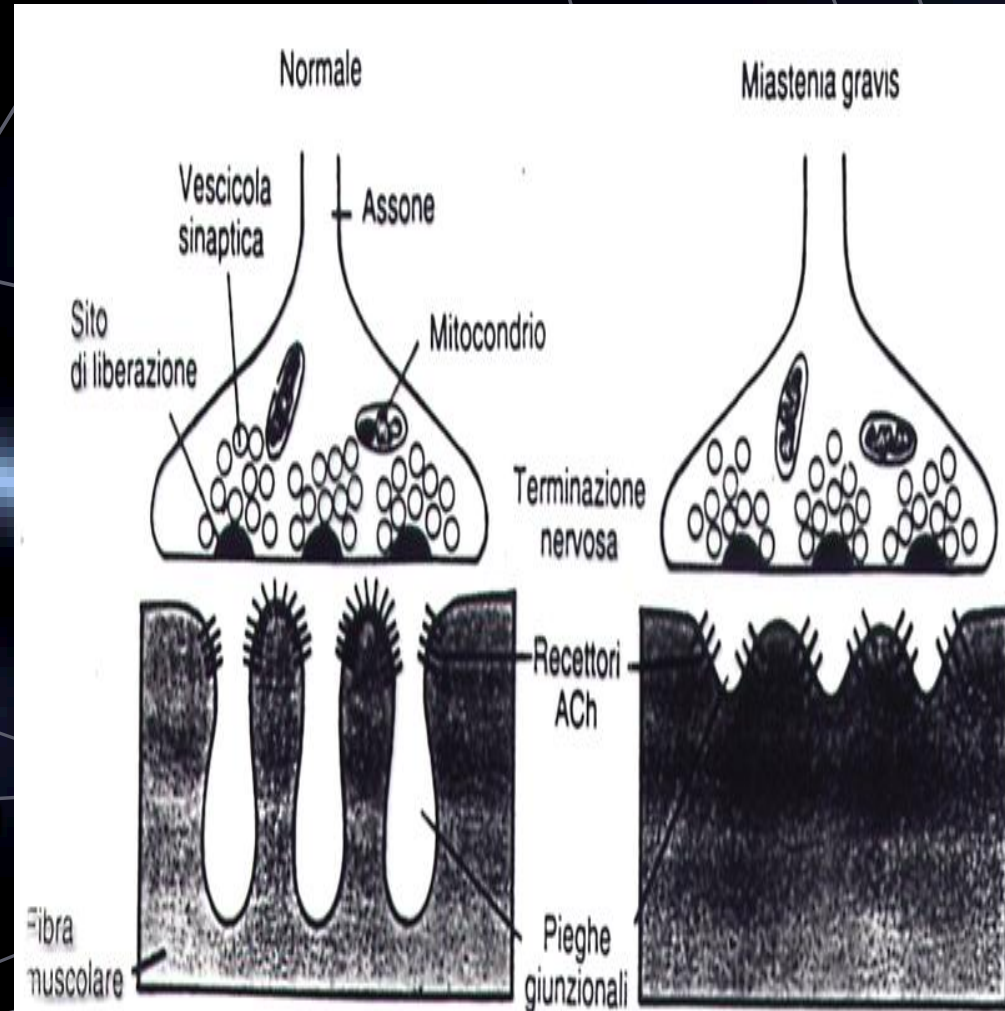
Alterazione più caratteristica del timo miastenico:  
**presenza di elevato numero di centri  
germinativi,  
aree ricche di T e B cellule simili a quelle  
presenti nei linfonodi**



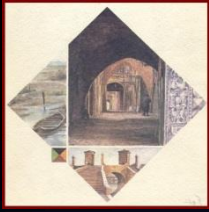
# MIASTENIA GRAVIS: PATOGENESI



- ▶ 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)







- ▶ Ab anti-AchR assenti nei soggetti sani;
- ▶ Presenti nell' 80% di MG generalizzata
- ▶ " " 70% di MG oculare
- ▶ Correlazioni tra titolo Ab e severità di malattia
- ▶ Occasionali riscontri di titoli alti in pazienti esenti da sintomatologia ma affetti da timoma
- ▶ Nel 10% di MG non si hanno Ab anti Ach, seppure è dimostrabile la natura autoimmune:  
**si parla di MG "siero negativa".**

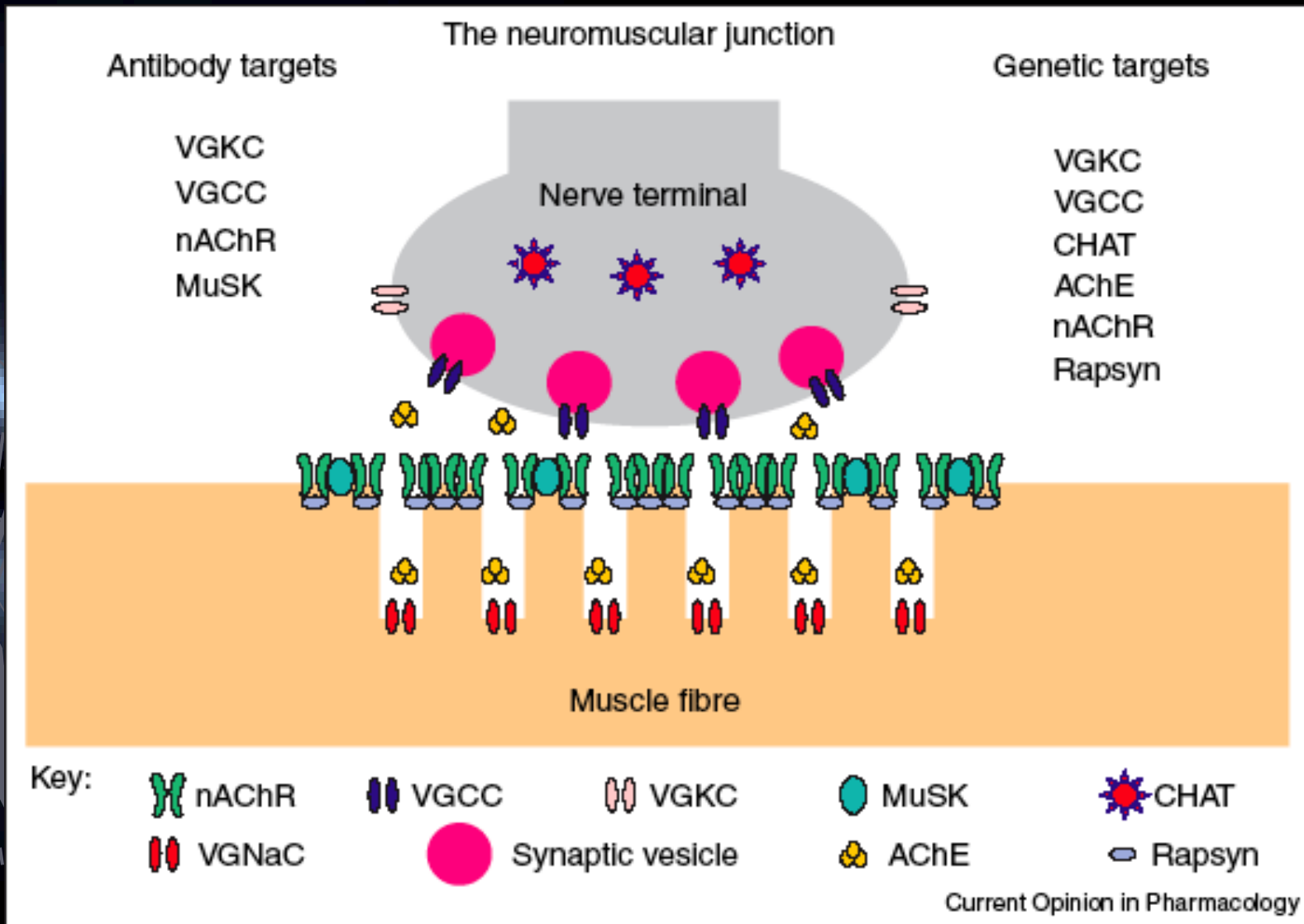


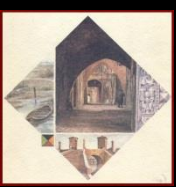


# Autoanticorpi non anti-AChR

- 15% dei casi MG generalizzata è **"siero-negativa"**
- Il 40% presenta **Ab anti-Recettore Tirosin-Kinasi Muscolo-specifica (MuSK)**
  - ✓ *MUSK essenziale nello sviluppo della placca*
  - ✓ *Coinvolto nel "clustering" degli AChR*
  - ✓ *MuSK espresso anche a livello della giunzione matura*
- **MG con timoma :**
  - **evidenza di altri auto-Ab contro specifiche proteine del muscolo scheletrico** **Ab anti-Titina,**  
**anti-Recettore alla Rianodina**

# Molecular targets in disorders of the neuromuscular transmission





# MG&AUTOANTICORPI NON ANTI AchR

▶ In alcune forme associate a Timoma, oltre Ab antiAchR: anti-proteine del muscolo:

▶ **Anti Titina**

▶ **Anti Miosina**

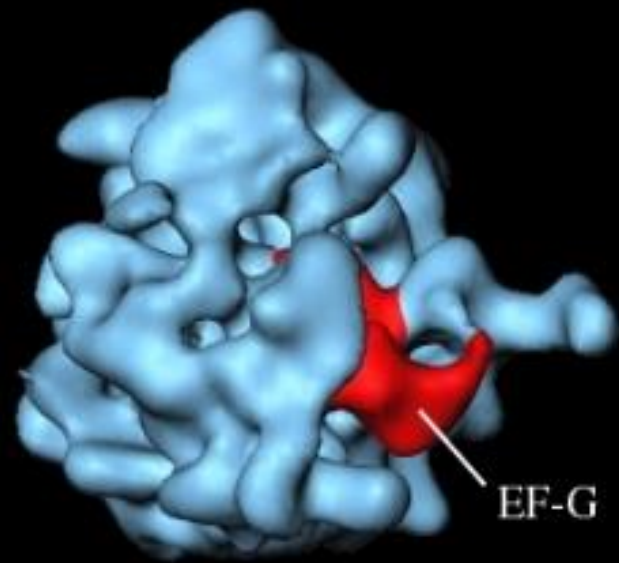
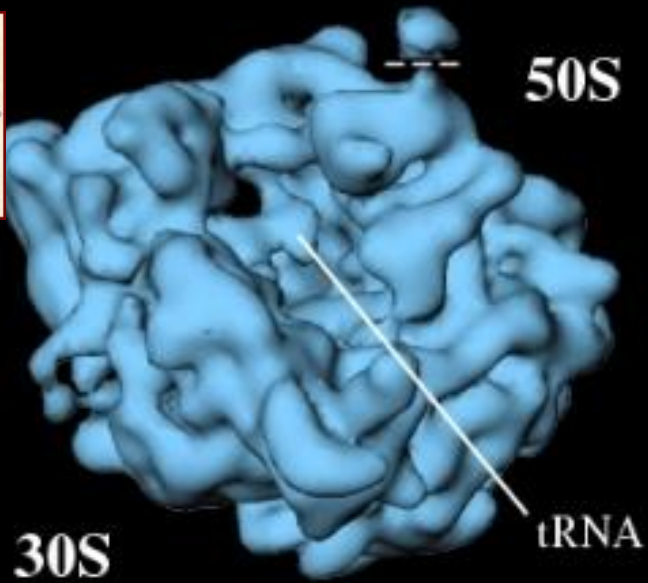
▶ **Anti Actina**

▶ **Anti componenti reticolo sarcoplasmatico**

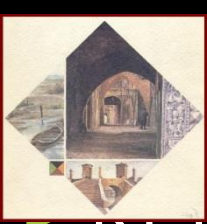
▶ **Anti recettore della Rianodina**

▶ **Anti recettori Tirosin Chinasi  
Muscolo-Specifici (MuSK)**





*recettore per la rianodina*



# RECETTORE PER LA RIANODINA RY-R

RY-R: recettore canale localizzato a livello del reticolo sarcoplasmatico:

4 sub-unità di 560 kd

associate a proteina di 12 Kd;

▶ Modulazione della fuoriuscita del  $Ca^{++}$  dal reticolo sarcoplasmatico;

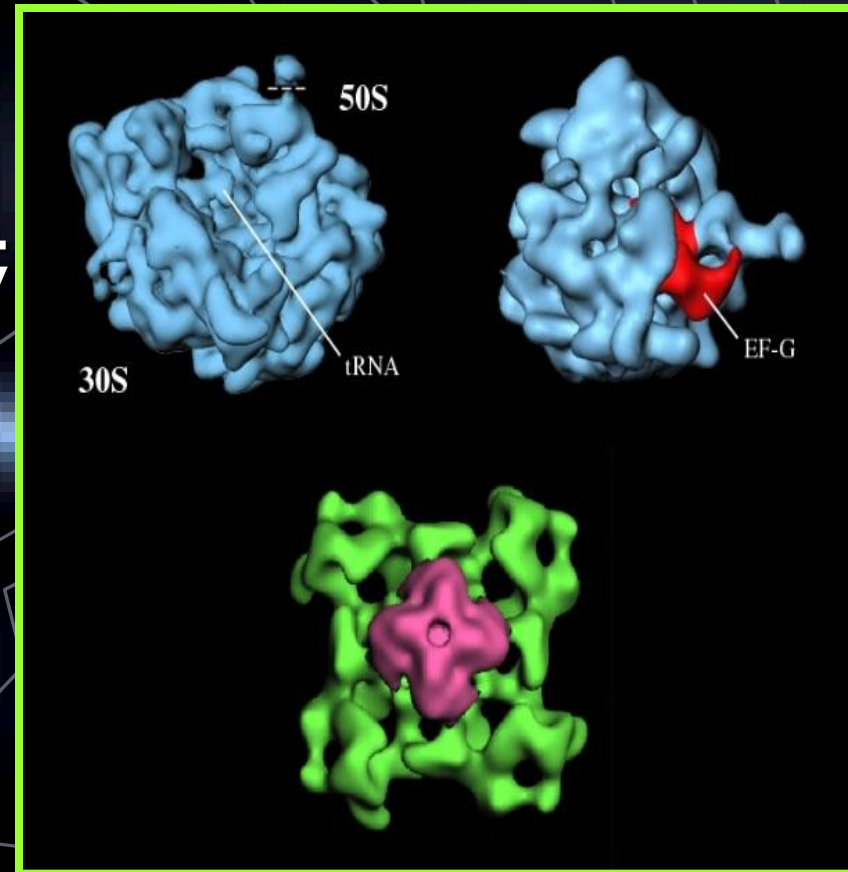
▶ Ab-anti RY-R: nel 50% di MG con timoma

