

MIASTENIA GRAVIS



LA CONSAPEVOLEZZA
È UN ALTRO
TIPO DI FORZA

18 NOVEMBRE

Un evento di divulgazione medico-scientifica
sulla miastenia gravis

3 **BOMBARDI**
RETTIFICHE

Micrete promosso da

asfm

ASSOCIAZIONE ITALIANA MIASTENIA
E MALATTIE IMMUNOLOGICHE
ASCI DEL 2020/2021



In collaborazione con



con il supporto di



Università



NEIT



Benvenuti



Una storia di speciale rarità: la mia vita con la Miastenia Gravis

[guarda il video](#)



Panel 1: la conoscenza

Cause, sintomi ed evoluzione
della malattia.

Dott. Lorenzo Maggi

Dott. Renato Mantegazza



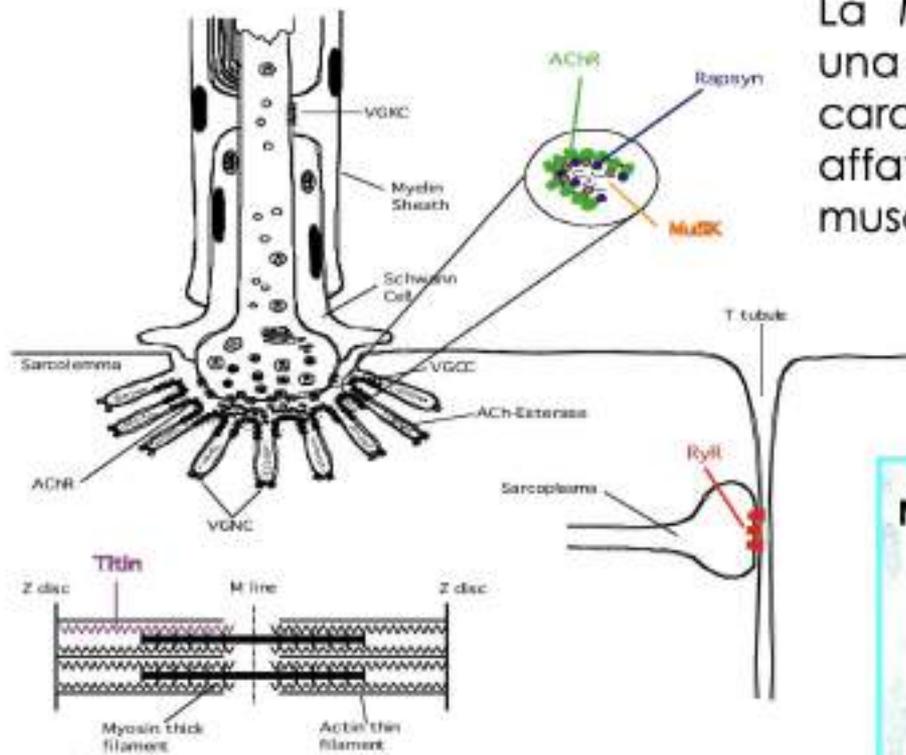
Reggio Emilia
18 Novembre 2023

Cos'è la Miastenia Gravis?

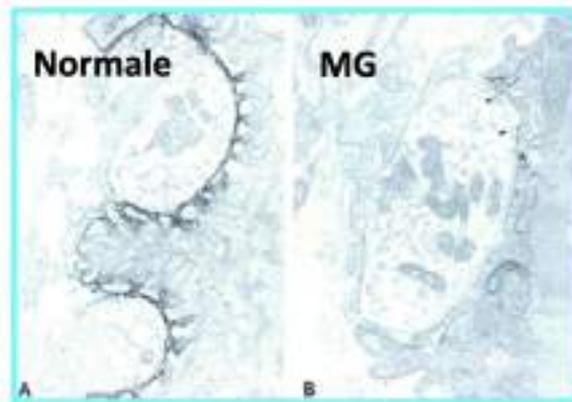
Lorenzo Maggi

S.C. Neurologia IV – Malattie Neuromuscolari e
Neuroimmunologia





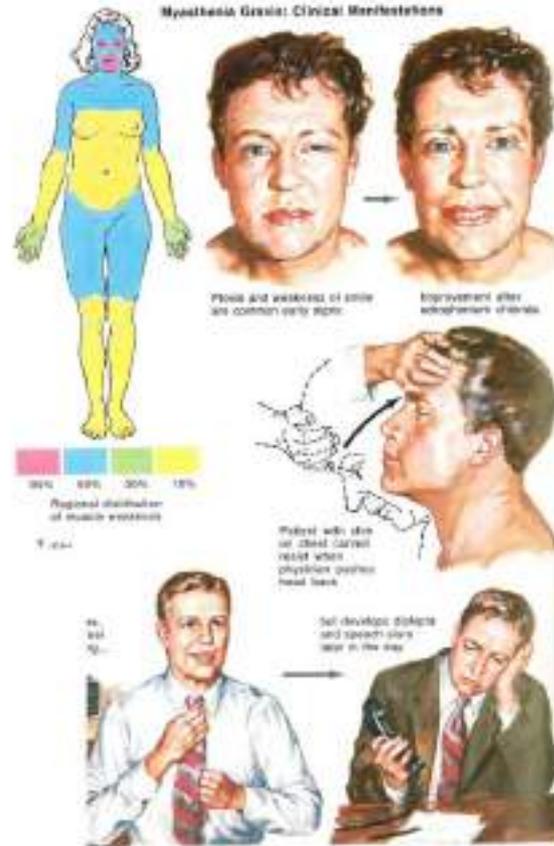
La Miastenia Gravis (MG) è una malattia **neuromuscolare** caratterizzata da debolezza e affaticabilità muscolare dei muscoli striati



