

***Sistema nervoso centrale***  
*Encefalo e midollo*

***Sistema nervoso periferico***

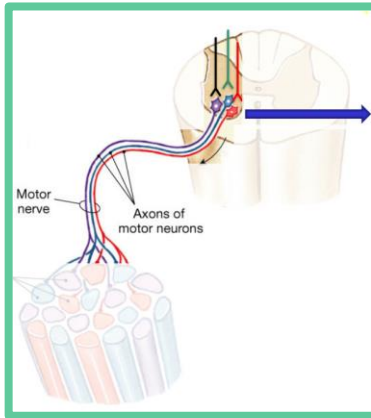
***Muscoli***

***Giunzione neuromuscolare***

***Nervi***

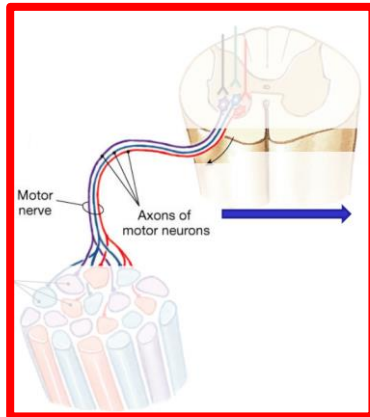
***presinaptica***

***postsinaptica***



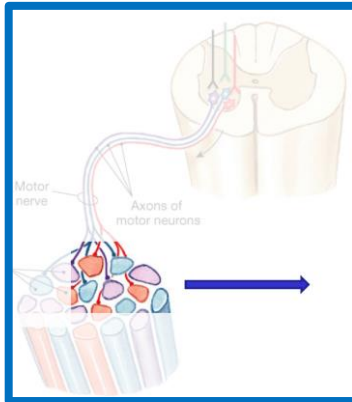
## MALATTIE DEL MOTONEURONE

*Coinvolgono il motoneurone delle corna anteriori del midollo spinale con conseguente deficit di forza, Ipotrofia muscolare, fascicolazioni (Atrofia Muscolare Spinale SMA) , spesso associate ad un coinvolgimento del motoneurone corticale con spasticità (Sclerosi laterale Amiotrofica)*



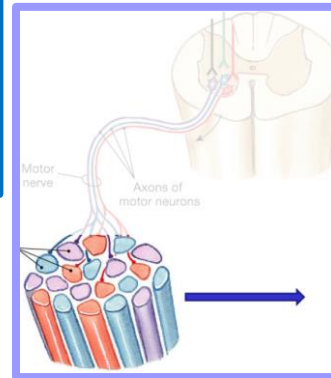
## NEUROPATIE PERIFERICHE

*Malattie del nervo periferico Mononeuropatie, Radicolopatie, Plessopatie, Polineuropatie che si manifestano con sintomi motori (ipotrofia muscolare) e/o sensitivi (ipo-anestesia)*



## MALATTIE DELLA GIUNZIONE NEUROMUSCOLARE

*Interessano la placca motrice e sono caratterizzate da facile esauribilità muscolare e faticabilità (Miastenia Gravis, Sindrome di Lambert Eaton)*

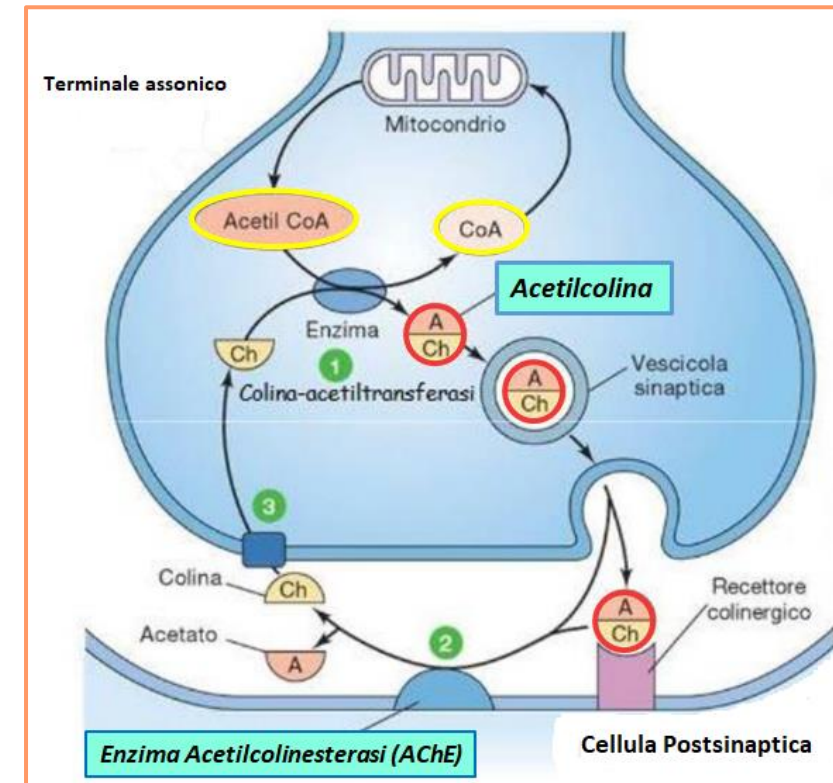
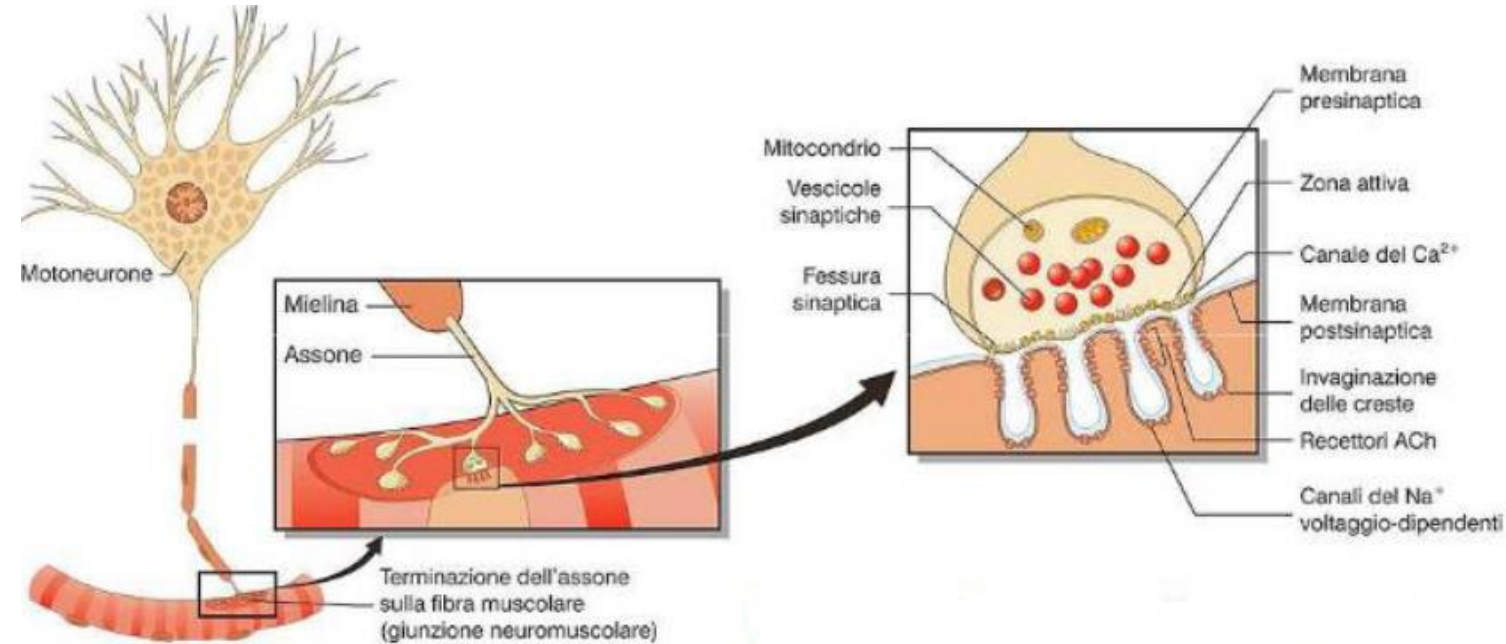


## MIOPATIE

*Malattie dei muscoli scheletrici caratterizzate da compromissione primitiva strutturale o funzionale del muscolo con riduzione della forza ed ipotrofia muscolare (Distrofie Muscolari, Malattie metaboliche, Miositi)*

**Sistema nervoso periferico**

# Introduzione Malattie neurologiche periferiche; la giunzione neuromuscolare



A livello del muscolo l'assone della cellula Nervosa si suddivide in sottili branche. Ogni branca forma numerose espansioni dette **Bottoni Sinaptici** che appoggiano su una regione specializzata della membrane della fibrocellula

A livello della placca motrice **la membrana pre e quella postsinaptica** sono separate da uno spazio di 50 nm nel quale viene riversato il contenuto delle vescicole sinaptiche, rappresentato dal neurotrasmettitore acetil colina.