▶ Ab-anti RY-R: correla con forme molto severe di MG

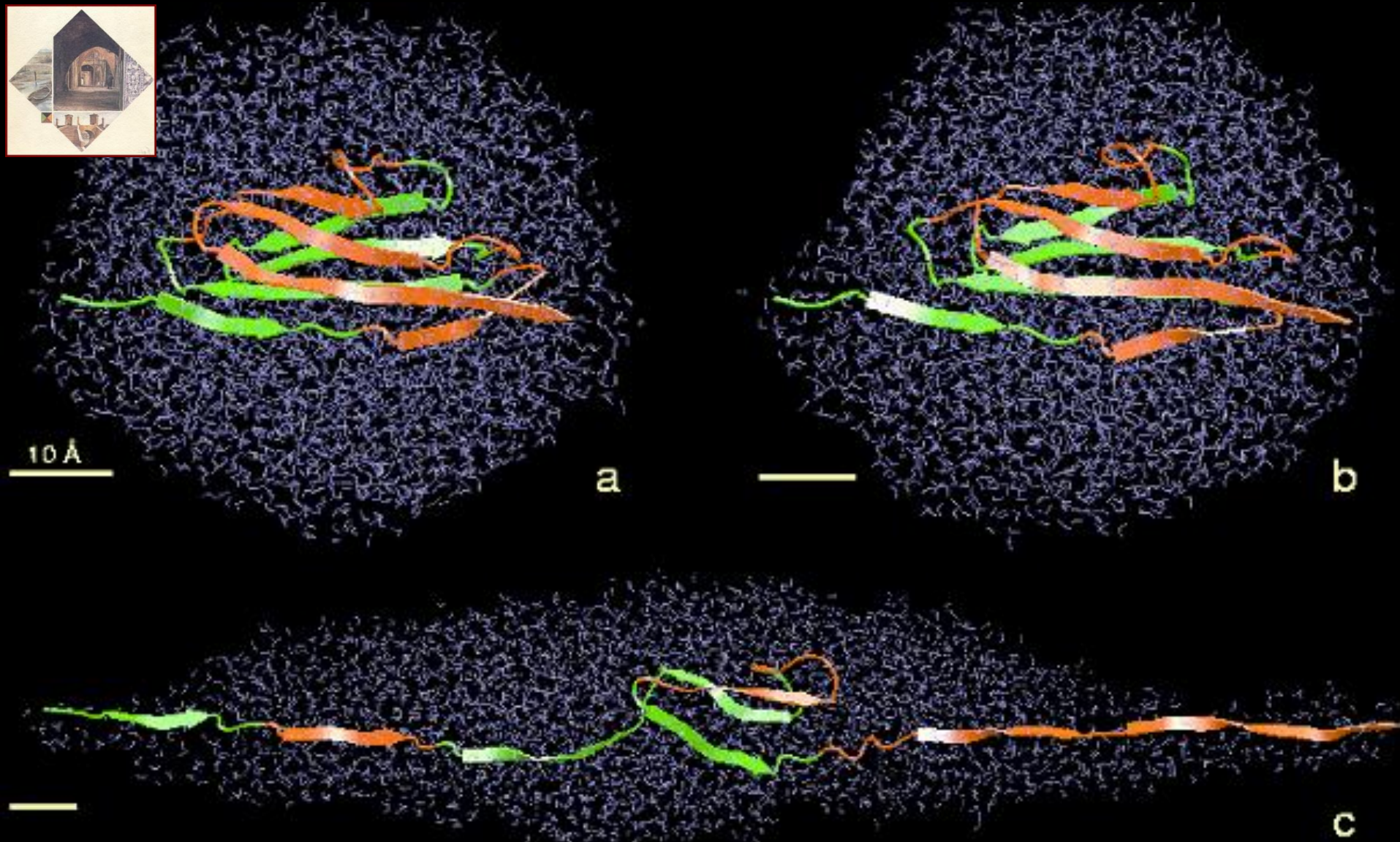
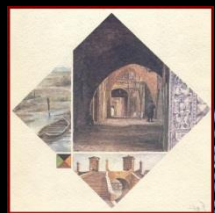
▶ Indicatore di necessità di

▶ trattamenti più incisivi: immunosoppressori,

▶ plasmateresi,..

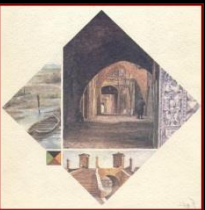






## ***Titina:***

*la proteina più grande nel nostro organismo*



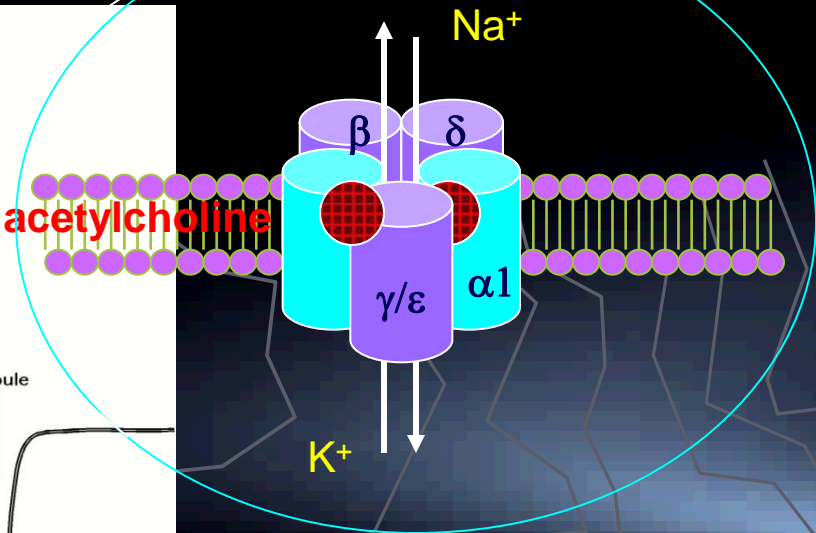
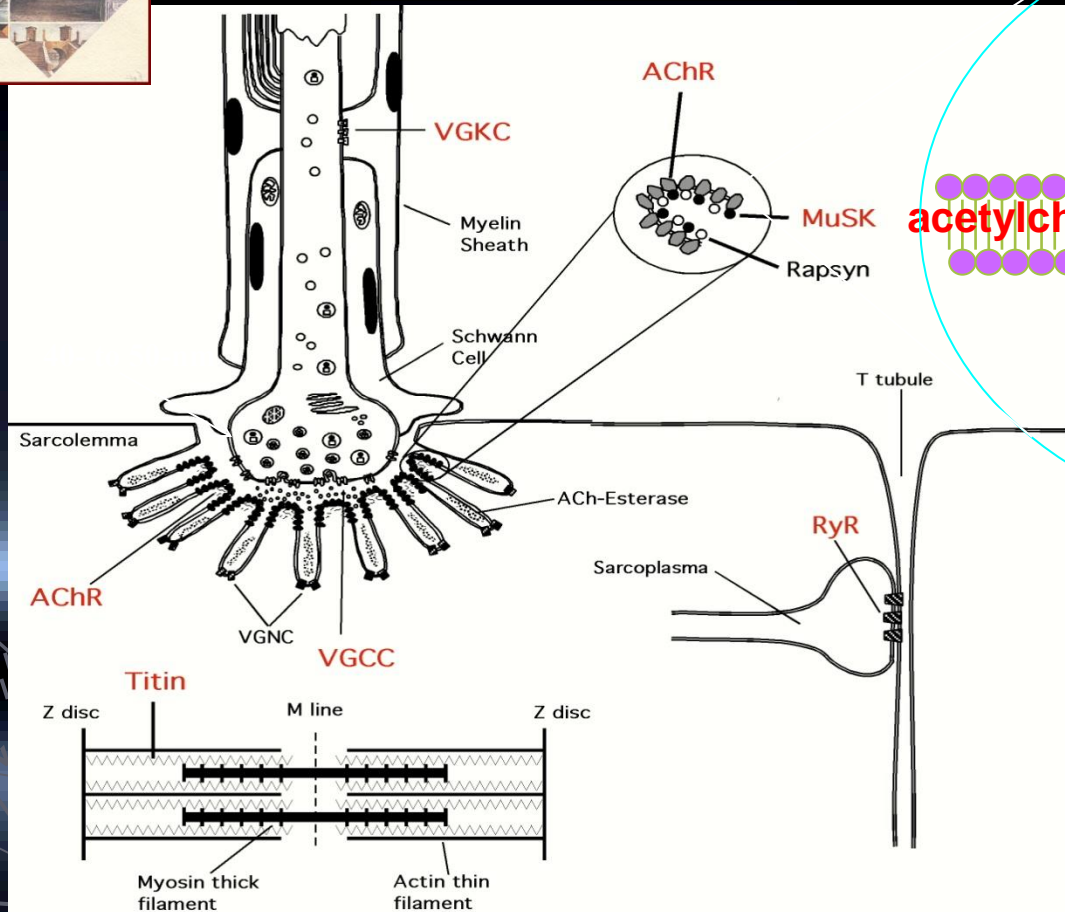
# Titina e Anticorpi Anti-Titina

- ▶ MG con timoma: 95% Ab anti Titina
- ▶ MG ad esordio tardivo e atrofia timica: 50%
- ▶ MG con iperplasia timica: assenti
- ▶ MG con altre malattie autoimmuni: assenti

▶ **MARCATORE SIEROLOGICO PER INDIVIDUARE TIMOMA NEI MIASTENICI? (ALTA SENSIBILITA', BASSA SPECIFICITA')**

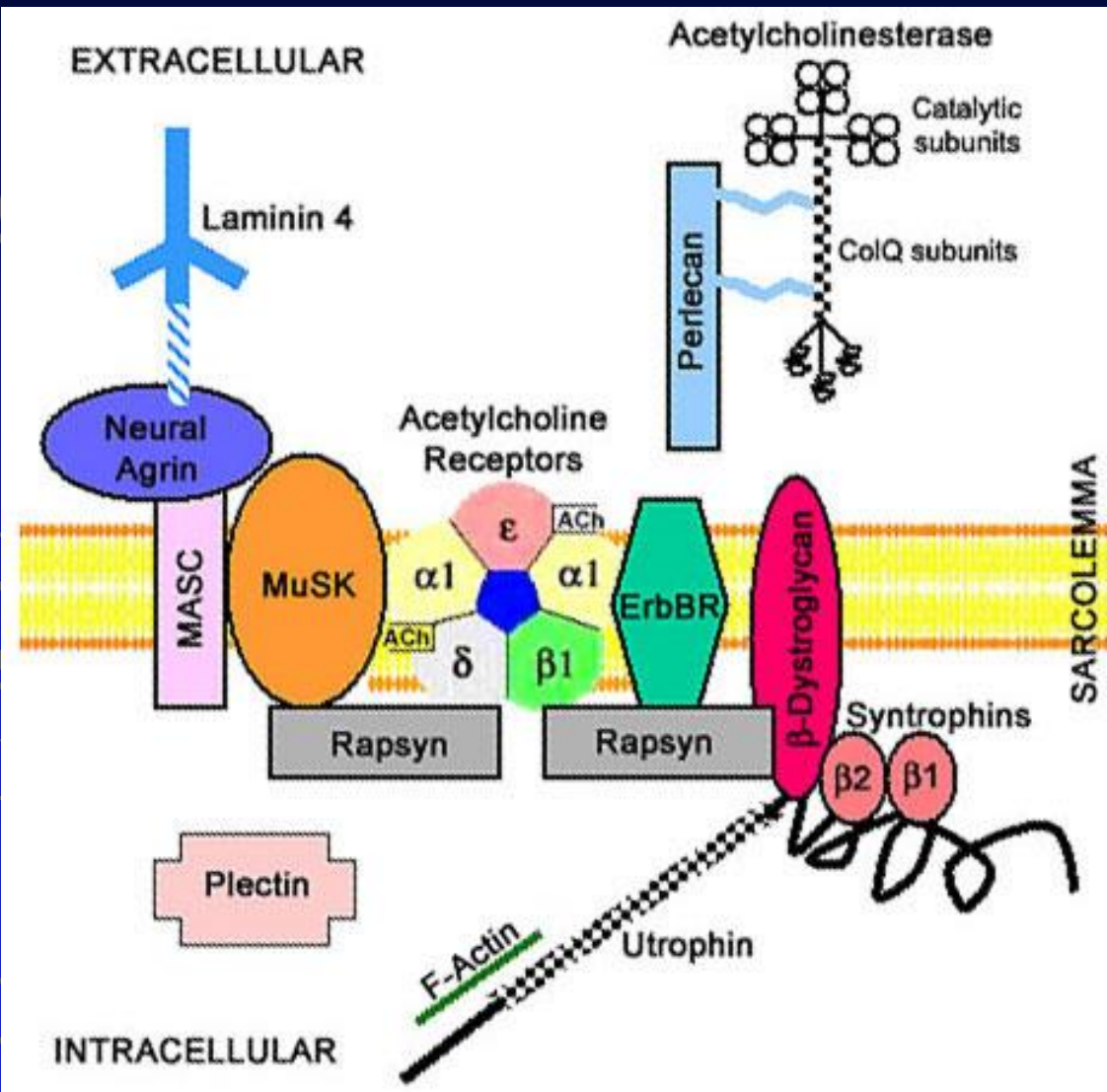


# Neuromuscular junction



- The NMJ is a highly specialized, complicated structure and consists of:
- a **pre-synaptic motor neuron**, the terminal Schwann cell;
  - a 40- to 50-nm-wide **junctional cleft** which contains the basal lamina;
  - a **post-synaptic muscle fiber**, organized in junctional folds opposite to the active zone, where ACh is released.