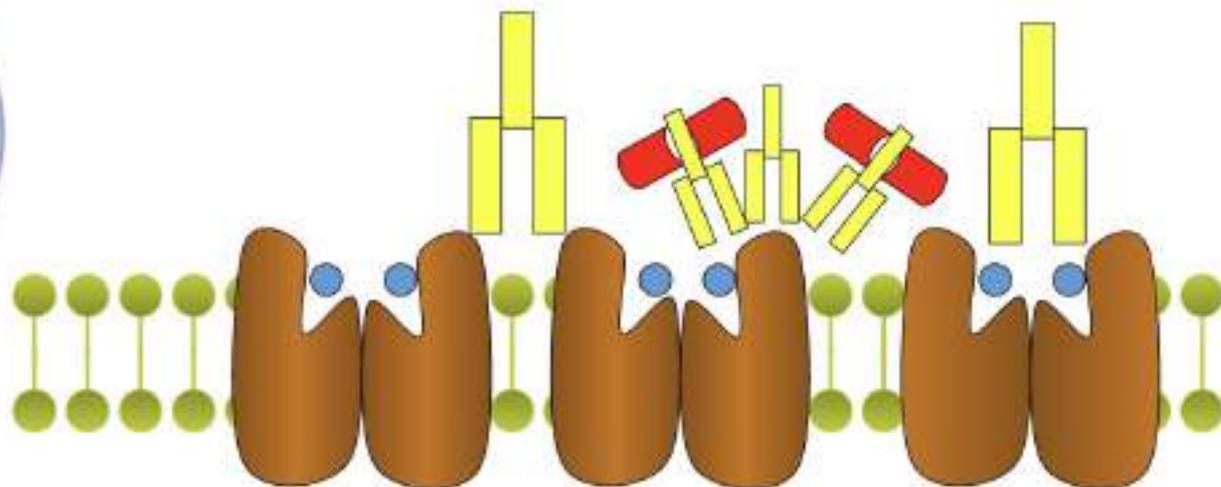
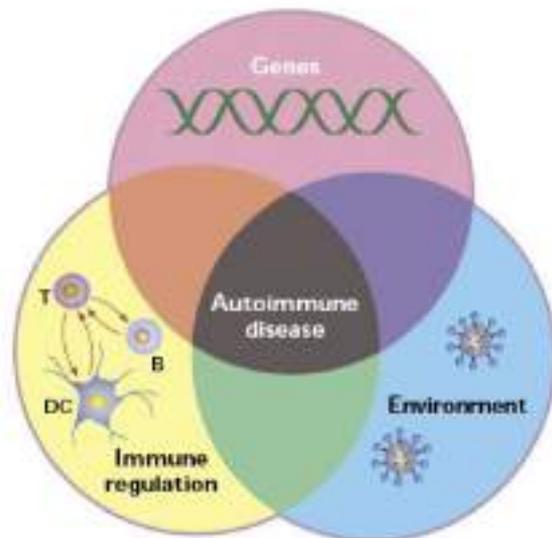
Come si

- Debolezza muscolare
- Anomalo affaticamento Muscolare
- Sintomi fluttuanti

- MG Oculare
- MG Generalizzata
- MG Bulbare
- MG Respiratoria



Meccanismi di malattia



● ACh
■ Complement

AChR
cross-link
and increased
turnover

Lisi
complemento-
mediata

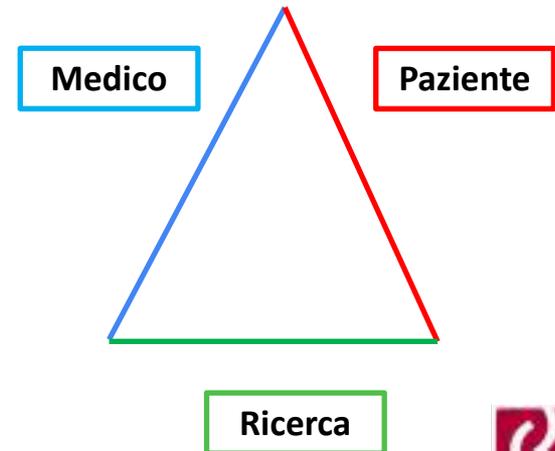
AChR
blocking



Perché parlare di MG?

- ❖ E' patologia rara.
- ❖ Potenzialmente grave, comunque molto impattante su pazienti e famiglie.
- ❖ Spesso diagnosticata in ritardo o non diagnosticata.
- ❖ Trattabile!
- ❖ Disponibilità di terapie innovative.

Fondamentale diffonderne la conoscenza.