La membrana postsinaptica è organizzata in **pieghe giunzionali** le quali sono ricche di recettori per l'acetilcolina (10.000 recettori/ $\mu\text{m}^2$ )

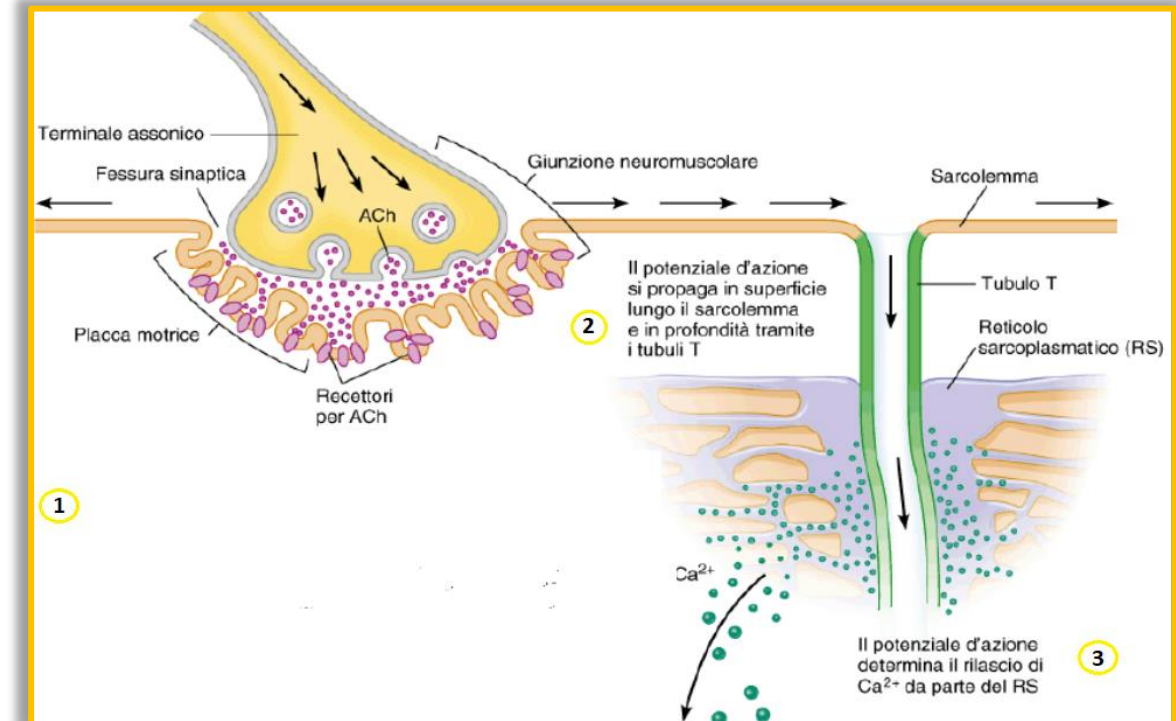
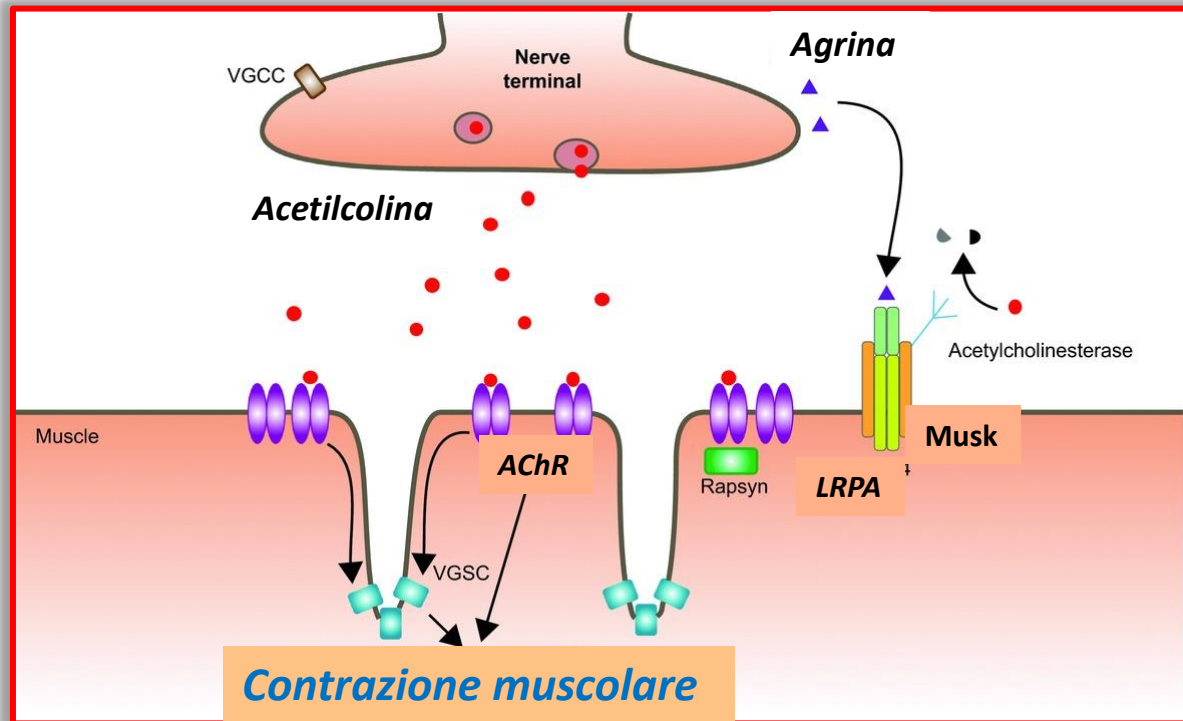
L'acetilcolina (**ACh**) è sintetizzata nei neuroni **dall'enzima colina acetil transferasi** a partire da **Colina** e dal **gruppo acetile** dell'**Acetil CoA** prodotto dai mitocondri. Viene immagazzinata nelle vescicole sinaptiche, in attesa del segnale di rilascio.

**L'azione della Ach è determinata dal legame Ach con i recettori colinergici Ach presenti sulla membrana postsinaptica**

**Nella fessura sinaptica l'ACh viene rapidamente degradata dall'enzima acetil colinesterasi deputato alla degradazione e quindi alla conclusione dello stimolo.** L'acetilcolina viene riconvertita a Colina che viene poi ritrasportata nell'assone terminale per nuova sintesi.

L'attività dell'enzima acetil colinesterasi è elevata (idrolisi di 10 molecole ach/ms) e al termine del rilascio di Ach assicura una riduzione di concentrazione rapida dell'ACh

# Introduzione la giunzione neuromuscolare



Il PA al terminale nervoso presinaptico provoca l'apertura di **canali del Ca<sup>2+</sup>** voltaggio-dipendenti (**VGCC**) con ingresso del Ca<sup>+</sup> nella terminazione nervosa.

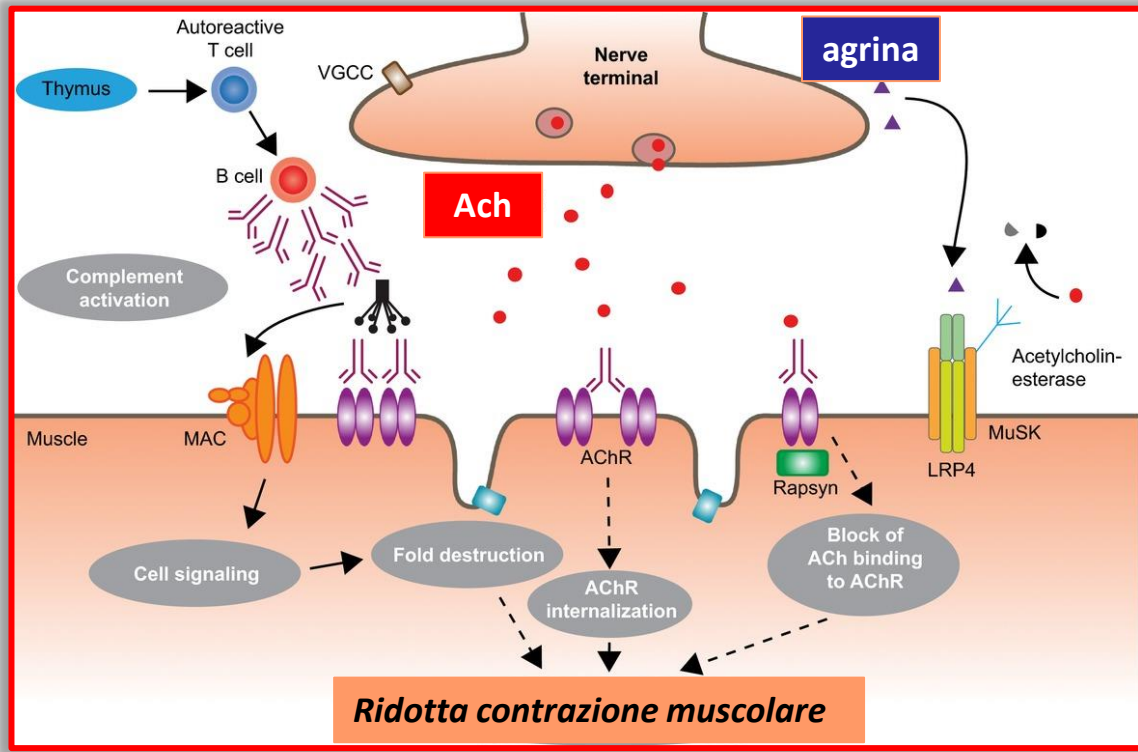
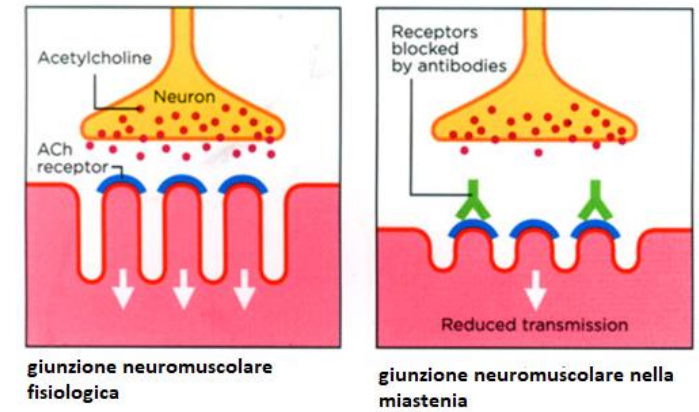
Questa concentrazione di Ca<sup>+</sup> innesca l'esocitosi verso la fessura sinaptica e quindi il rilascio dei neurotrasmettitori. **Una volta che non arrivano più i PA, il Ca<sup>+</sup> non sarà disponibile** e verrà trasportato nuovamente all'interno del reticolo sarcoplasmatico. Lo stato di contrazione si interrompe

Il legame tra ACh e ACh-R genera un PA postsinaptico eccitatorio (potenziale di placca) che a sua volta innesca il PA nella zona della placca motrice contenente i canali voltaggio-dipendenti per Na<sup>+</sup> e K<sup>+</sup>