# Anticorpi antiMuSK in pazienti MG sieronegativi



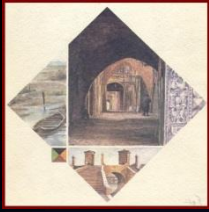
Complesso tirosina-kinasi

Assemblaggio dell'AChR

Interferenza con AChR

Alterata trasmissione

Hoch et al, Nat Med 2001

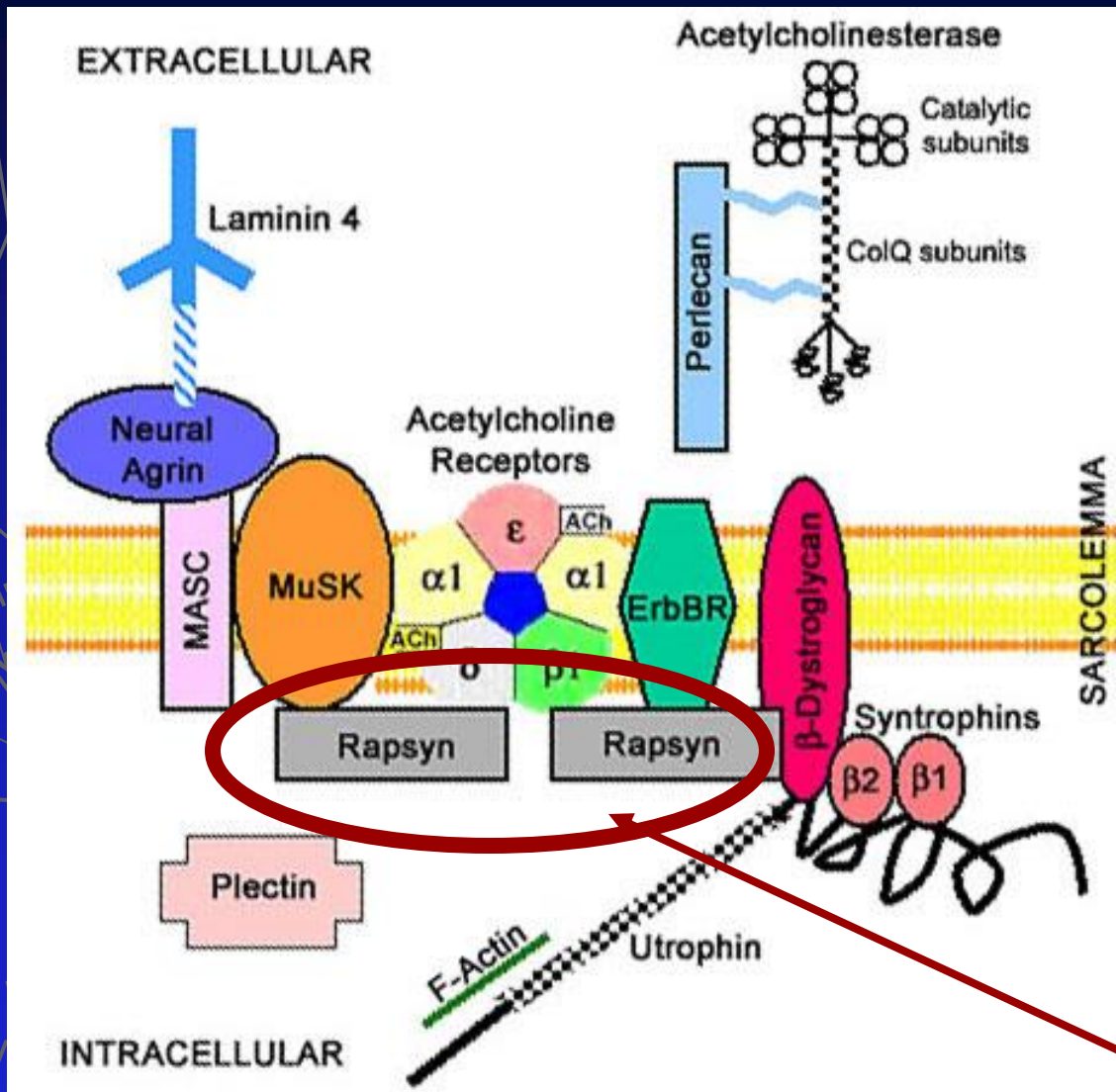


# Autoanticorpi anti-MUSK

- 15% dei casi MG generalizzata è "siero-negativa"
- Il 40% presenta **Ab anti-Recettore Tirosin-Kinasi Muscolo-specifica (MuSK)**
  - ✓ **MUSK essenziale nello sviluppo della placca**
  - ✓ **Coinvolto nel "clustering" degli AChR**
  - ✓ **MuSK espresso anche a livello della giunzione matura**



# Anticorpi antiMuSK in pazienti MG sieronegativi



Complesso tirosina-kinasi

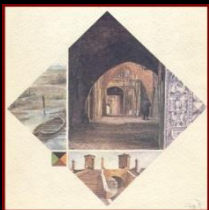
Assemblaggio dell'AChR

Interferenza con AChR

Alterata trasmissione

Hoch et al, Nat Med 2001

**RAPSINA**



# Autoanticorpi contro RAPSINA in pazienti affetti da MG

Pazienti testati per **Rapsina**

Iperplasia

Timo involuto

Timoma

SN

Positivi Rapsina

12.5%

20%

50%

55.6%

Positivi AChR

93.7%

40%

100%

0

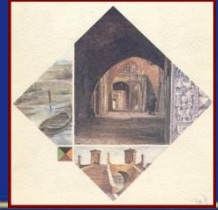


Tenendo conto di questi dati, la patogenesi della miastenia potrebbe svolgersi secondo le tappe

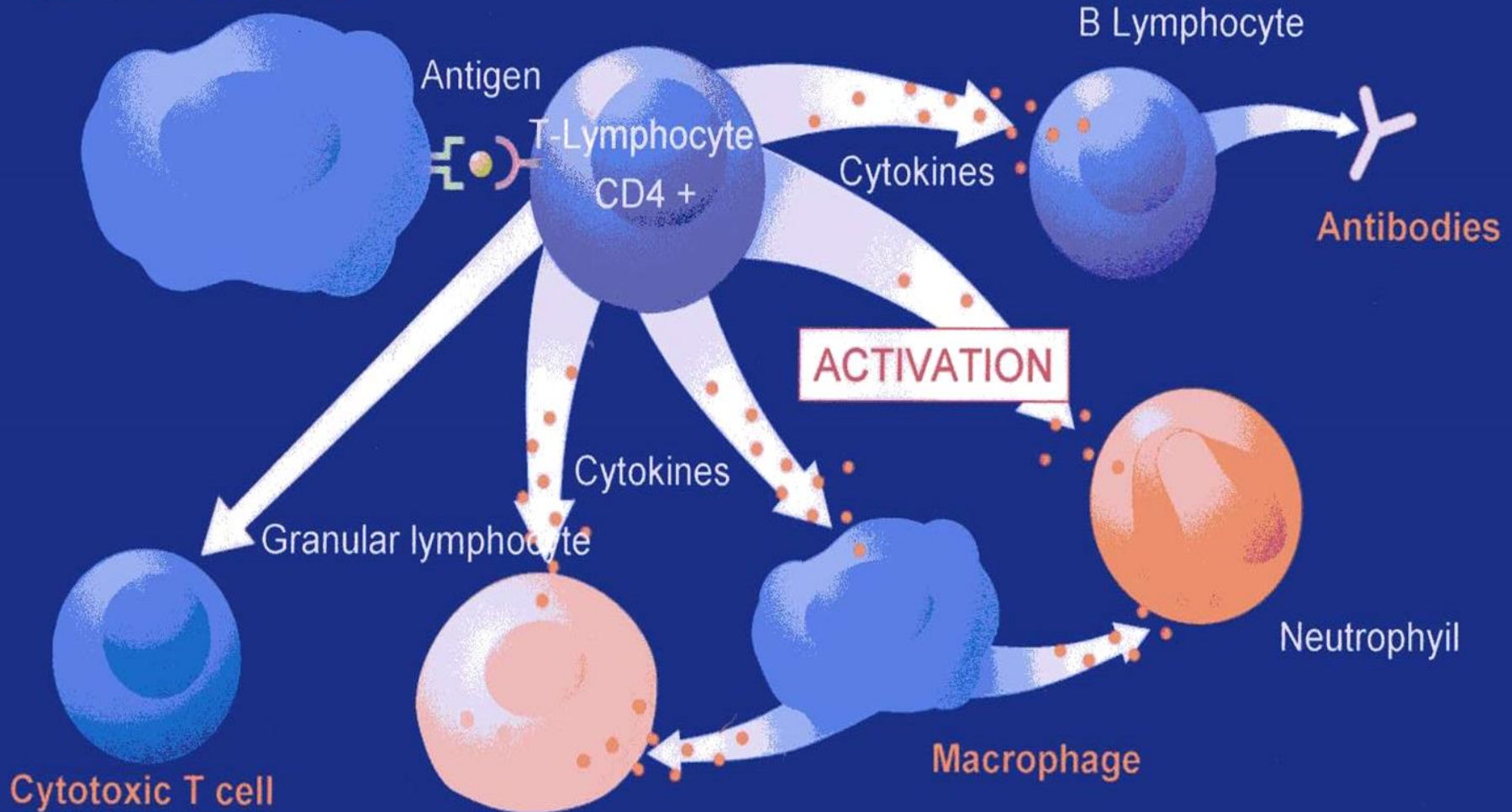
seguenti:

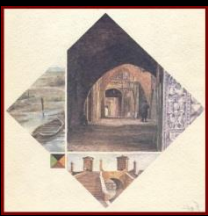
- a. **Multifattorialità ambiente-gene:** studi sul sistema HLA e studi epidemiologici indicano il ruolo di suscettibilità genetica e fattori a fattori ambientali.
- b. Un agente patogeno ignoto (**virus?**) colpisce il timo, determinando la differenziazione delle cellule staminali in cellule muscolari, aventi sulla membrana recettori per l'acetilcolina.





Antigen-presenting cell



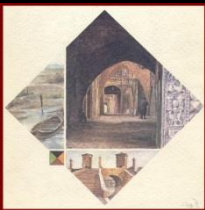


Tenendo conto di questi dati, la patogenesi della miastenia potrebbe svolgersi secondo le tappe

seguenti:

- c. **I linfociti timici** producono Anticorpi Anti-Recettori dell'acetilcolina, sia a livello focale, sia a livello delle placche motrici dei muscoli, migrando verso le fessure sinaptiche.
- d. Linfociti e/o Anticorpi provocano la distruzione di recettori dell'acetilcolina, con conseguente blocco post-sinaptico della trasmissione neuromuscolare.

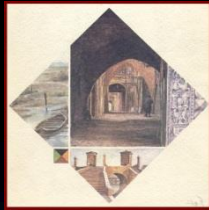
**Miastenia: malattia autoimmune**



# Patofisiologia e patogenesi

- ▶ Ghiandola timica: probabilmente interessata nell'autoimmunità per la Miastenia Gravis:
- ▶ A) contiene cellule epiteliali (cellule mioidi) che esprimono AChR;
- ▶ B) il timo miastenico ospita linfonodi con centri germinativi che contengono B cells AChR-specifiche che secernono Anticorpi anti-AChR;
- ▶ C) la ghiandola è iperplastica nel 70% dei miastenici ed è virata in tumore (TIMOMA) nel 15% dei casi.
- ▶ **Questi dati suggeriscono che un'anomalia timica potrebbe risultare dall'erroneo riconoscimento dei componenti del self-AChR in realtà riconosciuto come non-self e di conseguenza "triggerare" la prima reazione della risposta disimmune.**



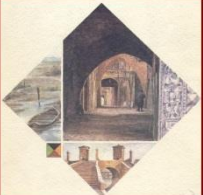


# Patofisiologia e patogenesi

L'altro braccio della risposta autoimmune è mediato dagli anticorpi anti-AChR che riducono il numero di AChR della membrana post-sinaptica (end plate, EP) a causa:

- ▶ della **lisi delle pieghe giunzionali** mediata da complemento anticorpo-dipendente,
- ▶ **internalizzazione accelerata e distruzione degli AChR** (modulazione antigenica) e
- ▶ **blocco dei legami dell'ACh ai suoi recettori.**
- ▶ La deficienza dei recettori diminuisce l'ampiezza dei potenziali miniatura di membrana post-sinaptica (**MEPP**, **miniature end-plate potential**), e successivamente il Potenziale EP (**EPP**):
- ▶ Ciò riduce il margine di sicurezza della trasmissione neuro-muscolare.





# Genetica

- ▶ Esiste verosimilmente una suscettibilità a sviluppare la MG che dipende dalla presentazione sull'epitopo AChR di particolari proteine del major HLA, la cui espressione sulle cellule immuni è geneticamente determinata.
- ▶ Infatti più elevata incidenza di determinanti **HLA-A1, -B8 e -DR3** tra i giovani caucasici malati di MG e differenti determinanti HLA in altre età e gruppi razziali.
- ▶ Ruolo di geni di subunità  $\alpha$  dei AChR è stato proposto.
- ▶ Altri geni di suscettibilità includono quelli che codificano antigene citotossico linfocità-associato, interleukina- $1\beta$ , antagonista del recettore interleukina-1,  $TNF\alpha$  e  $\beta$ .