MIASTENIA
GRAVIS



LA CONSAPEVOLEZZA
È UN ALTRO
TIPO DI FORZA

COME SI VALUTA UN SOSPETTO MIASTENICO

dott. Renato Mantegazza



BOMBARDI
RETTIFICHE

atm ASSOCIAZIONE ITALIANA MIASTENIA
E MALATTIE IMMUNODEGENERATIVE
AMICI DEL BESTA ODV

Come si valuta un sospetto miastenico

- Anamnesi e obiettività clinica

Scale di valutazione: Besta score, QMG, MG-ADL, ecc.

- Dosaggio anticorpi specifici

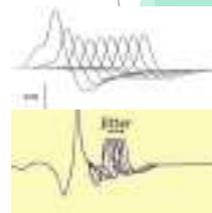
Dosaggio anticorpi: anti AChR, MuSK, LRP4 (diverse metodiche)

- Elettromiografia

EMG con stim. ripetitiva a bassa frequenza

EMG a singola fibra

- TAC o RM del torace



Panel 2: l'azione

Studio, diagnosi e gestione quotidiana
sul territorio.

Dott. Lorenzo Maggi

Dott. Luca Codeluppi

Claudio Bombardi



Reggio Emilia
18 Novembre 2023

Tavola rotonda
Pazienti e aspetti neurologici,
gestione sul territorio

Lorenzo Maggi
S.C. Neurologia IV – Malattie Neuromuscolari e
Neuroimmunologia

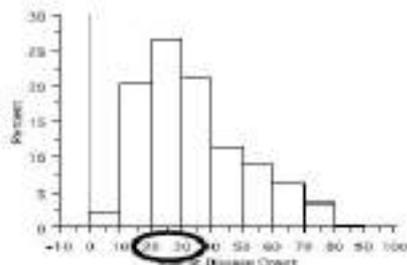


Epidemiologia della Miastenia Gravis in Italia

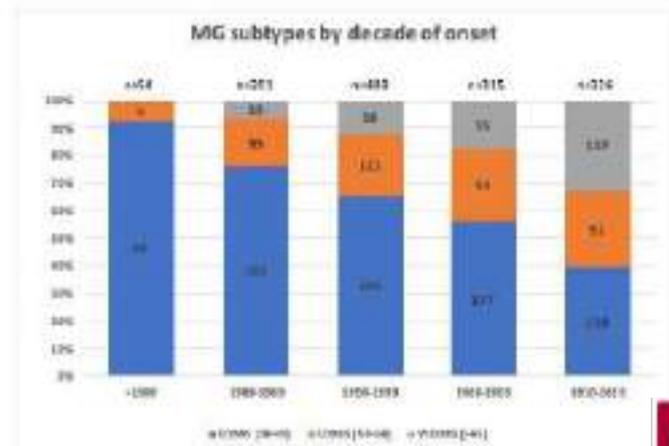
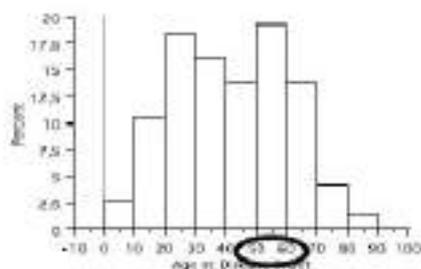
La MG è una malattia rara con una prevalenza di 70-200/milione e una incidenza annuale tra 0,25 e 20 per milione (dati stimati negli ultimi 10 anni)

Uno studio recente ha evidenziato che in Italia si stimano essere presenti circa 17000 pazienti

A) Femmine



B) Maschi

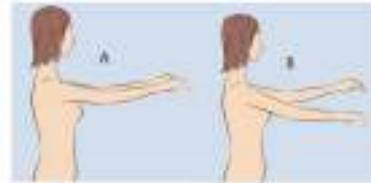


Diagnosi di MG

Anamnesi e EON: ipostenia e esauribilità muscolare

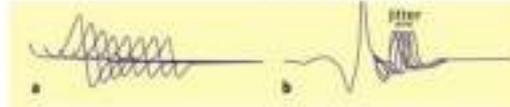


Prove steniche segmentarie



Prove di affaticamento muscolare

Neurofisiologia



Stimolazione ripetitiva a bassa frequenza

Esame a singola fibra

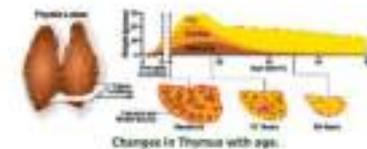
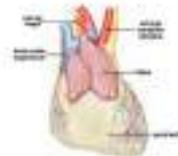
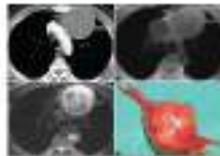
Neuroimmunologia



Serologia	Frequency (%)
Anti AChR	85-90%
Anti MuSK	1-10%
Anti LRP4	1-5%
Seronegativi	10-15%

Necessario il sospetto clinico!