**L'agrina** si lega al complesso formato da **LRP4** (proteina 4 legata al recettore della lipoproteina a bassa densità) e **MuSK** (chinasi muscolo-specifica), causando il raggruppamento degli AChR; ciò è necessario per il mantenimento delle strutture postsinaptiche della giunzione neuromuscolare



La reazione autoimmunitaria riduce in modo considerevole il numero di recettori e, di conseguenza, il numero di fibre muscolari capaci di contrarsi

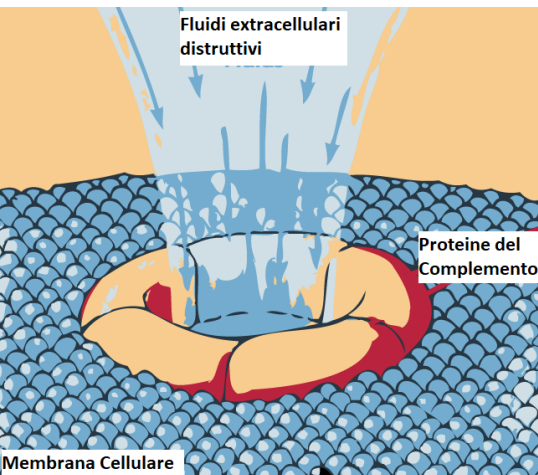


Anticorpi AChR agiscono **in tre modi** per ridurre la trasmissione sinaptica nell' area della giunzione

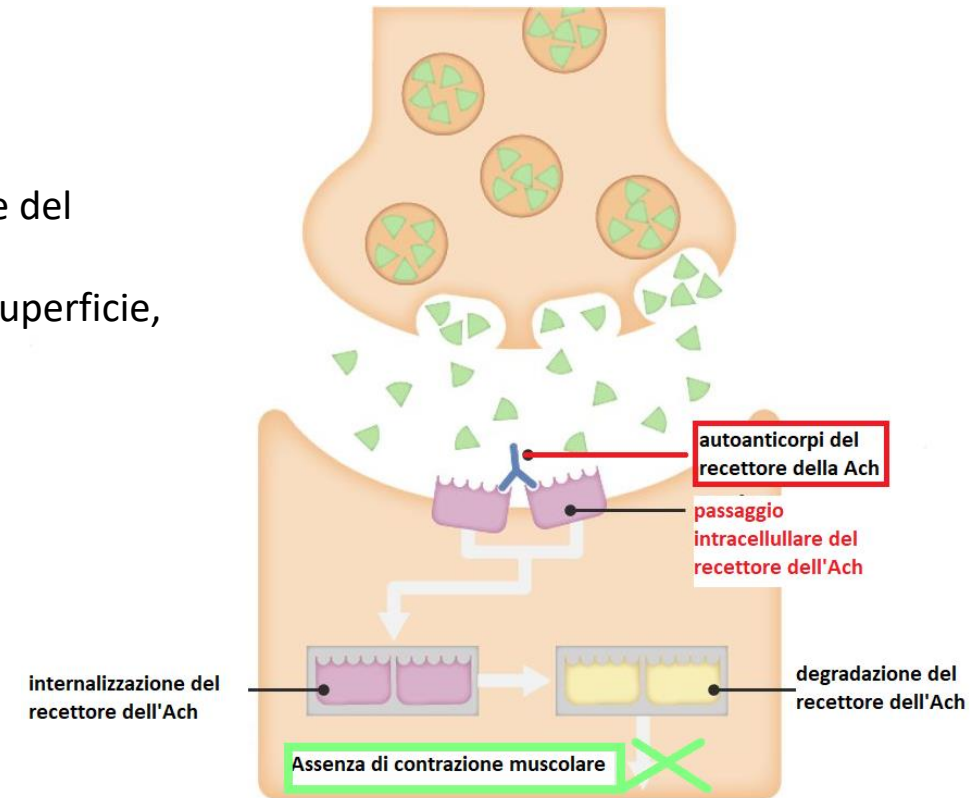
1. **Legame degli anticorpi anti-AChR al sito di legame dei recettori AChR**, che potrebbe bloccare il legame dell'ACh e, di conseguenza, la mancata l'apertura del canale.
2. **Modulazione antigenica** che provoca l'internalizzazione e la degradazione dei recettori AChR di superficie;
3. **Attivazione del complemento** nella zona della giunzione neuromuscolare,

Il danno ai recettori ACh comporta

- ❖ diminuzione del legame dell'acetilcolina, che a sua volta compromette la trasduzione del segnale alla giunzione neuromuscolare.
- ❖ perdita delle strutture a pieghe della membrana postsinaptica, appiattimento della superficie,
- ❖ riduzione dei recettori,
- ❖ allargamento dello spazio post-sinaptico



**Il complesso di attacco della membrana (MAC)** è un complesso di proteine che tipicamente si forma sulla superficie delle membrane cellulari muscolari come risultato dell'attivazione del sistema del complemento dell'ospite, e come tale è un effettore del sistema immunitario. L'assemblaggio del MAC la distruzione delle pieghe e produce dei pori che interrompono la membrana cellulare delle cellule bersaglio



**Fallimento della contrazione muscolare, che causa debolezza e affaticamento del muscolo**

# Eziologia

**Sindrome di Lambert Eaton:**  
anticorpi contro i canali presinaptici del Ca

VGCC

**Botulismo**  
Anticorpi che alterano il legame delle vescicole presinaptiche

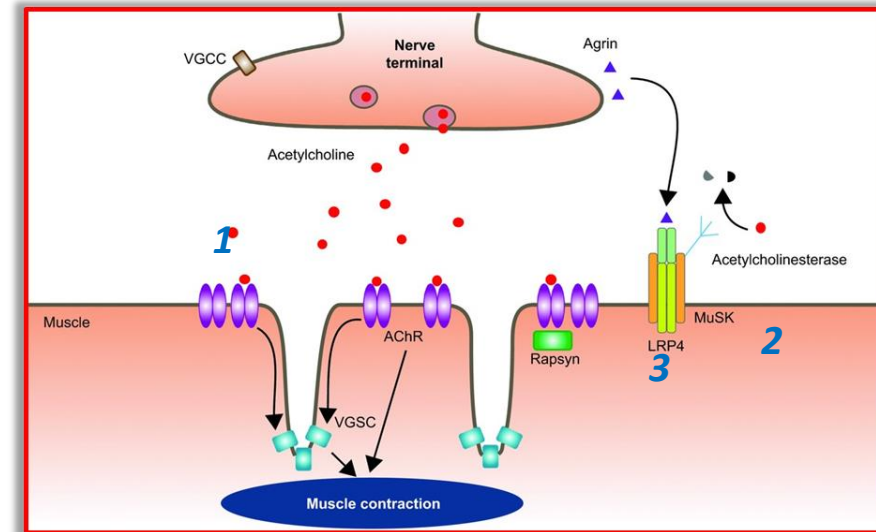
**Inibitori della colinesterasi;**  
**attività nello spazio sinaptico**

**Myasthenia Gravis**  
anticorpi contro i recettori dell'Ach postsinaptici

**Anestetici**  
azione a livello postsinaptico

Autoimmunitaria	Myasthenia Gravis
Infettiva	Botulismo
Neoplastica/ paraneoplastica	Sindrome Miasteniforme di Lambert Eaton
Tossica	Farmaci
Ereditaria	Myasthenia gravis congenita
Congenita	Myasthenia Gravis Neonatale

1. **Anticorpi contro gli Ach-R** Gli autoanticorpi agiscono sulla giunzione neuromuscolare e bloccano il legame con l'acetilcolina o distruggono i siti recettoriali.
2. Gli autoanticorpi agiscono sulla componente trans membrana della giunzione neuromuscolare bloccandone l'azione: **autoanticorpi anti MuSK** (tirosina chinasi muscolo-specifica)
3. **Anticorpi contro la proteina 4 legata alle lipoproteine LRP4** Alcuni pazienti con MG non hanno anticorpi contro Ach-R o MuSK; questo tipo di MG è chiamato **MG anticorpo-negativa**.





## Il Timo contribuisce al crollo immunitario nella MG: ha un diverso ruolo in base al diverso esordio

**MG precoce Ab ACH-R +, il 60-80% dei casi:** in questa situazione nel timo si possono trovare risposte autoimmunitarie anomale: follicoli linfoidi e centri germinali sono colpiti da processi attivi di **neo angiogenesi e dalla sovra espressione di citochine**. Queste modifiche sono il sito di partenza dell'autoimmunizzazione, in questo luogo vengono prodotti gli anticorpi del recettore dell'acetilcolina e sono l'origine dei linfociti T, dei linfociti B e delle plasmacellule autoreattive che si diffondono nel sistema immunitario extratimico per perpetuare la produzione precoce di Ab Ach-R anche dopo la timectomia

**MG a esordio tardivo** è associata a un timo involuto con scarsità di cellule mioidi e di cellule timiche regolatorie che prevengono lo sviluppo dell'autoimmunità

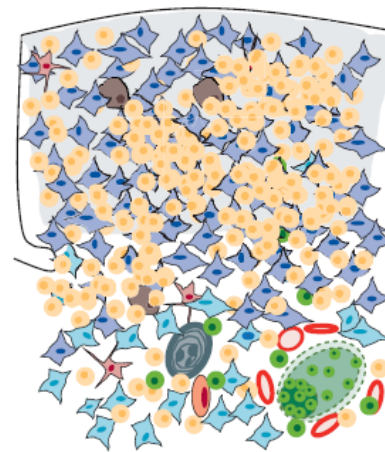
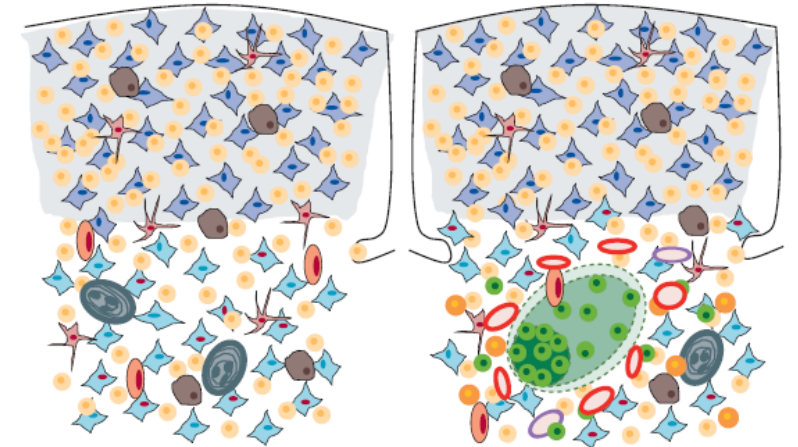
**Nella MuSK MG** non è stata dimostrata alcuna patologia timica specifica

**Timoma associato alla miastenia, 10% dei casi,**

**Le regioni corticali** sono per lo più espanse grazie all'aumento del numero di cellule epiteliali neoplastiche che sono mescolate a numerose cellule T.