# Classificazione da Compston 1999, adattata

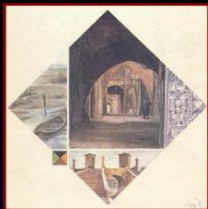
Esordio	Sesso	Timo	HLA	Auto-Ab
precoce < 40	> F	iperplasia timo	A1, B8, DRw3	medio titolo Ab -AChR
40-60	F = M	timoma	no HLA	alto titolo Ab -AChR, Ab-muscolo striato
tardivo > 40	> M	no timoma atrofia	A3, B7, DRw2	basso titolo Ab -AChR, alto titolo Ab -muscolo striato
< 40	F > M	timo normale		Ab anti-MuSK



# ***MIASTENIA GRAVIS***

## ***DIAGNOSI***

- ▶ **Anamnesi**
- ▶ **Esame obiettivo con ricerca del fenomeno miastenico**
- ▶ **Test al Tensilon (cloruro di edrofonio):  
2-4 mg ev**
- ▶ **Test neurofisiologici (stimolazione  
ripetitiva, esame di singola fibra)**
- ▶ **Ricerca di anticorpi antirecettore**
- ▶ **TAC/RM mediastino**

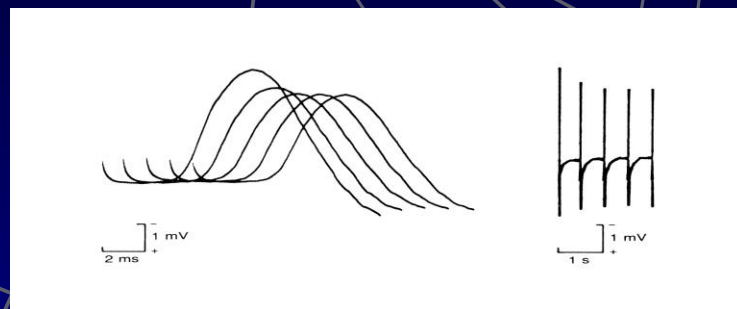


# La diagnosi di MG

Caratteristiche cliniche; fluttuazione

Risposta al Mestinon (Test al Tensilon)

Studio neurofisiologico



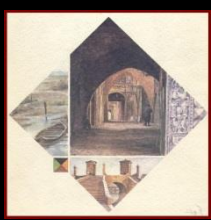
Dosaggio Anticorpi anti-recettore AChR

Dosaggio anticorpi antitina e rianodina (sospetto timoma)

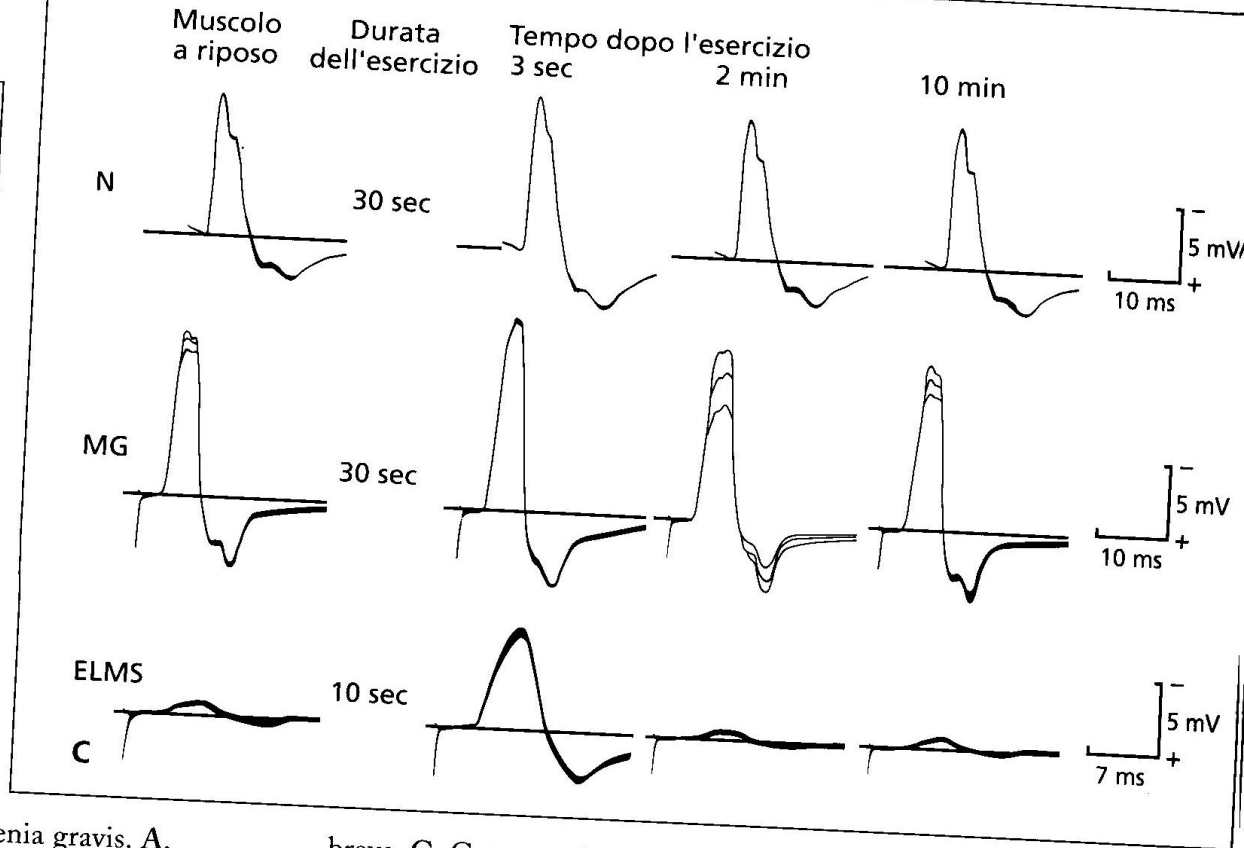
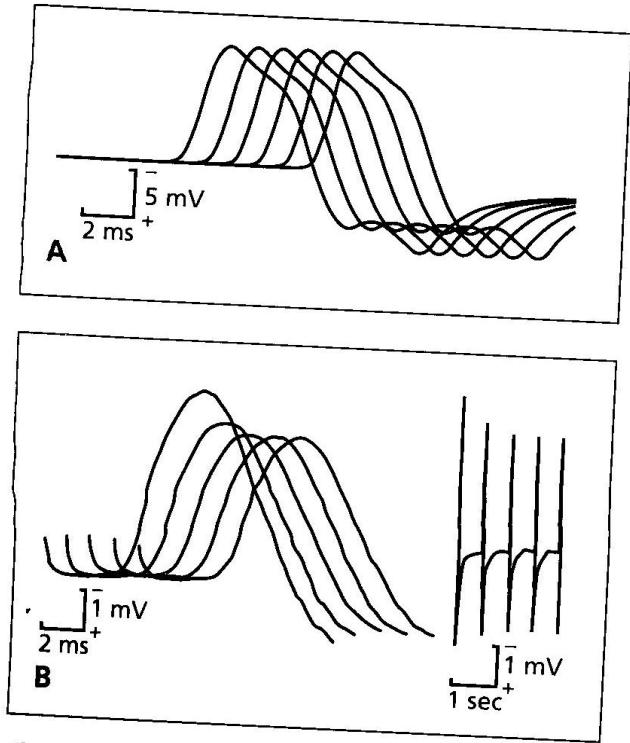
Studio del mediastino (TAC-RMN)

Risultati negativi non escludono la diagnosi di MG autoimmune





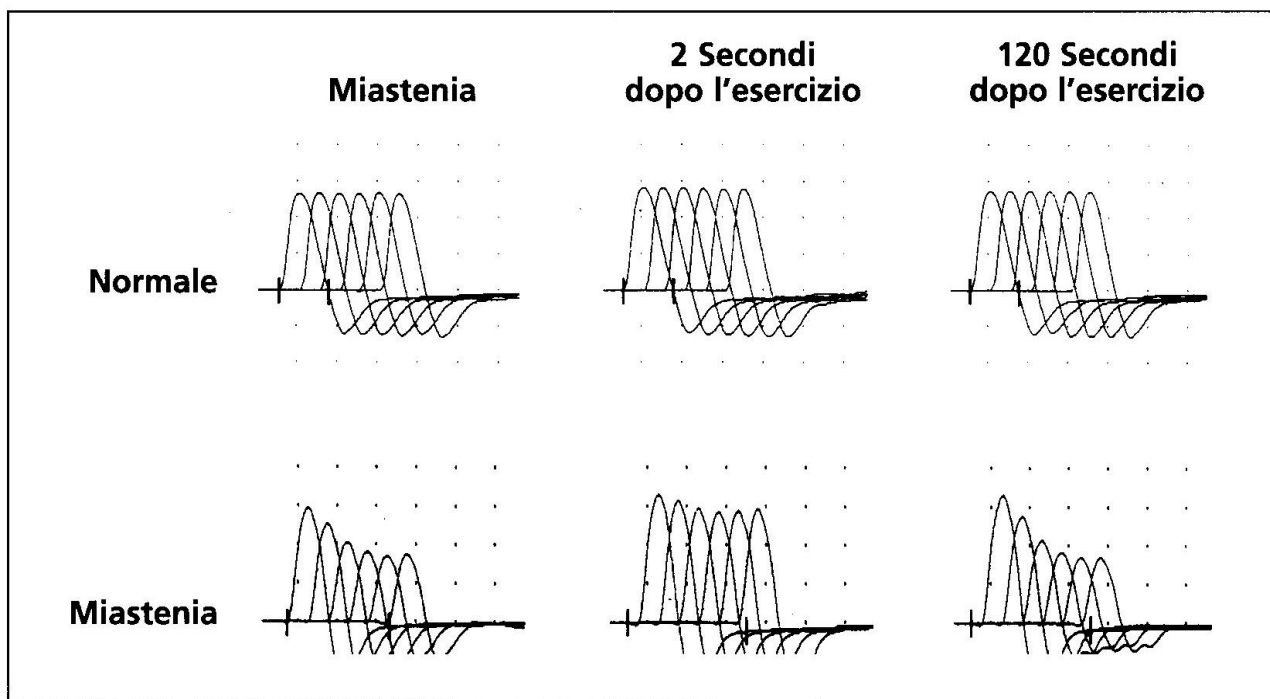
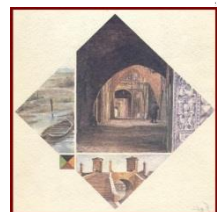
# Elettromiografia



**Figura 13-25.** Esame neurofisiologico nella miastenia gravis. **A**, Stimolazione ripetitiva della conduzione nervosa in un soggetto normale: dimostra un'ampiezza costante del potenziale di azione motorio composto (CMAP) con la stimolazione ripetitiva del nervo a bassa e rapida velocità. **B**, In un paziente con miastenia gravis sintomatica, l'ampiezza del potenziale d'azione motorio composto diminuisce alle basse velocità di 2-5 Hz, mostrando una maggiore variazione tra la prima e la seconda risposta. Questo decremento può essere corretto con la somministrazione endovenosa di edrofonio, un inibitore dell'acetilcolinesterasi ad azione

breve. **C**, Comparazione di stimolazione nervosa ripetitiva in soggetti normali (N), pazienti con miastenia gravis (MG) e con sindromi miasteniche di Lambert-Eaton (ELMS). Il decremento osservato in pazienti con EMG sintomatica può essere annullato da 30' di esercizio, ma un ulteriore decremento interviene dopo circa due minuti. Nella ELMS, il CMAP iniziale è di ampiezza molto bassa aumentando più del 200% dopo un breve periodo (10') di esercizio. Dopo pochi minuti l'ampiezza ritorna bassa.

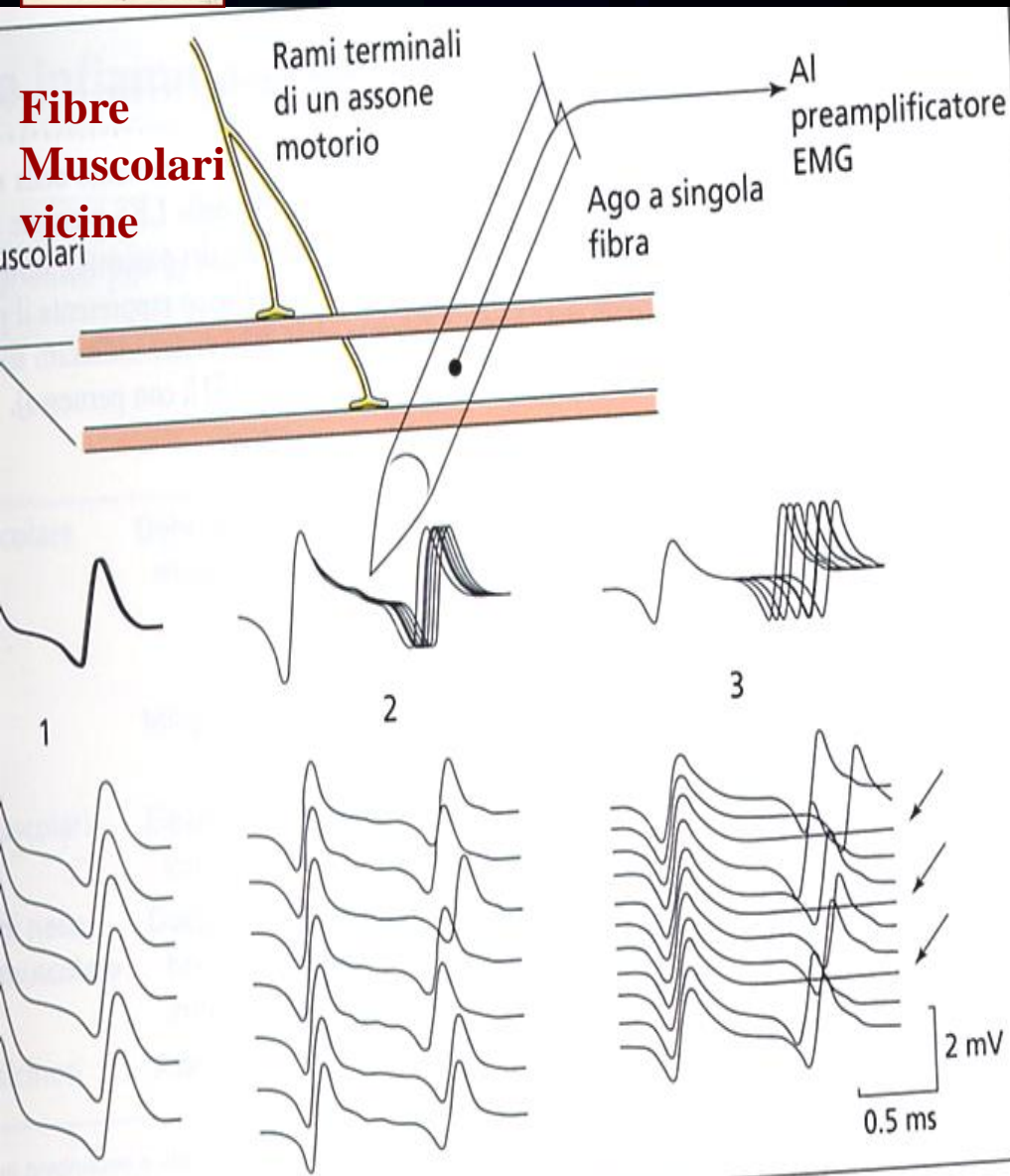
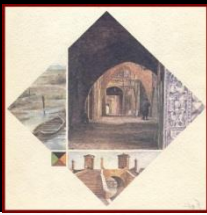
# Studi di stimolazione ripetitiva della giunzione neuromuscolare



**Figura 11-13.** Studi di stimolazione ripetitiva in soggetti normali e in pazienti affetti da miastenia gravis. Una trasmissione difettosa a livello della giunzione neuromuscolare può essere causata sia da un'alterato rilascio di acetilcolina dalle vescicole del terminale motorio (sindrome miastenica di Lambert-Eaton e botulismo) sia da una riduzione di efficacia dei recettori muscolari colinergici in risposta all'acetilcolina (miastenia gravis). Queste anomalie della placca motoria possono essere diagnosticate tramite studi di stimolazione ripetitiva. Nelle tre tracce superiori, sono illustrate le risposte di un soggetto normale prima, immediatamente dopo, e 120 secondi dopo sforzo muscolare. Lo sforzo consiste in una contrazione volontaria massimale del muscolo in esame per 30-60 sec. I potenziali di azione motori composti (PAMC) sono mostrati in sequenza dopo sei stimoli sopramassimali a 2 Hz (cicli/secondo). È da notare che l'ampiezza e la configurazione dei PAMC non si modifica in ogni serie. Nelle tracce inferiori a sinistra, una risposta di ridotta ampiezza è osservabile a riposo dopo stimolazione a 3 Hz in un

paziente con miastenia gravis. Un decremento, indicativo di una trasmissione neuromuscolare anomala di qualsivoglia origine, è più facilmente osservabile utilizzando basse frequenze di stimolazione (2-5 Hz). Una risposta ad esaurimento consiste in un declino riproducibile dell'ampiezza (o area) del PAMC dopo stimolazione ripetitiva. In questo esempio, si osserva un decremento del 38% nel muscolo a riposo. Immediatamente dopo sforzo massimale, è evidente un breve miglioramento della trasmissione neuromuscolare, noto come *facilitazione post-esercizio*. Vi è infatti un decremento minore (in questo esempio, del 13%). Alcuni minuti dopo uno sforzo massimale, si osserva una risposta decrementante più accentuata rispetto a quella vista a riposo, denominata *depressione post-esercizio o esaurimento*. Il decremento osservato in questo esempio, dopo 120 sec di esercizio, è del 48%. Queste anomalie evidenziate con basse frequenze di stimolazione si riscontrano nella miastenia gravis, nella sindrome di Lambert-Eaton, e nel botulismo (ampiezza = 5 mV/div; tempo di analisi = 5 ms/div).