Imaging: TAC o RM mediastino



Nonostante il miglioramento delle cure c'è una quota di pazienti che non risponde alle terapie e che ha un carico di malattia elevato¹⁻⁶

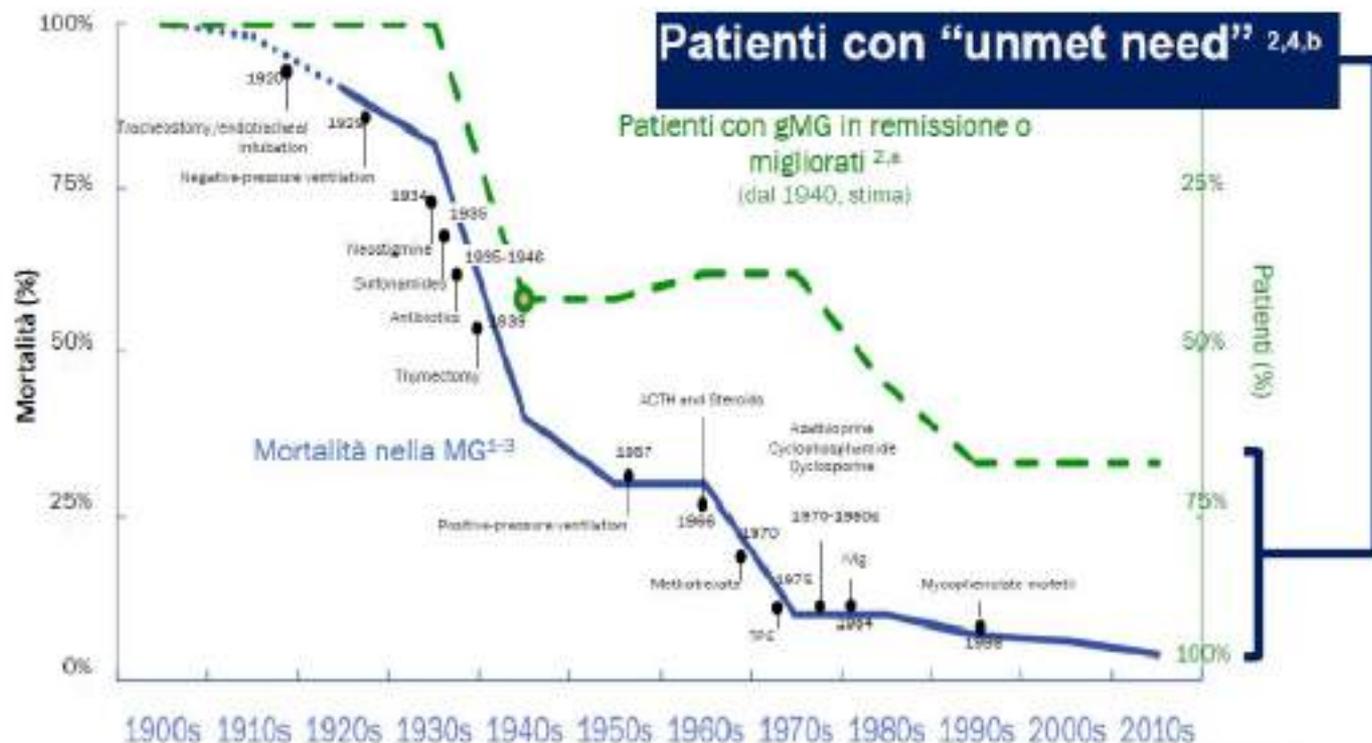


Figura adattata da Prob D. et al. Muscle Nerve. 2008;37:141-149.

ACTH, adrenocorticotropic hormone; IVIG, intravenous immunoglobulin; TPE, therapeutic plasma exchange

^aPatients with gMG in remission or whose symptoms improved ^bPatients with gMG whose symptoms remained unchanged or worsened, in patients who died⁶