**Le regioni midollari** mostrano uno sviluppo rudimentale: rare cellule B, rari follicoli linfoidi e corpuscoli di Hassall e quasi assenza di cellule epiteliali positive ai regolatori autoimmuni, cellule T regolatorie e cellule mioidi.

Il regolatore autoimmune è un fattore di trascrizione delle cellule epiteliali timiche midollari, fondamentale per l'induzione della tolleranza immunologica.

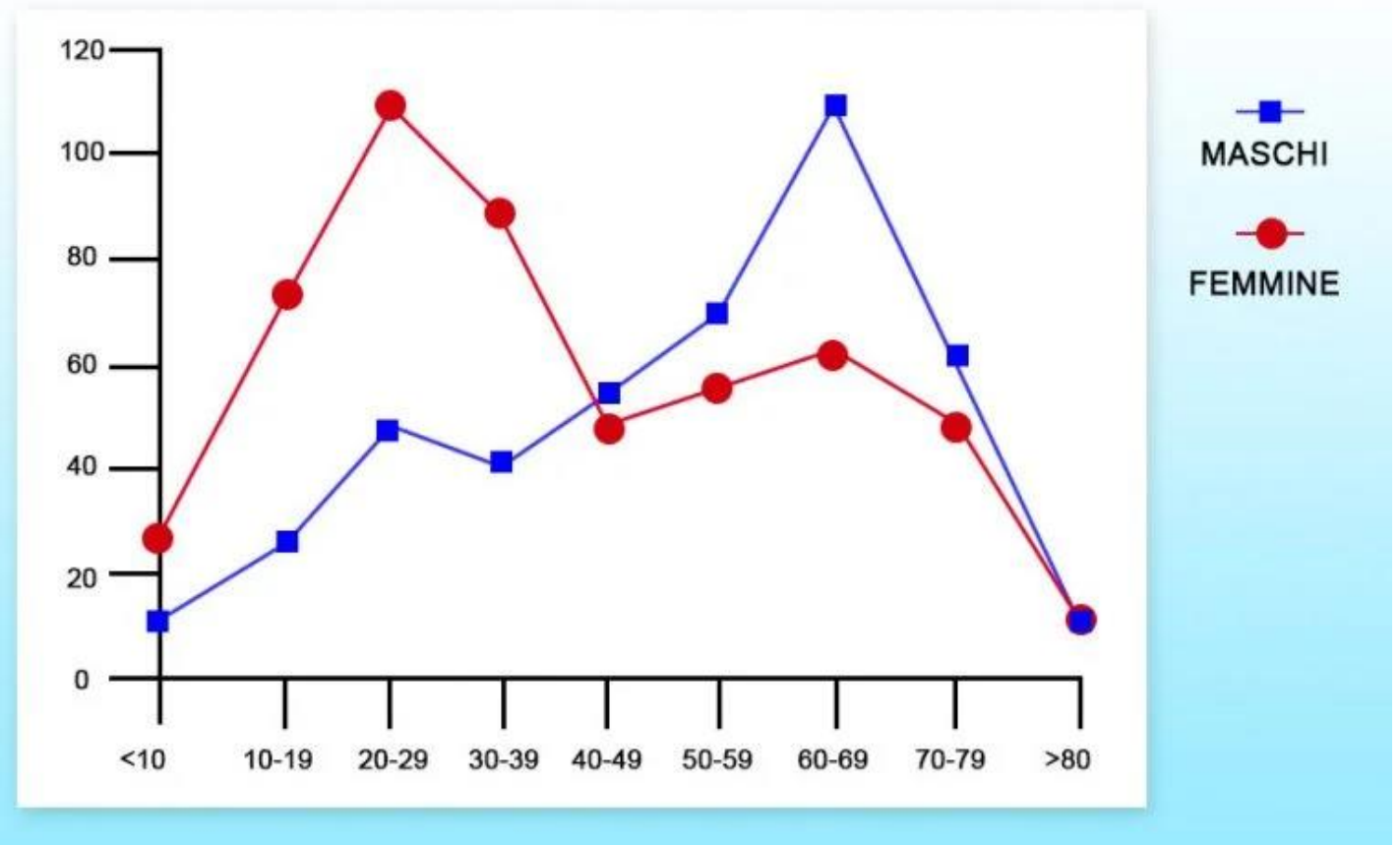


Category	Definition (Involvement of) <sup>1,2</sup>
T1a	Encapsulated or unencapsulated, with or without extension into mediastinal fat
T1b	Extension into mediastinal pleura
T2	Pericardium
T3	Lung, brachiocephalic vein, superior vena cava, chest wall, phrenic nerve, hilar (extrapericardial) pulmonary vessels
T4	Aorta, arch vessels, main pulmonary artery, myocardium, trachea, or esophagus

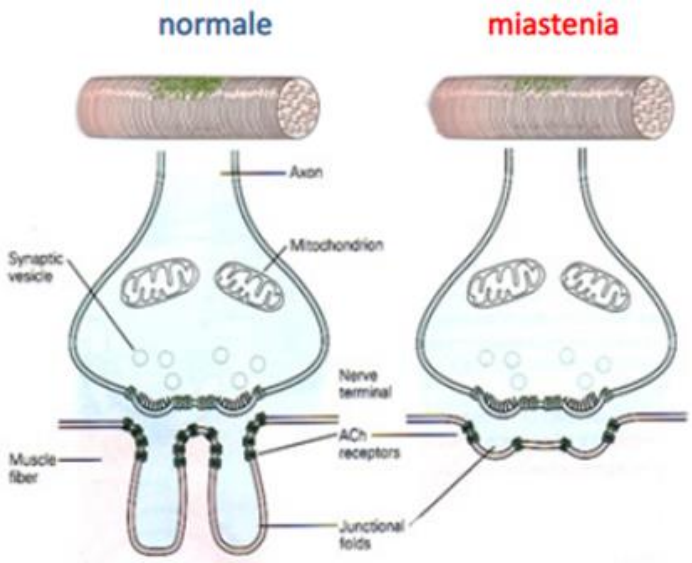
- ❖ Riscontro **di anticorpi** contro il recettore dell'Acetilcolina o le proteine della giunzione NeuroMuscolare
- ❖ Associazione con particolari **aplotipi del sistema HLA**. Alcuni aplotipi hanno una associazione con la severità di malattia e a progressione nella disabilità di altre patologie autoimmunitarie
- ❖ **Co morbidity** con altre malattie autoimmuni (tiroiditi, miositi, disordini ematologici autoimmuni, artrite reumatoide...)
- ❖ **Timo** nella patogenesi della malattia nel 75% dei casi: l'80% iperplasia, il 10-15% timoma

# Distribuzione età e sesso

**Rapporto femmine-maschi**  
**3:2 >45 anni**  
**3:1 <45 anni**



*Può verificarsi in qualsiasi gruppo di età,  
ma il picco di incidenza è stato osservato nelle donne di 20 e 30 anni e negli uomini di 50 e 60 anni.*



**Sintomi muscoli striati**



**Oculari o sistemici e/o con patologia bulbare**

**Sintomi sensitivi**



**Assenti**

**Riflessi osteo tendinei**



**Normali**

**Funzione autonoma**



**Normale**

**Altri sintomi**



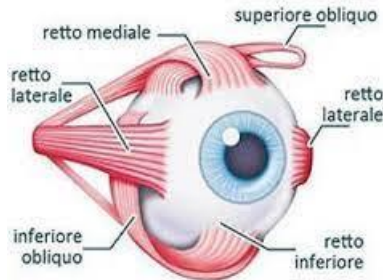
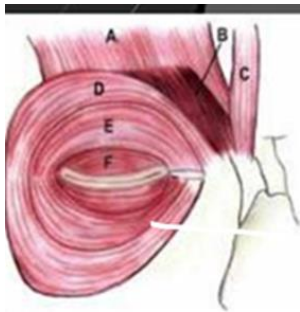
**Faticabilità,  
Fluttuazione dei  
sintomi**



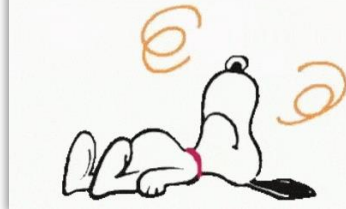
## Sintomi Oculari

Coinvolta la Muscolatura extra oculare, frequente è la ptosi. Può essere coinvolto qualsiasi muscolo oculomotore: Elevatore della palpebra superiore, retto mediale, retto inferiore, obliquo superiore.

**Dalle forme oculari si può verificare una generalizzazione a due anni dall'esordio di malattia fino all'80% dei pazienti**



Sono stanco morto!



## Sintomi muscoli striati

I muscoli prossimali sono tipicamente coinvolti. I muscoli distali sono l'esordio in meno del 10%. Si può avere una ipostenia focale dei muscoli segmentari e gli estensori delle dita. I muscoli delle braccia sono più coinvolti dei muscoli delle gambe. Sindrome della testa caduta: L'indebolimento dei muscoli estensori porta alla caduta della testa, che a sua volta causa dolore ai muscoli posteriori del collo a causa dello sforzo per mantenere la testa dritta.