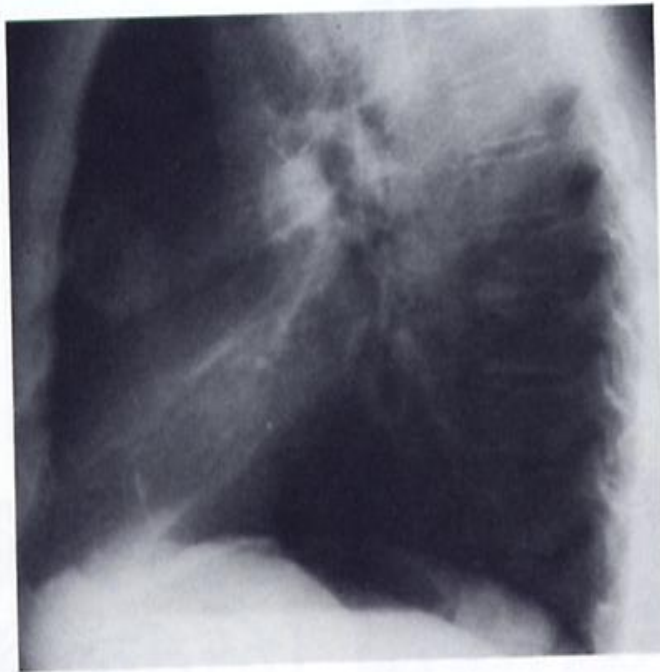
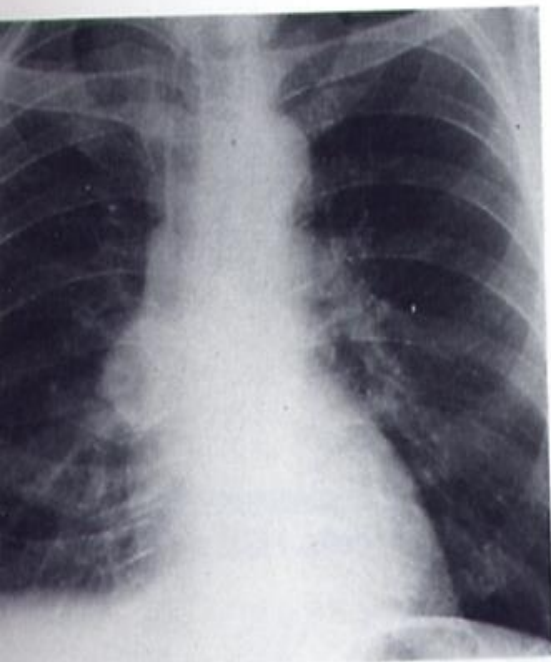
# ELETTROMIOGRAFIA DA SINGOLA FIBRA



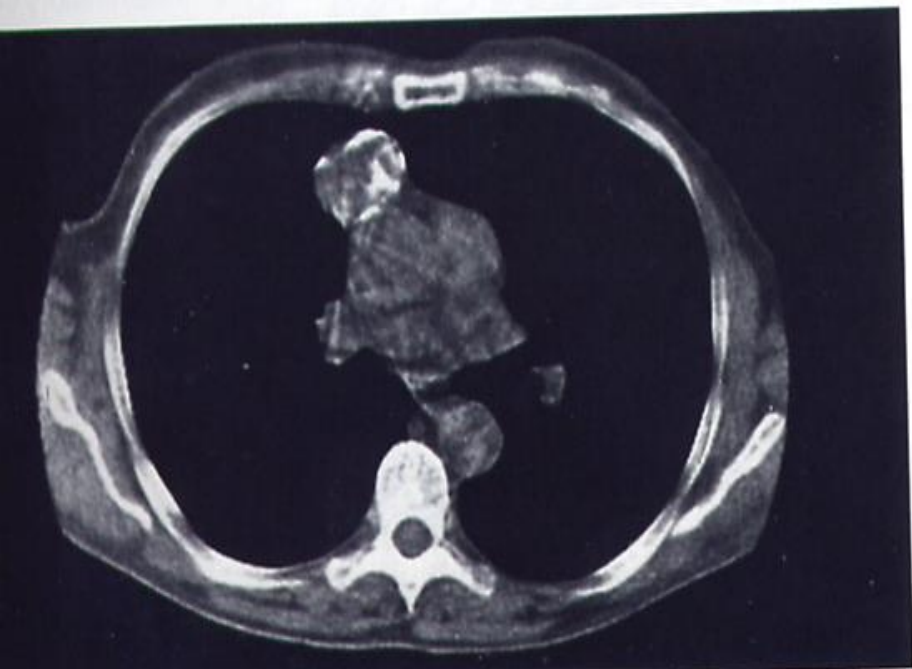
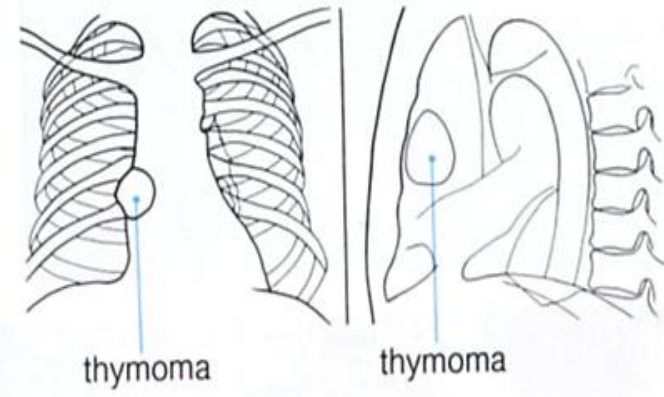
**Ago speciale per singola fibra: registrazione di Potenziali d'Azione da singola fibra muscolare.** Stimolando un potenziale d'azione su una cellula muscolare, si registra anche il potenziale di una fibra vicina della stessa Unità Motoria, e questo appare tempo correlato con il primo, come coppia. Il 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. Il blocco del secondo potenziale interviene quando viene meno la giunzione neuromuscolare.

**\* Jitter: nervosismo, agitazione**

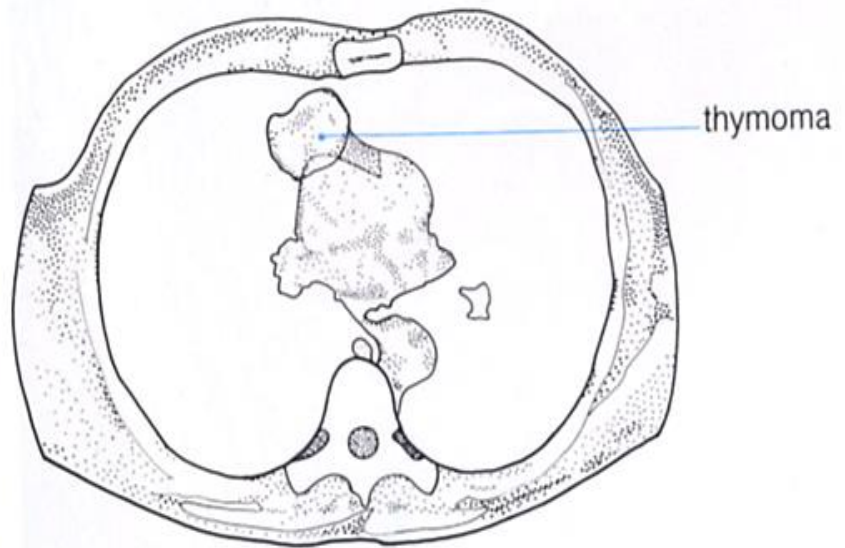




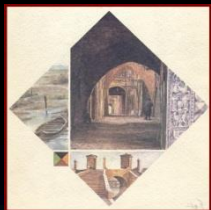
**Fig. 3.32** Myasthenia gravis; radiological appearance of a thymoma; anteroposterior view (left), lateral view (right).



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





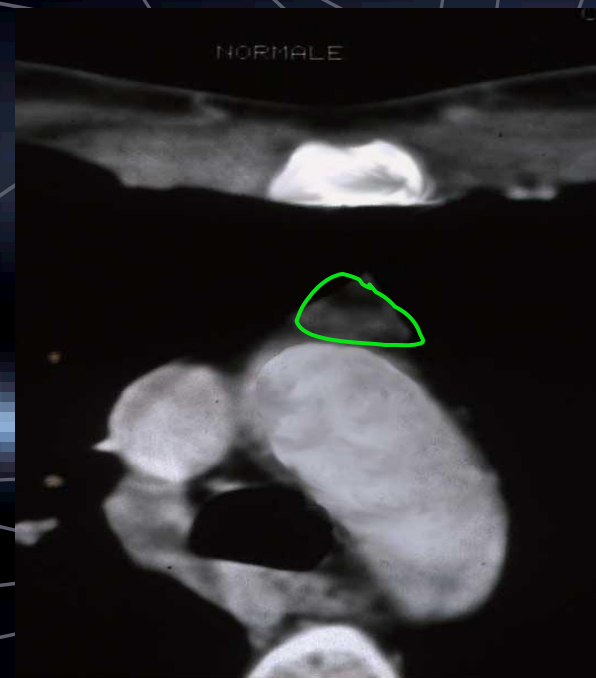


# MG: imaging del timo

## Iperplasia timica



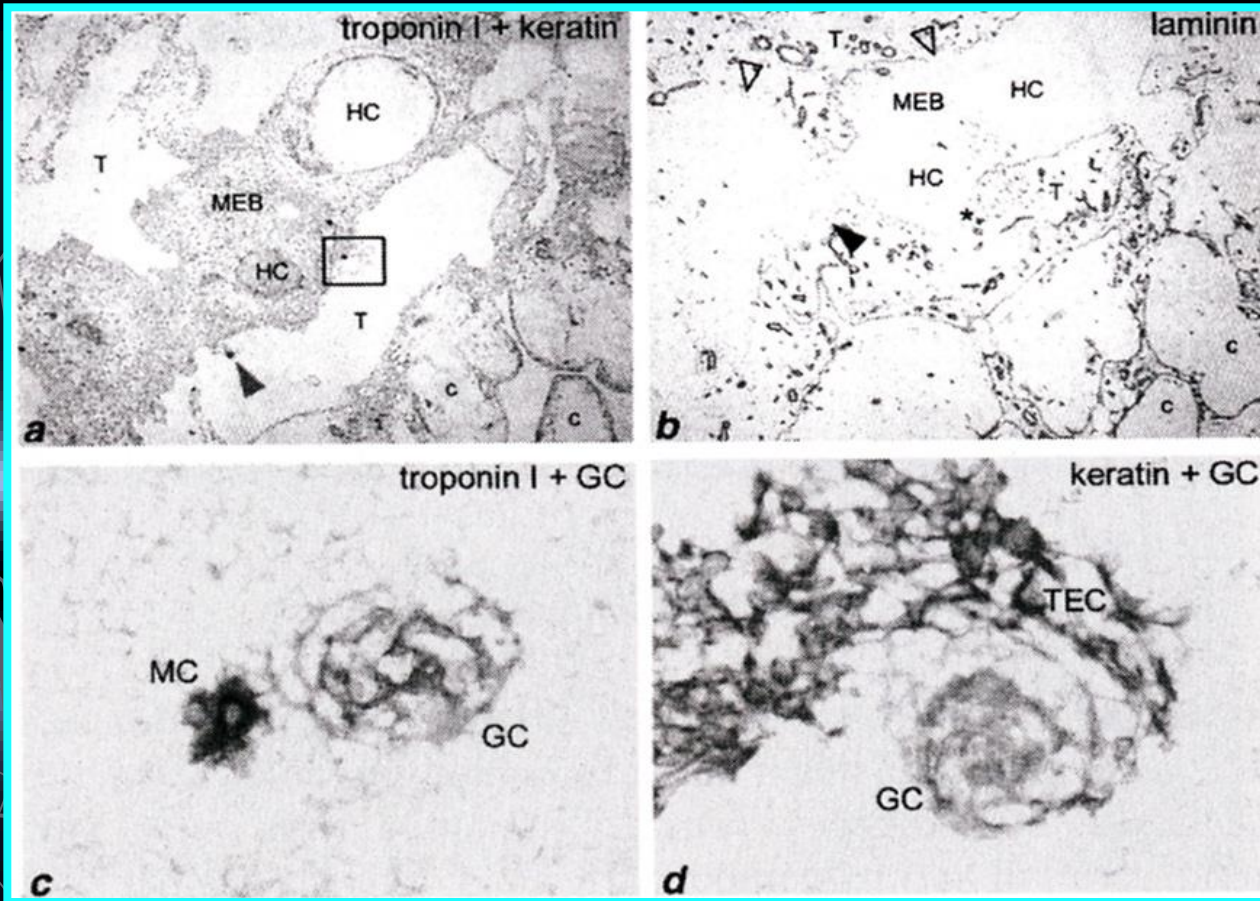
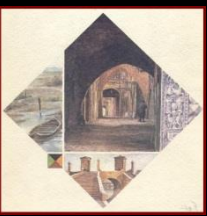
**Timoma**