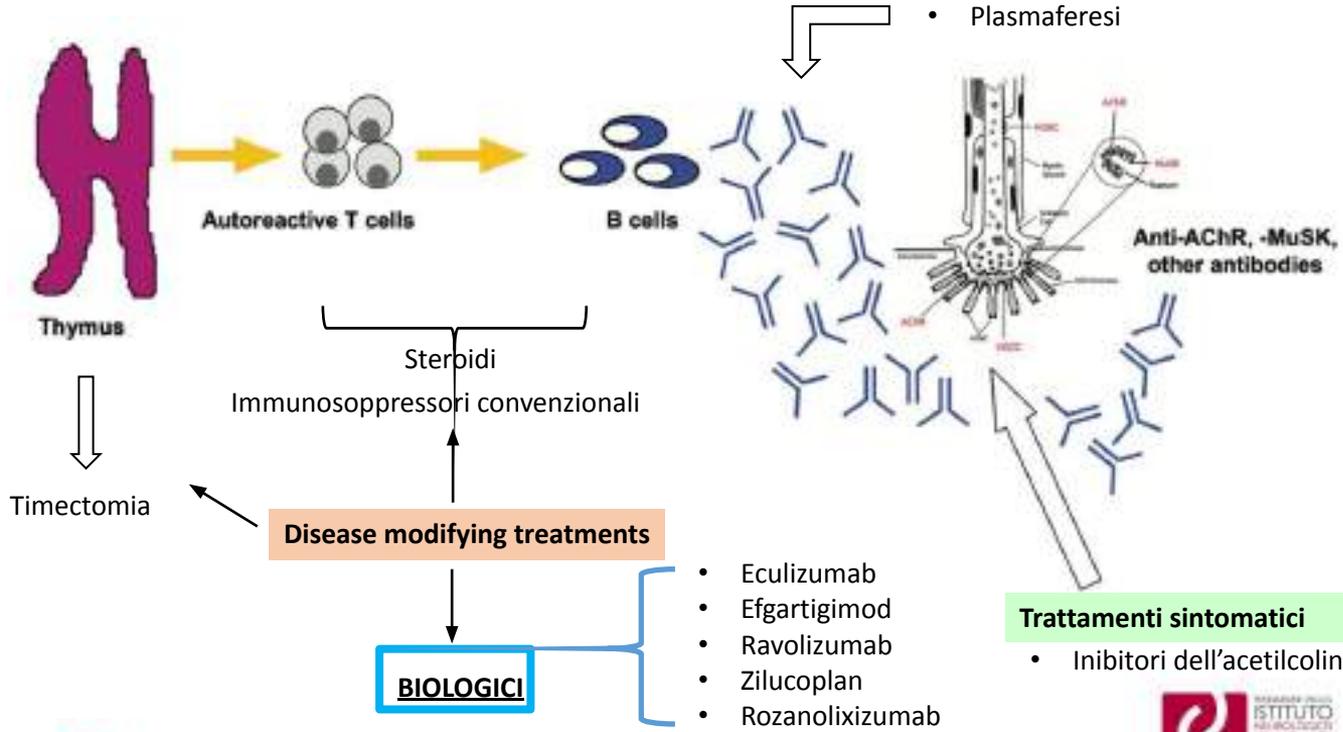
1. Monteggia R, Antozzi G. Ther Adv Neurol Disord. 2018;11:1758288617749134. 2. Greb D, et al. Muscle Nerve. 2008;37:141-149. 3. Haysler JG. Semin Neurol. 2004;24(3):5-18. 4. Sanders DB, Davi A. Autoimmun Rev. 2010;9(5-6):428-435. 5. Selva J, et al. Yale J Biol Med. 2013;96:255-260. 6. Buzzard H, et al. Muscle Nerve. 2010;32:204-210.

Trattamento della Miastenia Gravis

La terapia è strettamente connessa ai meccanismi patogenetici della malattia

Terapie a breve termine/fase acuta

- Immunoglobuline ev
- Plasmaferesi



Trattamenti sintomatici

- Inibitori dell'acetilcolinesterasi

- Eculizumab
- Efgartigimod
- Ravolizumab
- Zilucoplan
- Rozanolixizumab



Gruppo di studio AIM sulla MG





SERVIZIO SANITARIO REGIONALE
EMILIA-ROMAGNA
Azienda Ospedaliera di Reggio Emilia
Arcispedale S. Maria Nuova

Istituto in tecnologie avanzate e modelli assistenziali in oncologia
Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico



Gestione della Miastenia Gravis nel territorio di Reggio Emilia

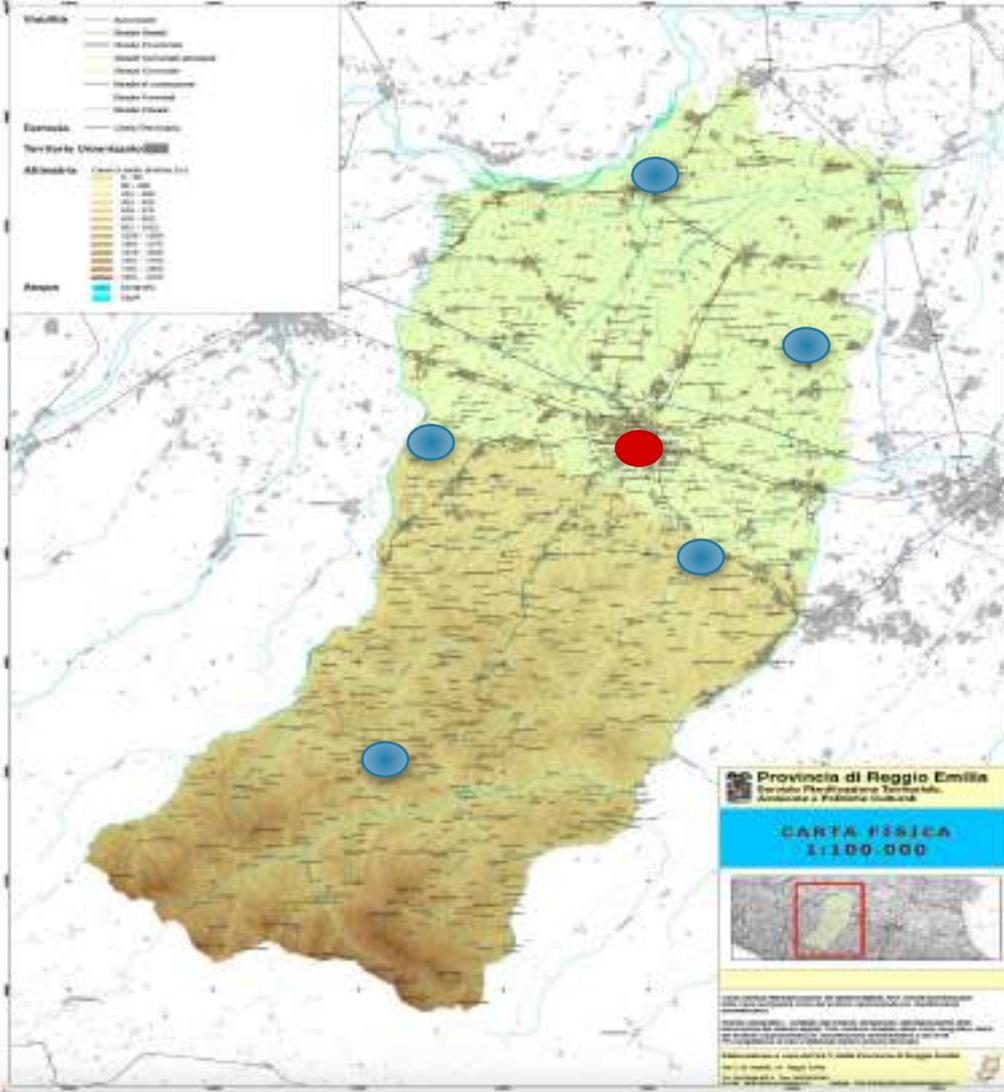
Dott. Franco Valzania - Dott. Luca Codeluppi