## Sintomi muscoli laringo faringo palatini

Disartria, Voce nasale ed ipofonica, Disfagia, Masticazione debole fino a Rigurgito ed aspirazione nasale. La presenza di disfagia può comportare denutrizione, scadimento delle condizioni generali, impossibilità ad assumere correttamente le terapie orali



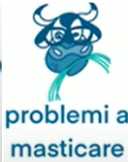
## Sintomi respiratori

Dispnea, Respirazione superficiale fino a Insufficienza respiratoria. E' rara, ma pericolosa, può divenire grave causa di morbilità e mortalità (< 1%)

## Sintomi facciali

La Paralisi facciale che porta ad un'espressione di sogghigno miastenico per l'abbassamento dell'angolo della bocca

## L'anamnesi è fondamentale



<https://www.osservatoriomalattierare.it/malattie-rare/miastenia/19858-una-storia-di-speciale-rarita-la-mia-vita-con-la-miastenia-gravis>

Esame della muscolatura oculare estrinseca

Si Provo la ptosi e la diplopia attraverso esercizi di ipertonia muscolare

Esame della muscolatura ponto-bulbare

Verica della capacità di masticare un cibo solido, di deglutire senza segni di disfagia e di numerare da 1 a 50 senza segni di disfonia

Esame della muscolatura respiratoria

Valutazione del "conteggio espiratorio massimo" e prove spirometriche

Esame della muscolatura degli arti e del collo

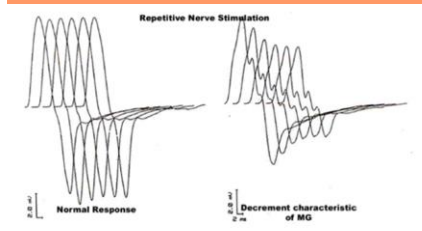
Quantizzazione del tempo in cui il paziente è in grado di mantenere gli arti superiori abdotti a 90° e la testa e gli arti inferiori sollevati a 45° dal piano del letto

Dosaggio anticorpi specifici

recettori dell' acetilcolina (**ab Ach-R**) e nel 70% dei siero – Ac contro recettore muscolo specifico tirosin Kinasi (**Musk**). *Altri autoanticorpi: anti-titina ed anti recettore per la rianodina*

Studio di conduzione con stimolazione ripetitiva

Si stimola ad intensità di corrente sopramassimale il nervo motorio e si registrano i potenziali d'azione muscolare complessi derivati da un muscolo da esso innervato. A frequenze di stimolazione di 3 Hz si osserva, nella MG un decremento di ampiezza (>10%) che interessa generalmente il 4°-5° potenziale con parziale recupero di ampiezza dei potenziali successivi conseguente alla mobilizzazione di depositi di Ach (forma ad U).



# Fattori aggravanti la malattia

Fatica, Stress

Infezione

Irregolarità nell'assunzione di farmaci per la MG, diminuzione improvvisa o inappropriata degli immunosoppressori

Gravidanza e periodo post-partum,

Progressione di condizioni croniche (malattie cardiache /renali /autoimmuni)

Vorrei scaricare lo stress  
ma non riesco a trovare  
l'applicazione ...



**DO NOT USE**

## **Antibiotici**

*aminoglicosidi,  
chinolonici,  
macrolidi,  
clindamixcina,  
metronidazolo,  
antamalarici*

**Farmaci Cardiovascolari** *betabloccanti e  
calcio antagonisti,  
statine*

**Farmaci Anticonvulsivanti**  
*carbamazepina, fenitoina*

**Antipsicotici** *aloperidolo*

**Terapia Steroidea**

**Mg+**

**Mezzo di contrasto radiologici**

**Miscellanea**

*Checkpoint inibitori,  
clorochina,  
bloccanti neuromuscolari, tossina Botulinica,  
oppioidi*

## Crisi miastenica

- **Accumulo di saliva** che provoca bava
- **Debolezza** della mascella o della lingua
- **Diminuzione** di forza
- **Disartria**
- **Dispnea**, respirazione superficiale, **Tosse non valida**
- **Insufficienza respiratoria** dovuta alla debolezza dei muscoli diaframmatici e intercostali, che può condurre alla ventilazione meccanica
- **Aumento frequenza cardiaca e pressione arteriosa**

La crisi miastenica è una delle complicanze più frequenti e si verifica in oltre il 15%-20% dei pazienti con MG, porta a morte nel 5-10%

## Crisi colinergica



DD tra la **crisi miastenica** e crisi colinergica dovuta a sovradosaggio di colinesterasici: **La crisi colinergica** si esprime con un incremento rapido della debolezza muscolare associato agli effetti muscarinici del farmaco

**Crampi addominali**

**Diarrea**

**Nausea e vomito**

**Secrezioni bronchiali eccessive**

**Fascicolazioni**

**Ipostenia**

**Confusione**

**Miosi pupillare**

**Bradycardia**





## CLASSIFICAZIONE DELLA MIASTENIA AUTOIMMUNE (Osserman e Genkins, 1950)

**TIPO 1**  
**Miastenia oculare**

**TIPO 2 A**  
**Miastenia grave generalizzata di grado lieve e medio**

**TIPO 2 B**  
**Miastenia grave generalizzata di media gravità con  
manifestazioni bulbari**

**TIPO 3**  
**Miastenia grave ad inizio acuto**

**TIPO 4**  
**Miastenia grave generalizzata ad inizio tardivo  
di grado severo**

## CLASSIFICAZIONE SULLA BASE DEL PROFILO SIEROLOGICO DEGLI AntiC

- ❖ **MG AChR-positiva:** l'80% dei casi di MG, il 30%-40% della MG oculare. Si presenta principalmente con debolezza muscolare degli arti prossimali, può essere presente anche debolezza facciale, bulbare e respiratoria. 20% di possibilità di remissione
- ❖ **MG MuSK-positiva:** 30%-40% dei casi di MG. Si presenta principalmente con debolezza facciale, bulbare e respiratoria. Debolezza degli arti assente o relativamente lieve. Comune nei pazienti più giovani di sesso femminile. Presente nel in cui l'anticorpo AChR è assente, Minori possibilità di remissione
- ❖ **MG sieronegativa:** assenza di AChR o MuSK in presenza di segni/sintomi clinici (15% dei casi)

1. **Miastenia oculare:** limitata alle palpebre e ai muscoli extra oculari ed è caratterizzata da ptosi e paresi oculomotoria.
2. **Miastenia generalizzata:** La debolezza non si verifica solo ai muscoli oculari, ma colpisce anche i muscoli bulbari, degli arti e respiratori. Può essere prossimale, distale, simmetrica o asimmetrica. Può essere divisa in lieve, moderata e grave
3. **MG neonatale:** Figli di madri affette da miastenia che nascono con il disturbo. E' dovuto ad un passaggio transplacentare di anticorpi materni che attaccano la giunzione neuromuscolare. Un trattamento immediato può risolvere la condizione entro 2 mesi dalla nascita.
4. **Sindrome miastenica congenita:** Forma ereditaria di miastenia che è presente dalla nascita. Questa sindrome può essere il risultato di rare mutazioni che influenzano la trasmissione neuromuscolare.



- Farmaci anticolinesterasici: piridostigmina
- Timectomia
- Corticosteroidi
- Immunosoppressori
- Anticorpi monoclonali



## Acetylcholinesterase inhibitor treatment for myasthenia gravis

✉ Man Mohan Mehndiratta, Sanjay Pandey, Thierry Kuntzer Authors' declarations of interest

Version published: 13 October 2014 Version history

### CORRESPONDENCE

#### TREATMENT OF MYASTHENIA GRAVIS WITH PHYSOSTIGMINE

To the Editor of THE LANCET

Sir.—The abnormal fatigability in myasthenia gravis has been thought to be due to curare-like poisoning of the motor nerve-endings or of the "myoneural junctions" in the affected muscles. It occurred to me recently that it would be worth while to try the effect of physostigmine, a partial antagonist to curare, on a case of myasthenia gravis at present in St. Alfege's Hospital, in the hope that it would counteract the effect of the unknown substance which might be exerting a curare-like effect on the myoneural junctions. I found that hypodermic injections of physostigmine salicylate did have a striking though temporary effect.

Mrs. M., aged 56, had had a previous attack of myasthenia gravis, lasting about six months, 14 years ago. Gastric ulcer four years ago. Non-specific infective arthritis seven months ago, now improved. Towards the end of last February she found that she was unable to hold her shopping bag, and that her head used to fall forwards when she knelt to do the housework. She had to remain in bed after March 18th, and had difficulty in sitting up. Her jaw then began to droop, she had to hold it up with her hand, and the left eyelid began to droop. Speech became indistinct when she was excited, swallowing was difficult, and fluid some-

of gr. 1/50 the improvement is greater, and it lasts for 4-5 hours. Still greater improvement, lasting for 6-7 hours, followed an injection of gr. 1/45, but the patient felt rather faint and trembly, her "inside seemed all on the work," and she felt as if "something were going to happen." These feelings did not completely disappear till an hour after the injection. In all, 26 injections of physostigmine salicylate have been given. The effect is not quite uniform: on two occasions injections of gr. 1/45 and gr. 1/60 failed



Before injection the patient cannot raise her left eyelid. Thirty minutes after it the eye is fully open. (The photographs are reproduced from a cinematograph film and are reversed left for right.)

*Mary Walker, neurologa scozzese, nel 1934 descrisse per prima l'immediata e transitoria efficacia di una iniezione sc di fisostigmina nei pazienti affetti da MG. Notò infatti che i sintomi e segni della MG erano simili all'avvelenamento da curaro per il quale veniva utilizzato questo farmaco*

### Authors' conclusions

#### Implications for practice

Except for one small and inconclusive trial of intranasal neostigmine, there is no evidence from randomised controlled trials to support the common practice of using acetylcholinesterase inhibitors to treat myasthenia gravis.