**Timo involuto**



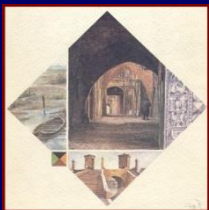
# Timo e Miastenia Grave (2)



**TEC midollari (MEB) con i corpuscoli di Hassall (HC) sono compressi tra aree di linfociti T (T); la lamina basale fenestrata (\*) permette l'esposizione delle TECs ai linfociti T e B periferici**

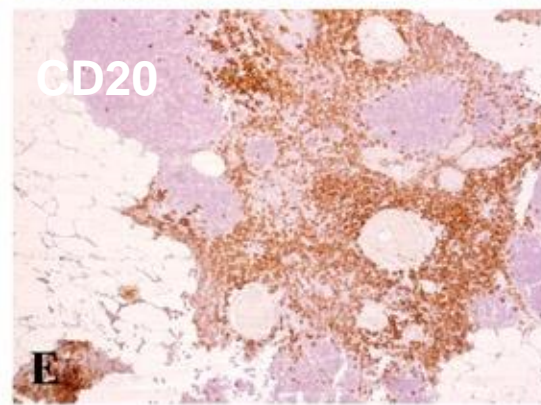
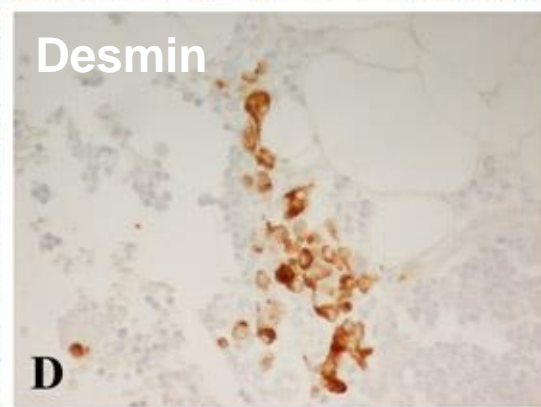
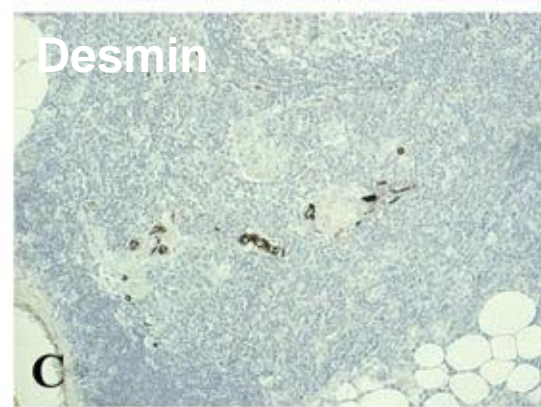
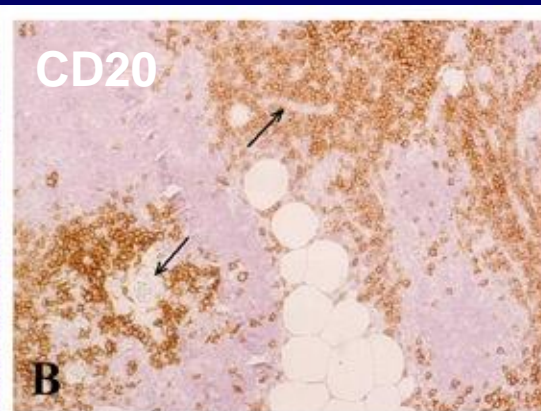
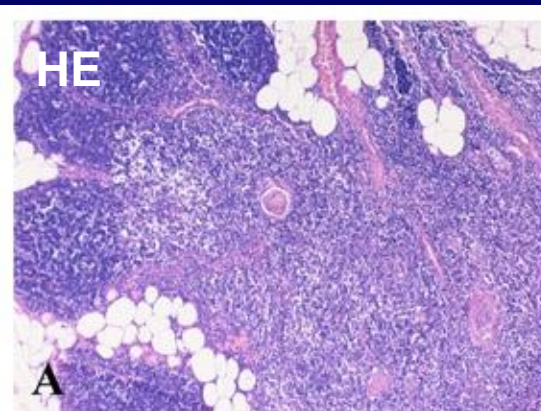
**La co-localizzazione delle cellule mioidi (MC) troponina positive e AChR positive con un nascente centro germinativo (GC) suggerisce che i GCs sono probabilmente AChR-specifici**





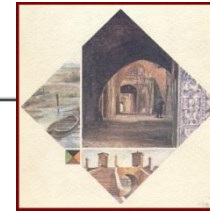
## Timo e MG (3) Caratterizzazione istopatologica della timite

**Cellule B (CD20+)  
infiltrano gli spazi  
perivascolari (freccia)  
e circondano i  
corpuscoli di Hassall, a  
loro volta circondati  
da cellule mioidi  
(desmina positive)**





# Miastenia gravis



## Suddivisione clinica per gruppi della miastenia gravis

	Esordio precoce (55%)	Timoma (10%)	Esordio tardivo (20%)	Sieronegatività
Debolezza	Generalizzata	Generalizzata	Generalizzata o oculare	Oculare o generalizzata
Età di esordio	<40 anni di età	Qualsiasi	>40 anni di età	Qualsiasi
Incidenza nel sesso	M<F	M=F	M>F	M>F
Recettori anti-acetilcolina	Alti	Intermedi	Bassi	Assenti
Timo	Iperplasia	Timoma	Normale	Normale
Associazione HLA (bianchi)	B8, DR3		B7, DR2	

**Figura 13-23.** Suddivisione clinica della miastenia gravis per gruppi. I pazienti affetti da miastenia gravis possono essere suddivisi in quattro gruppi a seconda dell'età di esordio, della presenza del timoma, della presenza o assenza di anticorpi. In generale la miastenia gravis può essere definita come una malattia delle giovani donne e degli uomini anziani, ma casi con timoma possono presentarsi a qualsiasi età senza predilezione di

sesso. I pazienti siero negativi presentano generalmente quadri clinici meno severi, tuttavia una debolezza generalizzata ed importante può avere anche in assenza di anticorpi. Il trasferimento passivo della malattia ai topi suggerisce che gli anticorpi in questi casi non vengono riscontrati dalle metodiche correnti [67, 68]. HLA-antigene dei linfociti umani (Da Newsom-Davis [69]).





# Cholinesterase inhibitors

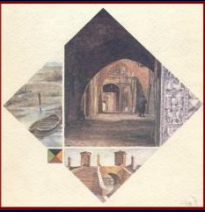
The first known cholinesterase inhibitor was physostigmine; a natural alkaloid isolated from the poisonous Calabar beans of the West African vine *Physostigma venenosum*.

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*.)



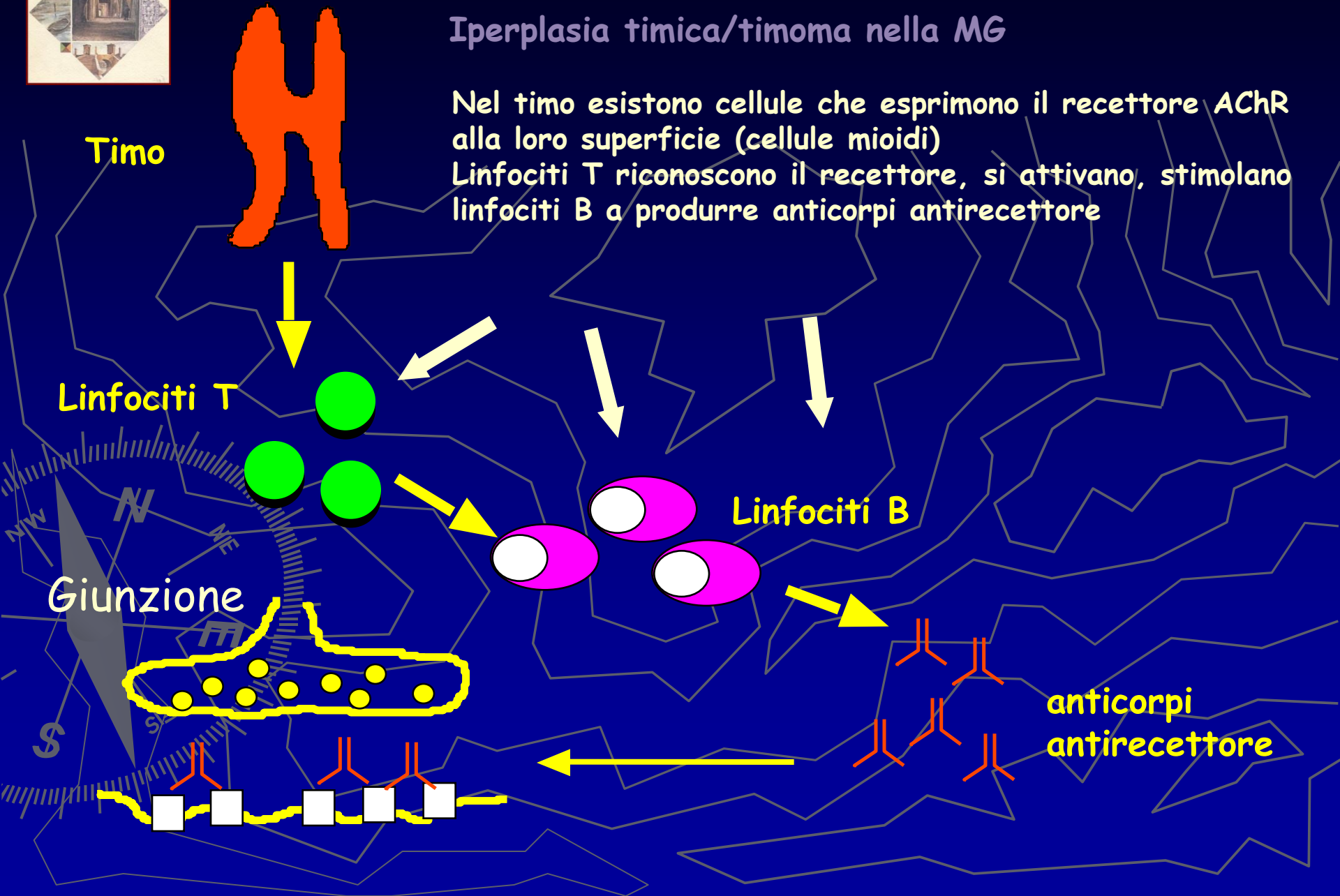


# MG: patogenesi della malattia

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



Timo



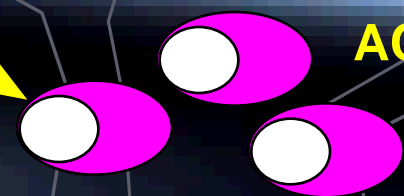
Timectomia

Immunosoppressori:  
Azatioprina, ciclofosfamide, ecc.

Cellule T  
AChR-specifiche



Linfociti B  
AChR-specifici

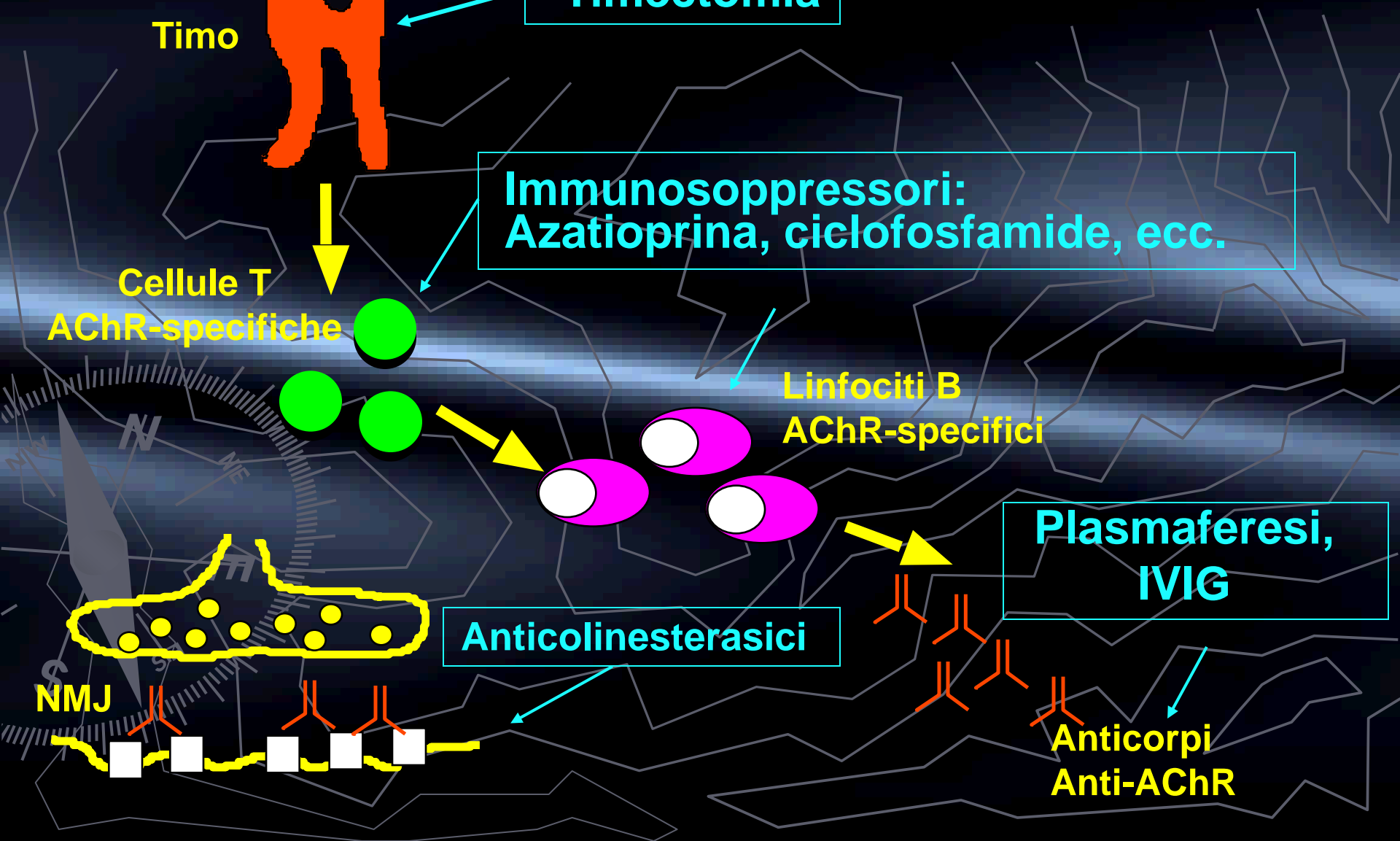
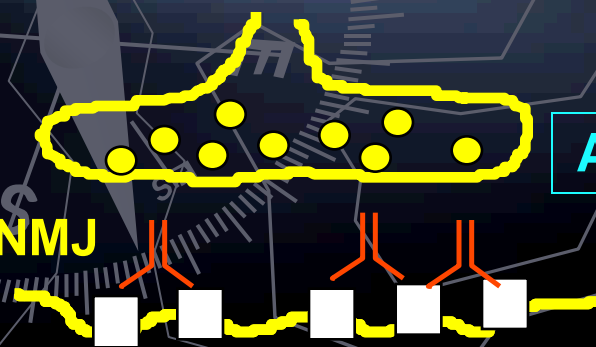