UO Neurologia

AUSL IRCCS di Reggio Emilia

Provincia di Reggio Emilia

- 520.000 abitanti
- AUSL IRCCS Reggio Emilia
 - Un ospedale Hub (ASMN)
 - Cinque ospedali Spoke
- Organizzazione Neurologia
 - Neurologia Ospedaliera (ASMN)
 - Ambulatori e consulenti in ogni ospedale Hub e Spoke



Presa in carico Malattie Neuromuscolari

● **Neurologia Ospedaliera ASMN**

- Ambulatorio di II livello e percorsi di Day Hospital (due medici)
- Neurofisiologia Clinica di II livello
- Accesso a Laboratorio AABI

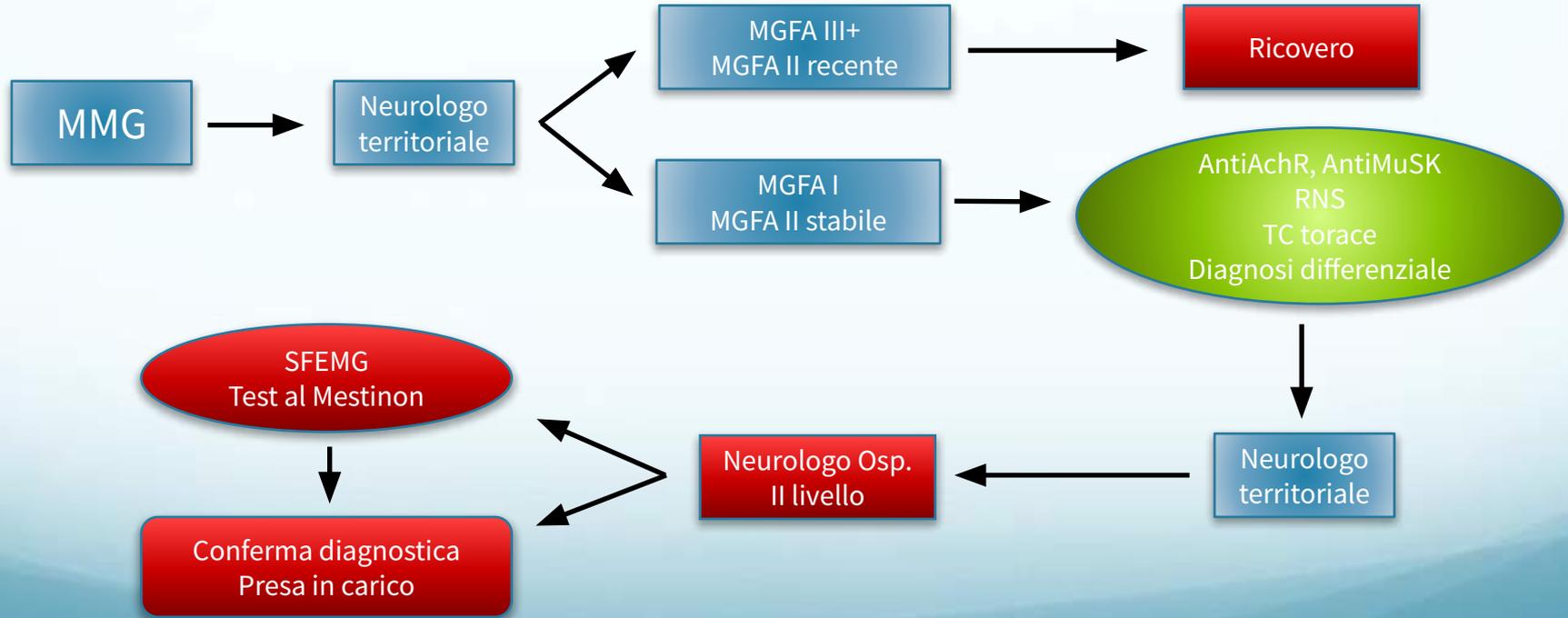
● **Neurologia Territoriale**

- **Fase diagnostica:** Neurologi territoriali generali
- **Fase di follow-up:** Neurologi territoriali esperti in malattie neuromuscolari (due medici) → estensione ambulatorio II livello
- Neurofisiologia Clinica di I livello
- Accesso a Laboratorio AABI