#### Implications for research

No adequate randomised controlled trial has been performed but the evidence from observational studies is so strong that none is needed to establish that acetylcholinesterase inhibitors are efficacious.

**La piridostigmina, un inibitore sintetico dell'acetil colinesterasi, inibisce l'idrolisi del neurotrasmettitore acetilcolina nella fessura sinaptica. In tal modo aumenta il numero di interazioni tra l'acetilcolina e il Ach-R nella giunzione neuromuscolare.**

Prima linea di trattamento sintomatico per la MG. La dose giornaliera per le persone affette da MG è la minima efficace e comunque circa 60 mg da assumere 4 volte al giorno.

**La piridostigmina a rilascio prolungato** (180 mg) può essere somministrata al momento di coricarsi per alleviare i sintomi notturni o mattutini. La dose totale deve essere inferiore a 500 mg al giorno per evitare la tossicità colinergica. La dose necessaria può variare da giorno a giorno a causa delle esacerbazioni e remissioni tipiche della malattia, in alcuni casi si ha un miglioramento clinico tanto da avere una vita normale. Se con altri immunomodulatori si raggiunge una remissione clinica, la piridostigmina, in quanto farmaco sintomatico, viene ridotta.

**La piridostigmina non attraversa la barriera emato-encefalica, limitando così la tossicità per il sistema nervoso centrale, gli effetti collaterali** comuni sono sistemici e di tipo antimuscarinico ed includono nausea, diarrea, flatulenza, perdita di feci e crampi. Si possono utilizzare farmaci antimuscarinici come la Loperimide

Alcuni soggetti con MG correlata ad anti MUSK riferiscono peggioramento o inefficacia con la piridostigmina, mentre per i soggetti con MG oculare il tasso di risposta è di circa il 50%.

E' controindicata nella crisi miastenica per l'aumento di secrezioni in quanto potrebbe confondere il quadro

## Corticosteroids for myasthenia gravis

Christiane Schneider-Gold, ✉ Philippe Gajdos, Klaus V Toyka, Reinhard R Hohlfeld

Version published: 20 April 2005 [Version history](#)



**I corticosteroidi hanno una azione inibitorio sulla risposta immunitaria attraverso la riduzione dell'adesione endoteliale dei leucociti e una diminuzione della produzione di citochine infiammatorie, ma l'esatto meccanismo nella MG rimane sconosciuto. Gli studi sull'effetto della terapia corticosteroidica e sui titoli anticorpali del ACH-R hanno mostrato risultati contrastanti, con titoli anticorpali sia diminuiti che invariati. Questo risultato potrebbe far ipotizzare un'azione del cortisone sull'immunità cellulo-mediata**

### Authors' conclusions

Limited evidence from randomised controlled trials suggests that corticosteroid treatment offers short-term benefit in myasthenia gravis compared with placebo. This supports the conclusions of observational studies and expert opinion. Limited evidence from randomised controlled trials does not show any difference in efficacy between corticosteroids and either azathioprine or intravenous immunoglobulin.

**Il prednisone** è un immunosoppressore di prima linea per la MG, indipendentemente dal sottotipo. Nei casi a disabilità moderata può essere iniziato al dosaggio di 10 mg al giorno e poi titolato in base all'efficacia fino a raggiungere anche 100 mg al giorno. A dosi elevate, soprattutto nei soggetti corticosteroidi-naïve può verificarsi un peggioramento dei sintomi della MG. Una volta raggiunta la remissione, si deve iniziare l'aggiustamento della dose fino alla minima dose efficace che mantiene la remissione clinica.

**La tollerabilità** è il problema a causa di numerosi eventi avversi che includono ipertensione, iperglicemia, aumento di peso, cataratta, osteopenia, necrosi vascolare del femore, sofferenza gastrica ed aumento dell'incidenza di infezioni, irritabilità, insonnia.

**L'efficacia** Diversi studi retrospettivi hanno dimostrato che l'immunoterapia (compreso il trattamento con corticosteroidi) può ridurre il rischio di sviluppare una MG generalizzata nei pazienti con MG oculare. Nel più grande di questi studi, dopo 2 anni di follow-up, il 36% dei pazienti non trattati con prednisone è progredito verso una MG generalizzata contro solo il 7% dei pazienti trattati con prednisone. In un altro studio retrospettivo, la piridostigmina è stata utilizzata senza prednisone in 59 dei 97 pazienti con MG oculare e 12 hanno sviluppato una MG generalizzata, mentre nessuno dei 38 casi trattati con prednisone l'ha sviluppata

**Alcuni hanno suggerito che la somministrazione precoce di prednisone nella MG oculare possa ridurre la generalizzazione dei sintomi.**

Un piccolo RCT ha valutato il prednisone in persone con MG oculare e ne ha provato l'efficacia rispetto al placebo.

Efficacy of prednisone for the treatment of ocular myasthenia  
(EPITOME): A randomized, controlled trial

MUSCLE  
& NERVE

14 July 2015

This small but dramatically positive study is probably the best RCT of prednisone in MG.



## Immunosuppressive agents for myasthenia gravis

✉ Ian K Hart, Sivakumar Sathasivam, Tarek Sharshar Authors' declarations of interest

Version published: 17 October 2007 Version history

### Authors' conclusions

In generalised MG, limited evidence from small RCTs suggests that ciclosporin, as monotherapy or with corticosteroids, or cyclophosphamide with corticosteroids, significantly improve MG.

Limited evidence from RCTs shows no significant benefit from azathioprine (as monotherapy or with steroids), mycophenolate mofetil (as monotherapy or with either corticosteroids or ciclosporin) or tacrolimus (with corticosteroids or plasma exchange). Bigger, better-designed, longer trials are needed.

**L'azatioprina è un antimetabolita citotossico della sintesi purinica che inibisce la sintesi di DNA e RNA, la replicazione cellulare e la funzione dei linfociti.**

L'uso dell'azatioprina per la terapia della MG è stato pionieristico in Europa negli anni '70 ed diventata l'immunosoppressore per risparmio di steroidi più ampiamente accettato per la MG. Ha una buona tollerabilità anche se necessita da 6 a 18 mesi di tempo per iniziare a vederne gli effetti.

Alcuni studi retrospettivi precedenti hanno suggerito tassi di risposta all'azatioprina compresi tra il 70% e il 91%. Esiste uno studio clinico randomizzato, in doppio cieco, di prednisolone orale più azatioprina 2,5 mg/kg/d rispetto a prednisolone orale e placebo.

June 01, 1998; 50 (6) ARTICLE

### A randomized double-blind trial of prednisolone alone or with azathioprine in myasthenia gravis

J. Palace, J. Newsom-Davis, B. Lecky, Myasthenia Gravis Study Group

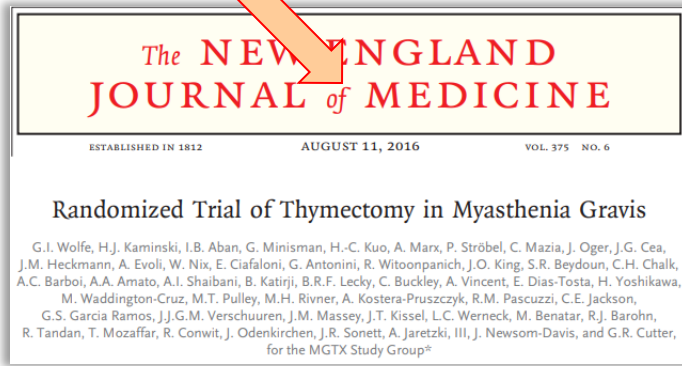
First published June 1, 1998, DOI: <https://doi.org/10.1212/WNL.50.6.1778>

Interestingly, the decline of the median anti-AChR titer was also similar in the two groups until 24 months, when there was a temporary rise in the median titer in the PRED + PLAC group. These observations, together with the similar time to remission in the two groups, suggests that azathioprine, as used in our trial, does not exert a steroid-sparing effect until approximately 18 months after its initiation.

## Thymectomy for non-thymomatous myasthenia gravis →

✉ Gabriel Cea, Michael Benatar, Renato J Verdugo, Rodrigo A Salinas Authors' declarations of interest

Version published: 14 October 2013 Version history



A systematic review of robotic versus open and video assisted thoracoscopic surgery (VATS) approaches for thymectomy

March 2019 · *Annals of Cardiothoracic Surgery* 8(2):174-193

### Authors' conclusions

There is no randomized controlled trial literature that allows meaningful conclusions about the efficacy of thymectomy on MG. Data from several class III observational studies suggest that thymectomy could be beneficial in MG. An RCT is needed to elucidate if thymectomy is useful, and to what extent, in MG.

**P**= età < 65, Ab AChR +, gMG, non affetti da iperplasia timica, entro i 5 anni

**I**= Thymectomy transternale + Pd,

**C**= standard Pd

**O**= 1. riduzione dello score MG

1. quantità di prednisone necessaria

**T** = fino a 3 anni

● 2. utilizzo di azatioprina

● 2. utilizzo di IgG

● 2. Ospedalizzazione ●

*Analisi di sottogruppo non ha mostrato significatività nei pz di età > 50*

*Non vi sono RCT che comparano i diversi approcci chirurgici; mortalità e complicazioni sono simili in studi retrospettivi, la thymectomy robotica ha una minore LoS e minor perdita ematica*

## Esiste una definizione di malattia refrattaria concordata a livello internazionale?

- E' possibile che non si raggiunga una remissione farmacologica completa e **circa il 10% è refrattario all'immunoterapia convenzionale**, anche se le stime variano significativamente
- Si stima che **la mortalità** si verifichi a un tasso compreso tra **0,1 e 0,9 per milione di anni-persona** (Carr 2010) e gli effetti avversi correlati ai farmaci, soprattutto ai corticosteroidi, sono comuni.
- Il fallimento del controllo della terapia può essere dovuto alla debolezza permanente per miopatia indotta dagli steroidi o, in caso di malattia non controllata, all'attivazione a lungo termine del sistema del complemento che può portare a danni muscolari.
- Il ricorso all'assistenza sanitaria è elevato

### MUSCLE & NERVE

Clinical Research Short Report

Refractory myasthenia gravis: Characteristics of a portuguese cohort

Ernestina Santos PhD ✉, Andreia Bettencourt PhD, Sara Duarte MD, Denis Gabriel MD, Vanessa Oliveira MD, Ana Martins da Silva PhD, Paulo Pinho Costa PhD ... See all authors ▾

First published: 02 May 2019 | <https://doi.org/10.1002/mus.26507> | Citations: 5

Patients were classified as refractory MG (RMG) based on predefined criteria:

1. Immunotherapy for MG could not be reduced without clinical relapse,
2. MG was not clinically controlled on their immunotherapy regimen,
3. Developed severe adverse effects from immunosuppressive therapy preventing good control of the disease.