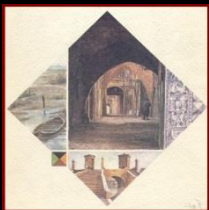
Plasmaferesi,  
IVIG

Anticolinesterasici

Anticorpi  
Anti-AChR

NMJ





# TERAPIA

## ▶ **ANTICOLINESTERICI:**

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

## ▶ **TIMECTOMIA**

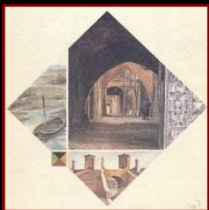
## ▶ **STEROIDI**

## ▶ **IMMUNOSOPPRESSORI**

## ▶ **PLASMAFERESI**

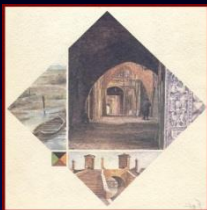
## ▶ **IgG ev**





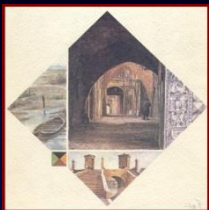
# Corticosteroidi

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



# MG: Cortisonici

- 1) Prednisone: 1-1.5 mg/kg/die
- 2) In dose unica al mattino
- 3) Attenzione alla dieta da associare
- 4) Possibile peggioramento iniziale
- 5) Necessaria ospedalizzazione
- 6) Possibile associare terapia immunomodulante
- 7) Passaggio a giorni alterni, riduzione progressiva ogni due mesi



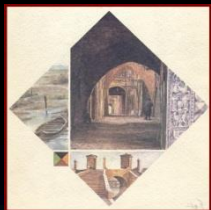
# MG: Immunosoppressori

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

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

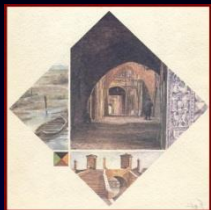
3) Ciclofosfamide 50 mg      2-3 mg/kg  
(controllo emocromo-esame urine)





# Farmaci immunosoppressori

- 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



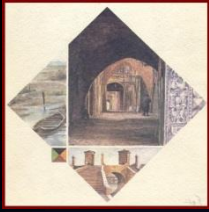
# Terapie immunomodulanti nella MG

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 timestomia



# 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**



# Timectomia nella MG

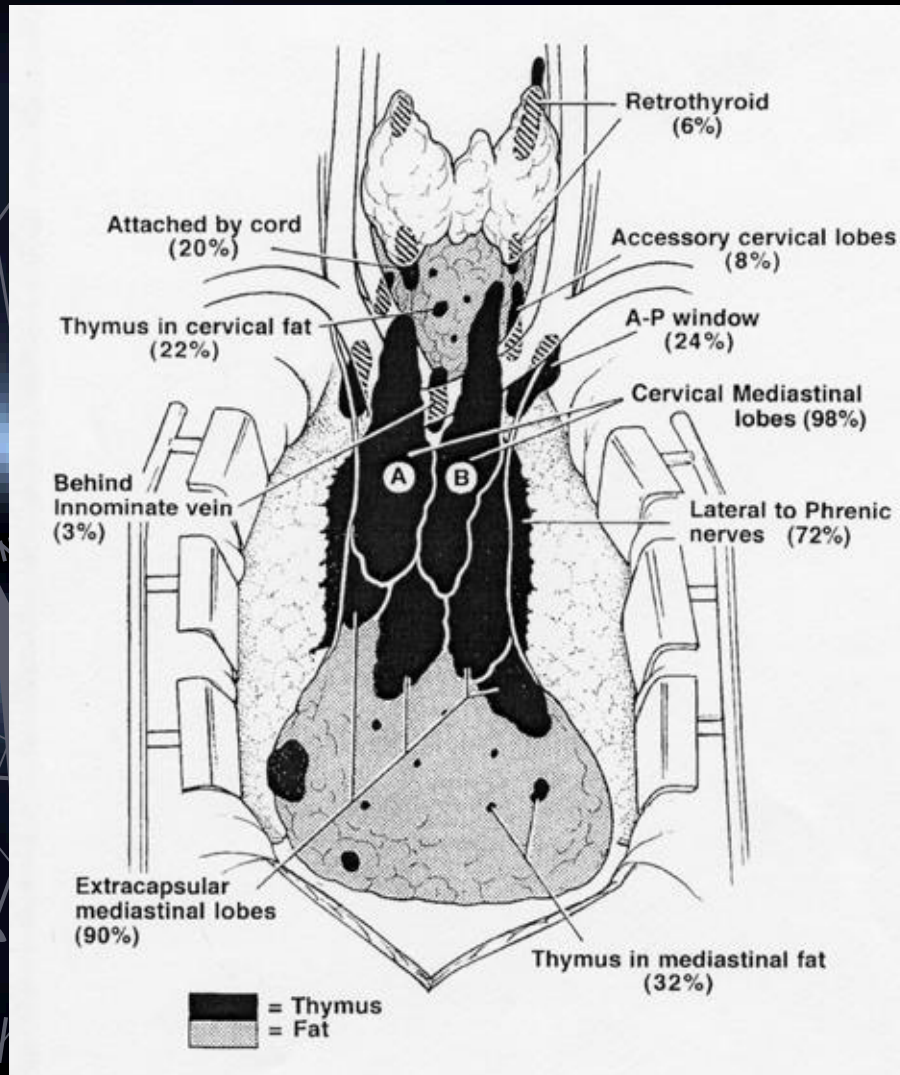
## Non-timoma

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

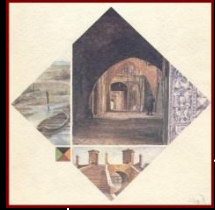




# Obiettivi della Timectomia



1. To be radical
2. To modify the course of the disease



# Immunoglobuline ad alte dosi

✓ Dose standard : 0.4 g/kg/dì per 5 dì

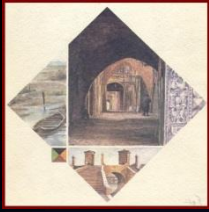
✓ Indicazioni : le stesse della Plasmaferesi

✓ 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)

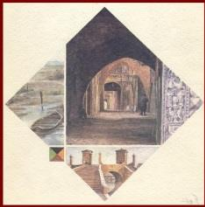


# IVIG. Cochrane Review

- ✓ IVIG vs PE nelle gravi esacerbazioni della MG. Non differenze significative
- ✓ Se IVIG migliorano outcome funzionale della MG moderata/severa. Non evidenze definitive.
- ✓ Se IVIG consentano di ridurre la dose di steroidi. No evidenze
- ✓ Se IVIG superiori a steroidi nelle ricadute di moderata gravità. No evidenze

*Zinman L, Ng E, Bril V. IV immunoglobulin in patients with myasthenia gravis: a randomized controlled trial. Neurology. 2007 Mar 13. 68(11):837-41*

Gajdos, Chevret, Toyka 2003

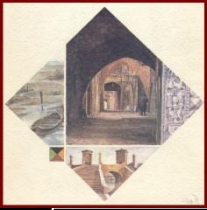


# Plasma-Exchange e Miastenia Gravis

- ▶ “Short term therapy” (Pinching 1976, Dau 1977)
- ▶ Efficacia confermata da lavori successivi (Dau 1980, Howard 1982, NIH Consensus 1986)
- ▶ **Efficacia accertata, classe III, raccomandazione di tipo C** (*American Academy of Neurology Assessment of PE 1996*)

Mandawat A, Kaminski HJ, Cutter G, Katirji B, Alshekhlee A. Comparative analysis of therapeutic options used for myasthenia gravis. *Ann Neurol.* 2010 Dec. 68(6):797-805.





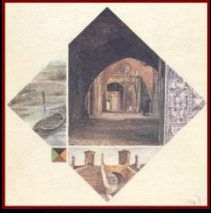
# Effetti della Plasmaferesi

- ▶ **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



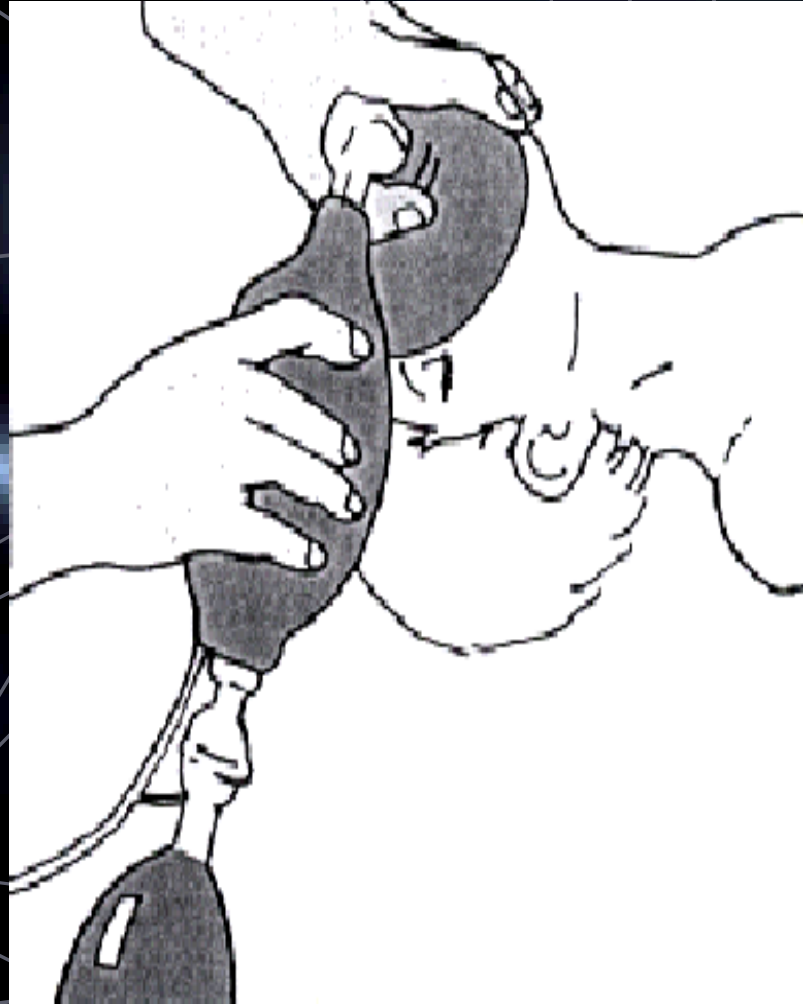
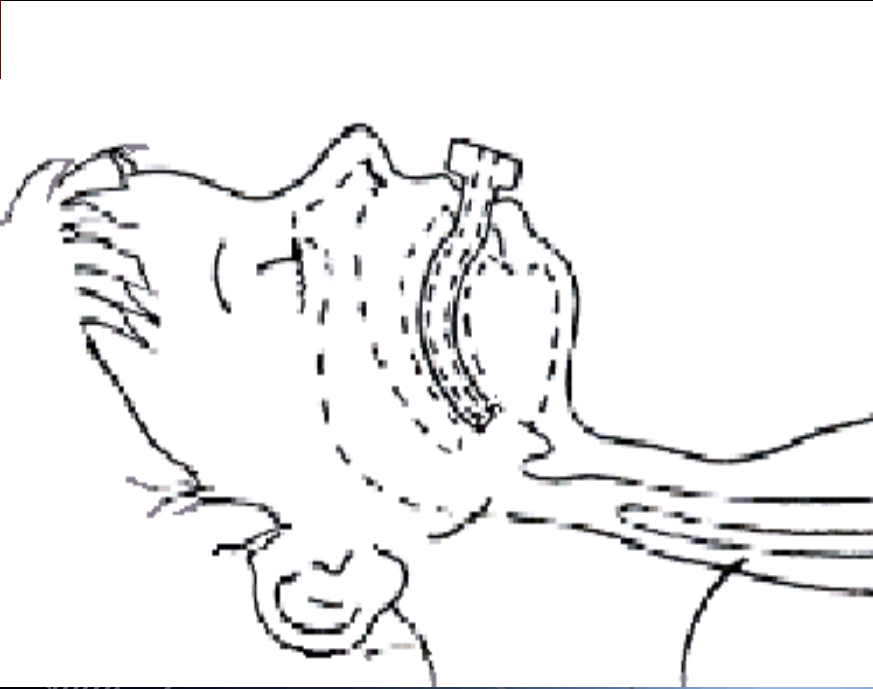
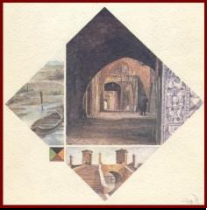
# ***CRISI MIASTENICA***