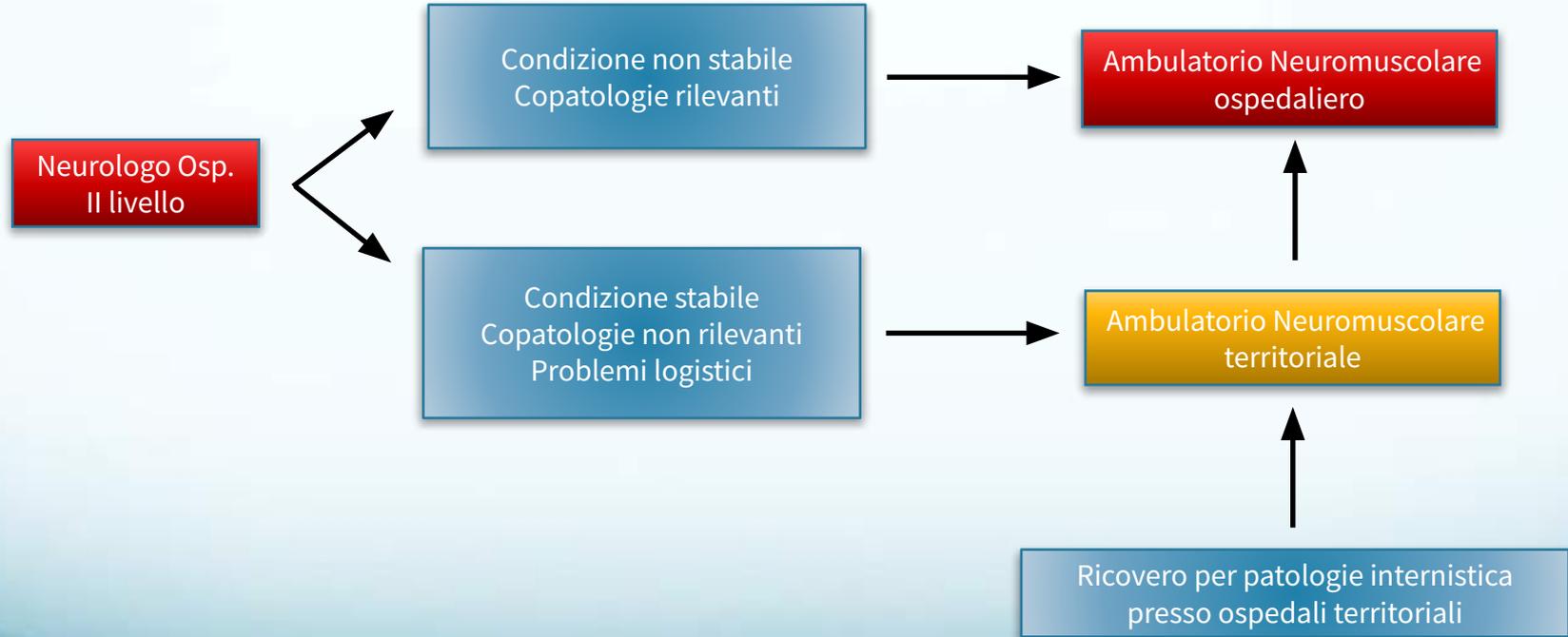
Rete Miastenia

- Rete multidisciplinare intra-aziendale
- Servizi coinvolti: Neurologia, Chirurgia Toracica, Radiologia, Centro Trasfusionale, Laboratorio AABI, Rianimazione, Ginecologia, Oncologia, Farmacia
- Identificazione di un referente specializzato nella patologia per ogni servizio coinvolto
- Definizione di procedure e percorsi operativi condivisi
 - Percorso di prima diagnosi
 - Percorso di presa in carico e follow-up
 - Percorso Timectomia
 - Percorso Crisi Miastenica
 - Percorso Miastenia e Gravidanza
 - Percorso Miastenia ed Immunoterapia Oncologica

Percorso di prima diagnosi



Percorso di presa in carico



**MIASTENIA
GRAVIS**



LA CONSAPEVOLEZZA
È UN ALTRO
TIPO DI FORZA

LA MIA ESPERIENZA CON LA MIASTENIA GRAVIS.

Claudio Bombardi



Le testimonianze dei pazienti



Panel 3: il particolare

Miastenia nei pazienti pediatrici, anziani,
oncologici e nelle donne in gravidanza.