***i pazienti con MG refrattaria sono un sottogruppo di pazienti con MG con caratteristiche cliniche diverse da quelle dei pazienti non refrattari;***

***maggiore probabilità di essere di sesso femminile, di avere un'età di insorgenza più precoce, timomi e anticorpi anti-MuSK.***

***Le caratteristiche uniche dei pazienti refrattari suggeriscono differenze biologiche sottostanti tra i due gruppi. Proponiamo di esplorare ulteriormente i meccanismi immunopatologici della malattia, poiché la comprensione delle differenze a livello molecolare può aiutare a identificare questi pazienti più precocemente e a sviluppare una terapia mirata più efficace.***

# Rituximab for myasthenia gravis

✉ Katherine C Dodd, Fiona J Clay, Anne-Marie Forbes, Yann Shern Keh, James AL Miller, Jon Sussman, James B Lilleker

Authors' declarations of interest

Version published: 05 April 2023 Version history

## Protocollo

Il rituximab è un anticorpo monoclonale diretto contro il CD20, una fosfoproteina trans membrana che si trova selettivamente sulla superficie dei linfociti B normali e maligni e dei linfociti maturi. Il CD20 regola le prime fasi dell'avvio del ciclo cellulare ed è coinvolto nell'attivazione, nella differenziazione e nella crescita dei linfociti B

Il rituximab diminuisce il numero di cellule B CD20+ circolanti per almeno 6 mesi e si ritiene che sopprima la produzione di anticorpi e l'immunità umorale

Un caso di un paziente con MG resistente al trattamento e con un'apparente risposta al rituximab ha fornito le prime prove che il rituximab può avere un ruolo nel trattamento della MG. In seguito, **il rituximab è stato sempre più utilizzato come trattamento per le esacerbazioni refrattarie e gravi della MG generalizzata.**

**Le attuali linee guida di consenso internazionali ne sostengono l'uso per le persone con MuSK-MG che hanno una risposta insoddisfacente all'immunoterapia iniziale, ma c'è incertezza riguardo al suo uso nelle persone con AChR-MG (Narayanaswami 2021).**

### RESEARCH ARTICLE

#### Phase 2 Trial of Rituximab in Acetylcholine Receptor Antibody-Positive Generalized Myasthenia Gravis

The BeatMG Study

Richard J. Nowak, MD, Christopher S. Coffey, PhD, Jonathan M. Goldstein, MD, Mazen M. Dimachkie, MD, Michael Benatar, MD, PhD, John T. Kissel, MD, Gil I. Wolfe, MD, Ted M. Burns, MD, Miriam L. Freimer, MD, Sharon Nations, MD, Volkan Grank, MD, A. Gordon Smith, MD, David P. Richman, MD, Emma Calfaloni, MD, Muhammad T. Al-Louadi, MD, Laura Ann Sams, MD, Dianna Quan, MD, Erobooghene Uboogu, MD, Brenda Pearson, BS, Aditi Sharma, MBBS, Jon W. Yankey, MS, Liz Uribe, MS, Michael Shy, MD, Anthony A. Amato, MD, Robin Cornwell, MD, Kevin C. O'Connor, PhD, David A. Haffer, MD, Merit E. Cudkowicz, MD, and Richard J. Barohn, MD, on behalf of the NeuroNEXT NHI103 BeatMG Study Team

Correspondence  
Dr. Nowak  
richard.nowak@yale.edu

Neurology® 2022;98:e376–e389. doi:10.1212/WNL.00000000000013121

**P** = età 21-90, Ab AChR +, gMG, prednisone >15 mg die.

**I** = rituximab 375mg x m2 w x 4 volte

**C** = standard Pd

**O** = 1. safety 1. riduzione di PD del 75% con miglioramento clinico o stabilità  
2. miglioramento clinica specifica

**T** = entro le 52 w

*52 pazienti inclusi con sintomatologia clinica lieve*

*Nessuna differenza di risparmio di PD tra trattati e non trattati*

*Nessuna differenza di miglioramento clinico*

#### Rituximab treatment of myasthenia gravis: A systematic review

Rup Tandan MD, FRCP ✉, Michael K. Hehir II MD, Waqar Waheed MD, Diantha B. Howard MS

MUSCLE & NERVE 2017

#### Rituximab in AChR subtype of myasthenia gravis: systematic review

Vincenzo Di Stefano <sup>1,2</sup>, Antonino Lupica, <sup>3</sup> Marianna Gabriella Rispoli, <sup>2</sup> Antonio Di Muzio, <sup>4</sup> Filippo Brighina, <sup>1</sup> Carmelo Rodolico <sup>3</sup>

Journal of  
Neurology, Neurosurgery  
& Psychiatry 4/ 2020

Treatment with RTX appears to work in some but not all patients with anti-AChR-Ab+MG, but randomised controlled trials are needed. Future studies should take into account the subtype of MG and employ reliable measures of outcome and severity focusing on how to identify patients who may benefit from the treatment.

**169 pz a diversi studi/casi: Si è registrata una riduzione significativa del numero di pazienti che hanno avuto una ricaduta di MG dopo il trattamento con rituximab sia nel gruppo AChR +(93% prima vs 26% dopo, p<0,001) che in quello MuSK + (100% prima vs 14% dopo).**

**Nel gruppo MuSK, rispetto al gruppo AChR, si è registrata una maggiore riduzione del numero di ricadute (p=0,04) e una tendenza a un minor numero di casi con ricadute (p=0,04).**

**La riduzione del titolo anticorpale non ha predetto una risposta clinica favorevole al rituximab nei pazienti affetti da AChR e MuSK**

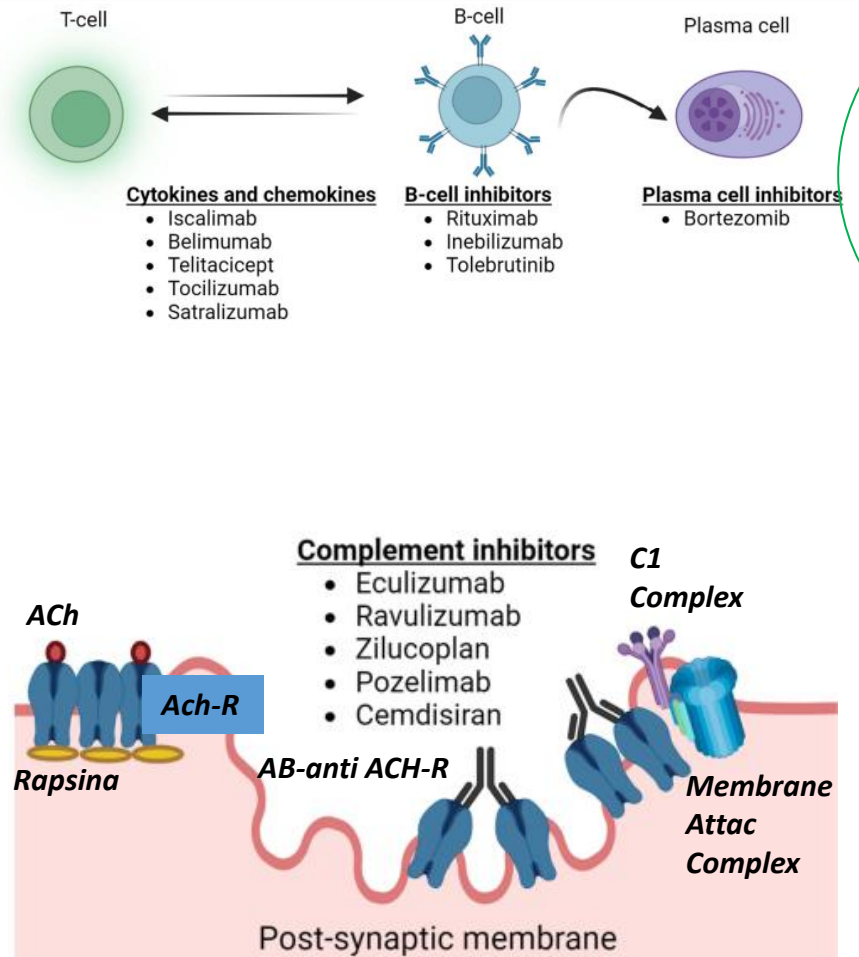


### B cell and plasma cell targeting therapies

Rituximab	<span style="color: orange;">■</span>
<i>Fase II completed, extensive IV data</i>	
Inebilizumab	<span style="color: yellow;">■</span>
<i>Fase III ongoing</i>	
Obinutuzumab	<span style="color: red;">■</span>
<i>Nessuno studio in corso, evidenza aneddotica da case report</i>	
Bortezomib	<span style="color: red;">■</span>
<i>Fase II terminata per difficoltà di reclutamento</i>	
Tolebrutinib	<span style="color: yellow;">■</span>
<i>Fase III ongoing</i>	
TAK-079	<span style="color: orange;">■</span>
<i>Fase II completed</i>	