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.**



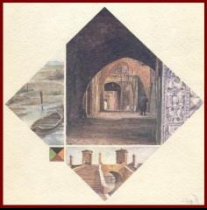


**interventi  
respiratori di  
assistenza  
rianimatoria.**



# 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.**



# 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.*



# SINDROMI MIASTENICHE DELL'INFANZIA

Miastenia NEONATALE TRANSITORIA

Miastenia INFANTILE FAMILIARE

Miastenia CONGENITA:

difetto di sintesi dell'Ach,

difetto di AchE a livello della GNM,

difetto di AchR,

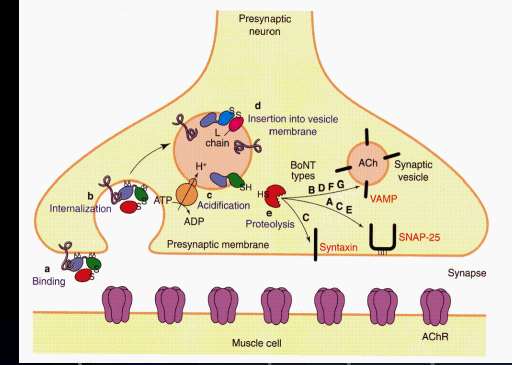
Slow Channel Syndrome, altri tipi

Miastenia DEI CINGOLI





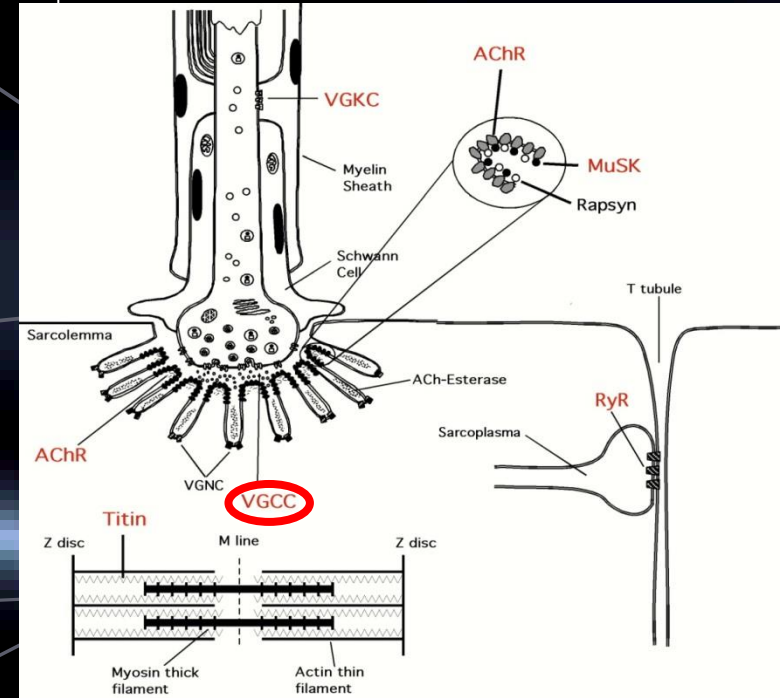
# Sindrome Lambert-Eaton (paraneoplastica)

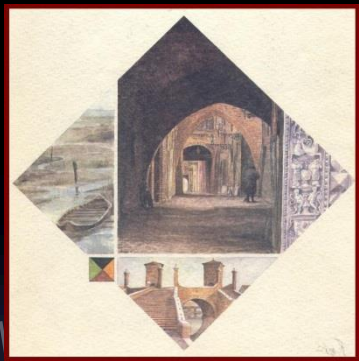


- ▶ in questa patologia si crea un **blocco a livello PRESINAPTICO.**
- ▶ dovuto ad anticorpi contro canali al Ca volt-dip → **il mancato ingresso di Ca++** impedisce alle vescicole di unirsi alla membrana e di dismettere Ach.
  - **ipostenia miasteniforme (anche se tende a ridursi dopo esercizio : fenomeno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

# S. DI LAMBERT-EATON

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

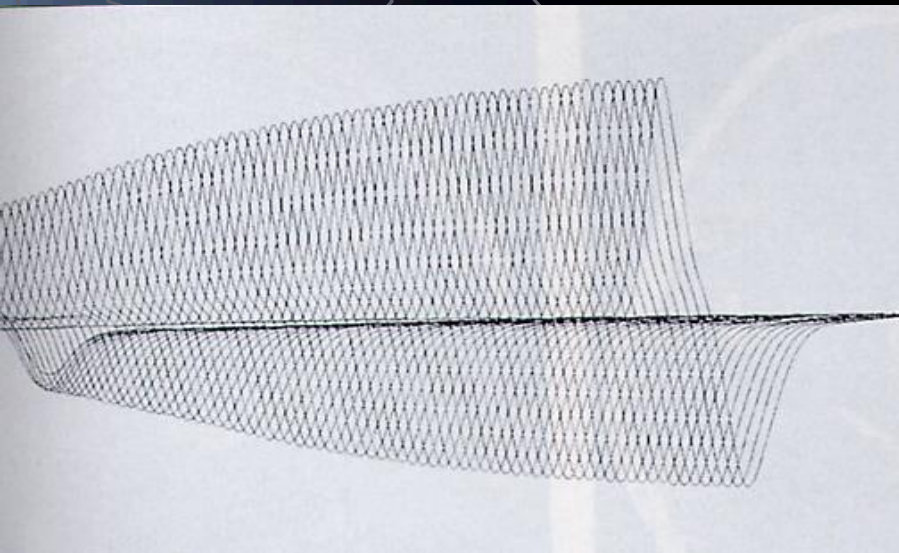




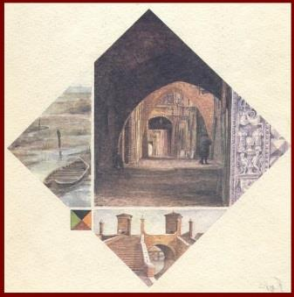
# SINDROME DI EATON LAMBERT

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

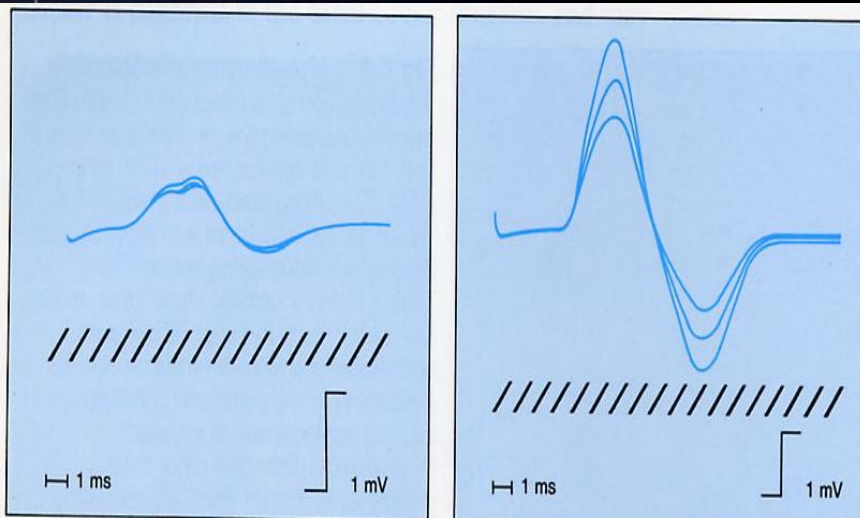
La CMAP aumenta applicando alte frequenze di stimolazione perché il calcio viene accumulato all'interno della terminale pre-sinaptico e permette in tal modo un maggiore rilascio di acetilcolina.



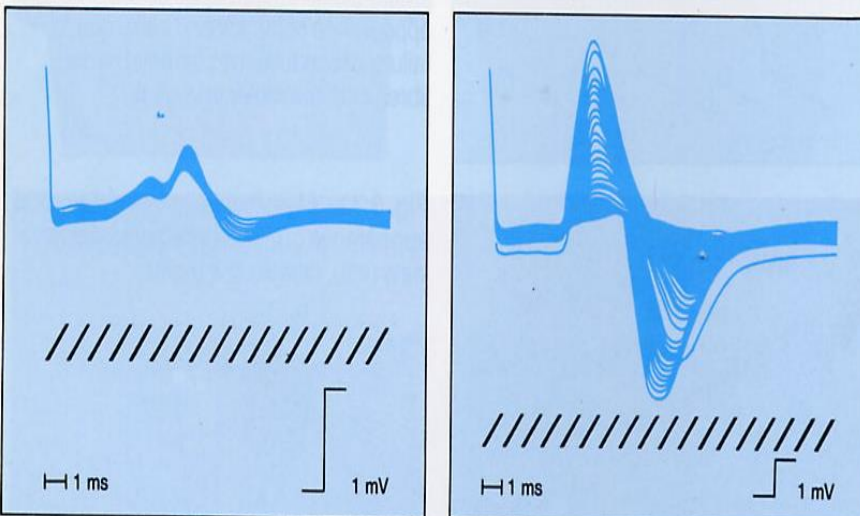




# Sindrome di Lambert - Eaton



**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)





# 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.*

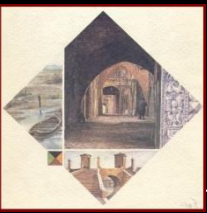
**Veleni** di serpenti, ragni, zecche: veleno della vedova nera: massiva liberazione di Ach con contrazioni muscolari e successivamente paralisi da mancanza di Ach,

**Curaro:** derivato vegetale



# ALTRE SINDROMI MIASTENICHE

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



**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

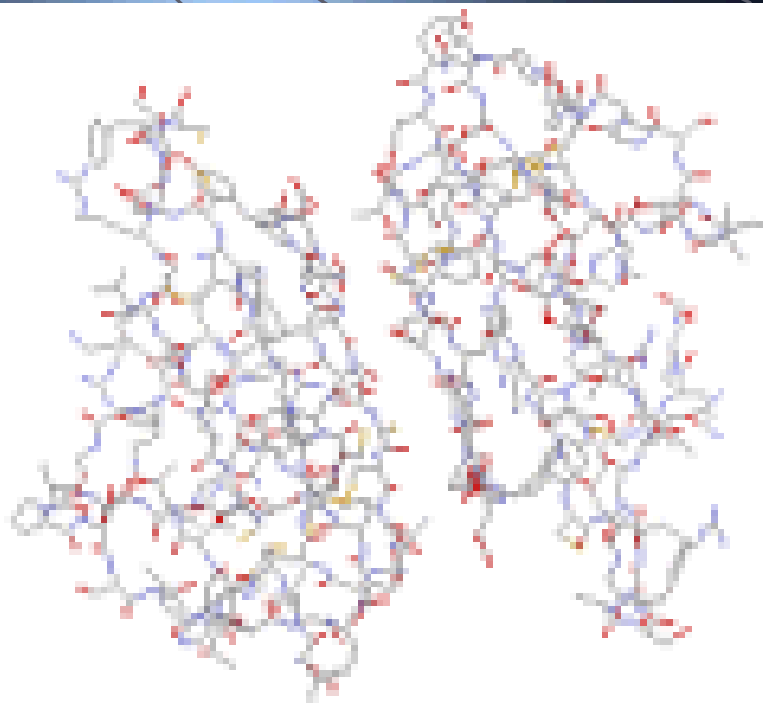
**Tossina botulinica**: **blocca la liberazione dell'Acetilcolina a livello presinaptico**



# Alfa-bungarotossina

## $\alpha$ -bungarotossina

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







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

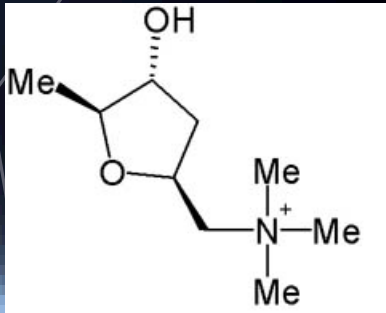
*Curare* is a frightfully poisonous extract, prepared by South American Indians, for the purpose of poisoning the points of their arrows. It is known as *curare* or *woorari*. Brought to Europe in 1595 by Sir Walter Raleigh. In 1745, De la Condamine presented it to the French Academy. It was carefully 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 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;

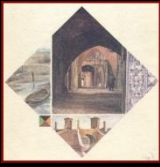




**Malathion, parathion:** inibiscono le colinesterasi (azione transitoria, tranne i gas nervini organofosfati);

**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



# 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

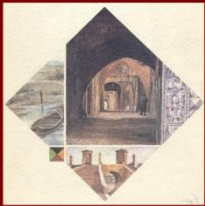
diminuita concentrazione,  
disturbi di memoria e di umore

possibile dopo paralisi prolungata

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



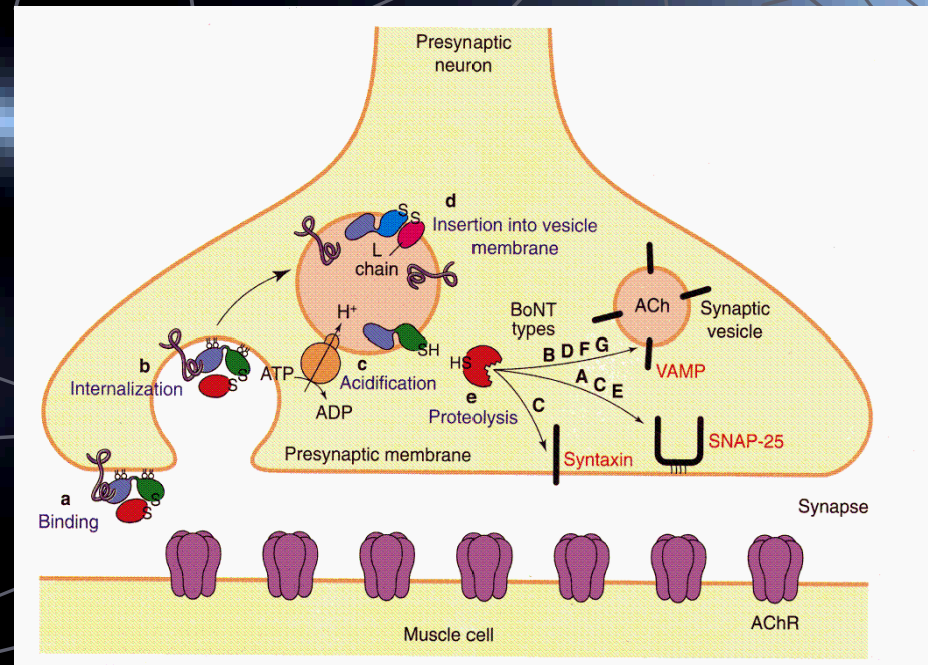




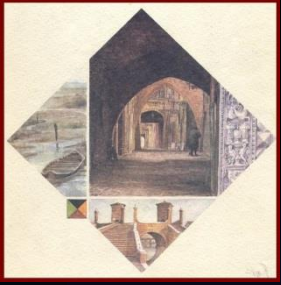
# BOTULISMO

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

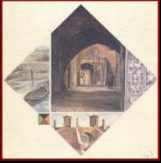
**BOTOX® (Botulinum Toxin Type A)  
Purified Neurotoxin Complex**





# TERAPIE CON TOSSINA BOTULINICA a

- ▶ Blefarospasmo
- ▶ Emispasmo facciale
- ▶ Rigenerazioni aberranti del n.facciale
- ▶ Miochimie
- ▶ Tarsorrafia medica (ptosi)
- ▶ Strabismi
- ▶ Distonia oro-mandibolare
- ▶ Disfonia laringea
- ▶ Distonia cervicale
- ▶ Distonia focale nella mano
- ▶ Distonie/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 cocodrillo