### Chemokine & cytokine pathway targeting therapies

Belimumab	<span style="color: orange;">■</span>
<i>Fase II completed</i>	
Telitacicept (RC18)	<span style="color: yellow;">■</span>
<i>Fase II ongoing</i>	
Iscalimab (CFZ533)	<span style="color: orange;">■</span>
<i>Fase II completed</i>	
Tocilizumab	<span style="color: yellow;">■</span>
<i>Fase II ongoing</i>	
Satralizumab	<span style="color: yellow;">■</span>
<i>Fase III ongoing</i>	
Tofacitinib	<span style="color: yellow;">■</span>
<i>Fase I underway</i>	



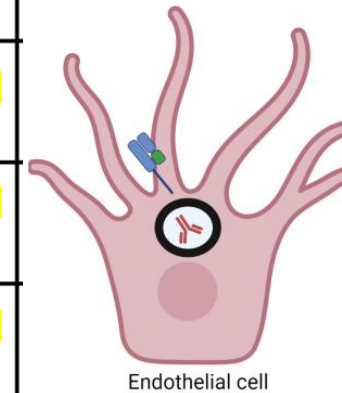
### Inibitori del complemento

Eculizumab	<span style="color: green;">■</span>
<i>Achr + gMG</i>	
Ravulizumab	<span style="color: green;">■</span>
<i>Achr + gMG</i>	
Zilucoplan	<span style="color: orange;">■</span>
<i>Fase III completed</i>	
Pozelimab	<span style="color: yellow;">■</span>
<i>Fase III ongoing</i>	
Cemdisiran	<span style="color: yellow;">■</span>
<i>Fase III ongoing</i>	
Gefurulimab (ALXN1720)	<span style="color: yellow;">■</span>
<i>Fase III ongoing</i>	
Vemircopan (ALXN2050)	<span style="color: yellow;">■</span>
<i>Fase III ongoing</i>	

### FcRn blockers

Efgartigimod	<span style="color: green;">■</span>
<i>Achr + gMG</i>	
Rozanolixizumab	<span style="color: orange;">■</span>
<i>Fase III completed</i>	
Nipocalimab (M281)	<span style="color: yellow;">■</span>
<i>Fase III ongoing</i>	
Batoclimab (RVT 1401)	<span style="color: yellow;">■</span>
<i>Fase III ongoing</i>	
ABY-039	<span style="color: red;">■</span>
<i>Fase I interrotta</i>	

- FcRn inhibitors**
- Efgartigimod
  - Rozanolixizumab
  - Nipocalimab
  - Batoclimab



**Cos'è:** Disordine neuromuscolare autoimmune causata dalla disfunzione/distruzione dei recettori dell'acetilcolina alla giunzione neuromuscolare caratterizzato da debolezza e faticabilità dei muscoli scheletrici

**Cosa provoca:** Affaticamento, ptosi, diplopia, disfagia, difficoltà respiratorie e diminuzione di forza progressiva degli arti, con conseguente difficoltà di movimento.

**Come si fa diagnosi:** La gestione mira ad aumentare l'attività dell'acetilcolina alla giunzione neuromuscolare e la soppressione degli anticorpi. Pongo diagnosi in base alla presentazione clinica, alla ricerca di anticorpi e agli studi elettrofisiologici.

**Cosa debbo cercare:** Questa malattia può essere associata a timomi e iperplasia timica, e la timectomia è talvolta indicata.

**Condizioni di rischio:** Può progredire verso una crisi colinergica pericolosa per la vita con insufficienza respiratoria, ma questo è prevenibile con una gestione appropriata.

**Cosa mi aspetto:** La prognosi è generalmente buona con il trattamento, e alcuni pazienti, possono raggiungere una remissione a lungo termine.



Registro Nazionale  
Malattie Rare

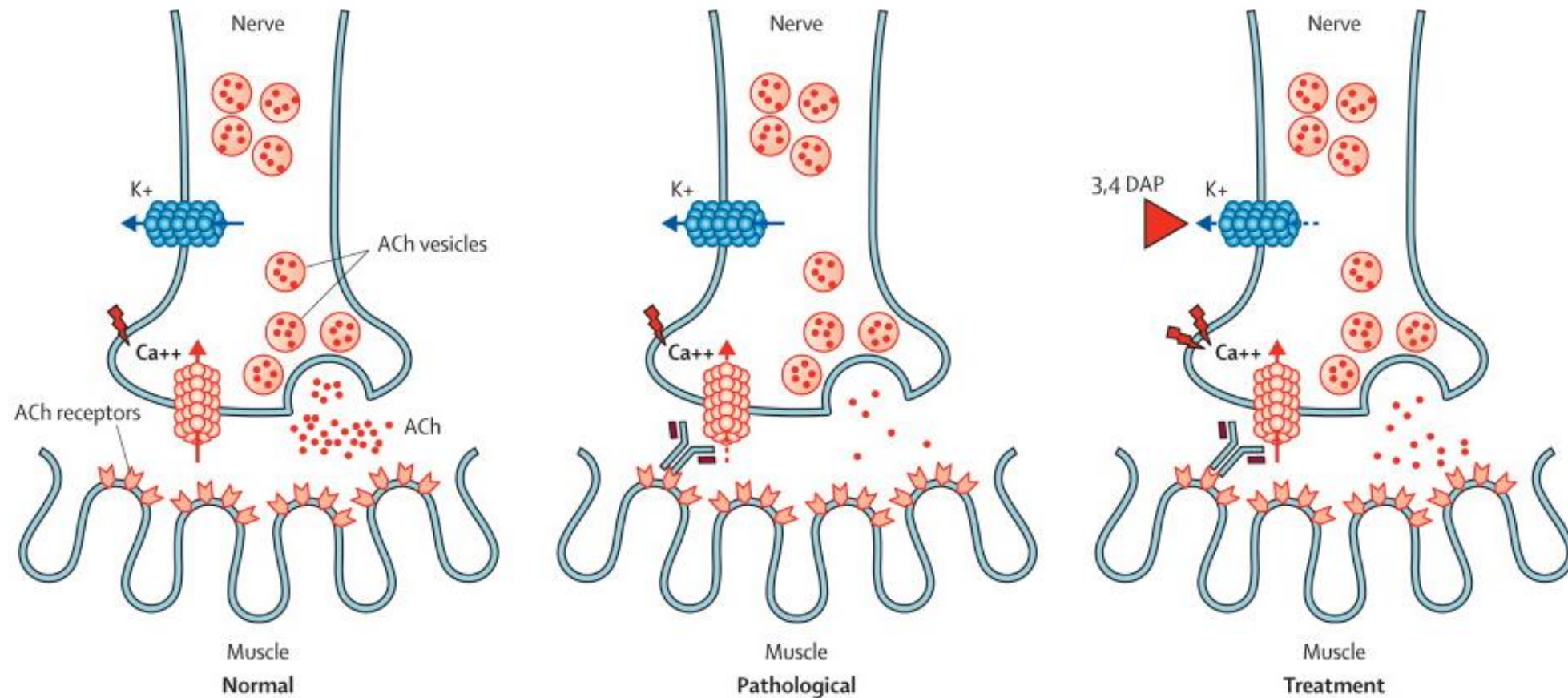
Il Registro Nazionale Malattie Rare (RNMR) è istituito presso l'ISS in attuazione dell'articolo 3 del Decreto Ministeriale 279/01 ed al fine di effettuare la sorveglianza delle malattie rare e di supportare la programmazione nazionale e regionale degli interventi per i soggetti affetti da malattie rare (MR).

CAPITOLO	CODICE ESENZIONE	MALATTIA E/O GRUPPO	SINONIMI
MALATTIE DEL SISTEMA NERVOSO CENTRALE E PERIFERICO	RFG101	<b>Miastenia gravis</b>	Miastenia acquisita  Miastenia autoimmune grave  Miastenia grave

***Difetto della giunzione neuromuscolare a livello presinaptico autoimmune, spesso associata a neoplasie maligne ed in particolare al carcinoma polmonare a piccole cellule, ma anche a neoplasie di mammella, prostata, stomaco, retto e linfomi***

La sintomatologia può precedere le manifestazioni cliniche della neoplasia e può associarsi ad altre manifestazioni neurologiche paraneoplastiche





La normale depolarizzazione del terminale nervoso presinaptico da parte dei canali ionici porta all'afflusso di ioni calcio e al successivo rilascio di vescicole contenenti ACh; l'ACh si lega al recettore dell'ACh, portando alla depolarizzazione della sinapsi postsinaptica e infine alla contrazione muscolare.

B) Nella LEMS, gli anticorpi VGCC bloccano l'afflusso di calcio, portando ad un ridotto rilascio di vescicole di ACh dalla membrana presinaptica; pertanto, l'ACh ridotto è disponibile per legarsi ai recettori postsinaptici di ACh.

C) Il trattamento con 3,4-diaminopiridina (triangolo rosso) blocca l'efflusso di ioni potassio, prolungando la durata della depolarizzazione. Una depolarizzazione più lunga mantiene i canali del calcio patologicamente colpiti aperti più a lungo, aumentando l'afflusso di ioni calcio e la concentrazione di calcio intracellulare e quindi migliorando la capacità delle vescicole di ACh di fondersi e rilasciare il neurotrasmettitore.

# Criteri per la diagnosi di LEMS

## Caratteristiche cliniche

1. **Debolezza muscolare prossimale** e in minor misura orofaringea, respiratoria. Raro il coinvolgimento extraoculare
2. **Disautonomia**: xerostomia, ipotensione, impotenza, costipazione, difficoltà nella minzione
3. **Riflessi tendinei ridotti**
4. **Anticorpi VGCC** (IgG anti canali del calcio voltaggio dipendenti)
5. **Anomalie da stimolazione nervosa ripetitiva tipiche**:

Basso potenziale d'azione muscolare composto  
decremento >10% a bassa frequenza (1-5 Hz)  
incremento >100% dopo la massima contrazione volontaria (circa 15 sec o più) o ad alta frequenza (20-50 Hz)

*Per la diagnosi, le caratteristiche cliniche devono essere presenti (è richiesta una debolezza muscolare prossimale), combinate con anticorpi VGCC, o anomalie di stimolazione nervosa ripetitiva, o entrambi.*



GRAZIE  
e grazie per l'entusiasmo