Dott. Carlo Fusco

Dott. Carlo Alberto Cesaroni

Dott. Luca Codeluppi

Dott.ssa Lucia Mangone

Dott.ssa Giulia Veronesi

Dott.ssa Elena Saccani



Diffusione e trattamento della patologia miastenica in età pediatrica

Dottor Carlo Fusco
Dottor Carlo Alberto Cesaroni
SOC Neuropsichiatria Infantile
ASMN Reggio Emilia

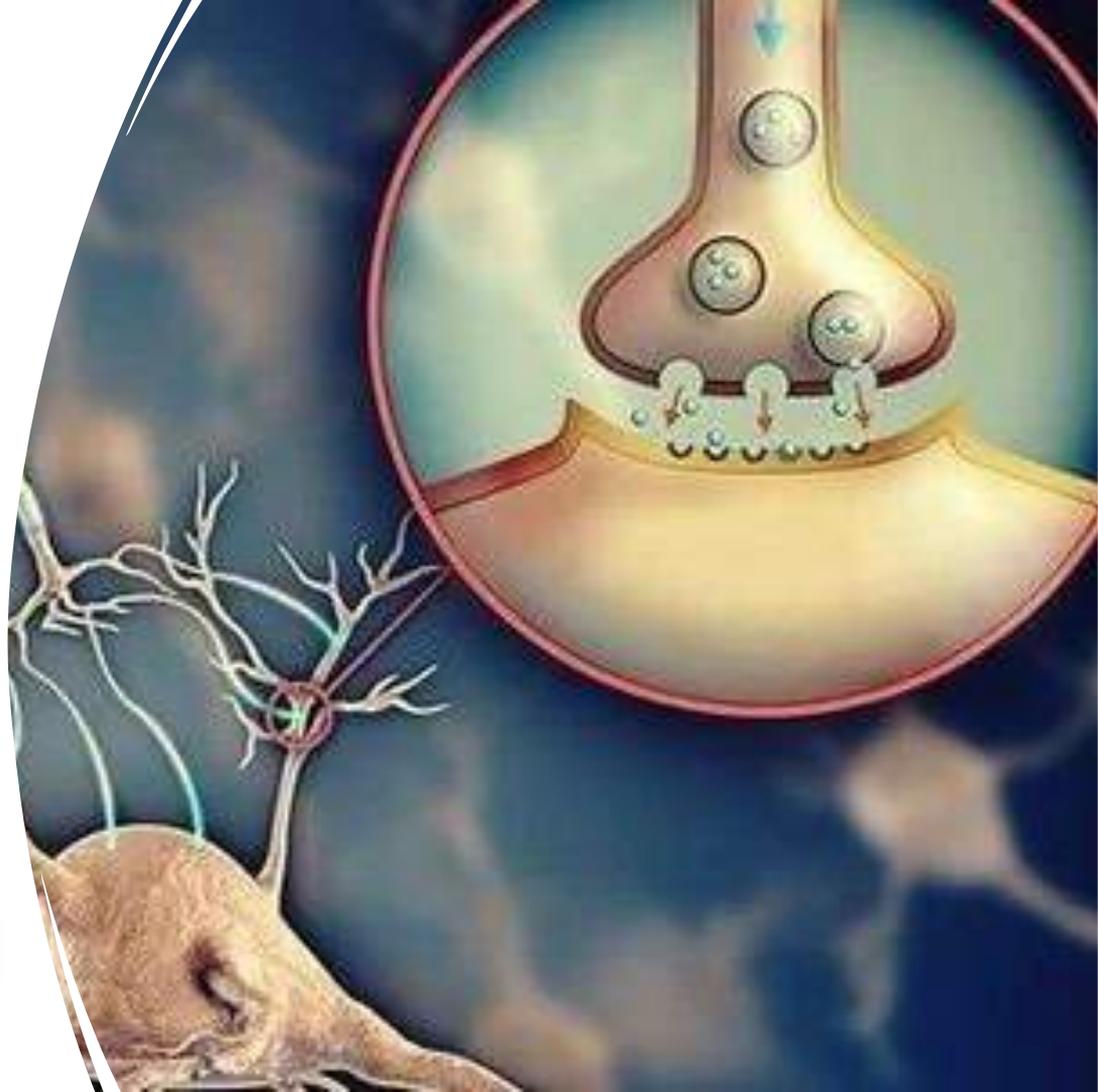


SERVIZIO SANITARIO REGIONALE
EMILIA-ROMAGNA

Azienda Unità Sanitaria Locale di Reggio Emilia
IRCCS Istituto in tecnologie avanzate e modelli assistenziali in oncologia



ASSOCIAZIONE ITALIANA MIASTENIA
E MALATTIE IMMUNODEGENERATIVE
AMICI DEL BESTA ODV

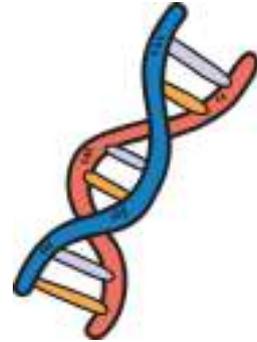


Sindromi miasteniche congenite (CMS)

Le sindromi miasteniche congenite (CMS) sono rare malattie genetiche causate da varianti patogene nei geni che controllano la trasmissione della giunzione neuromuscolare.

La tetrate classica per facilitare la diagnosi comprende

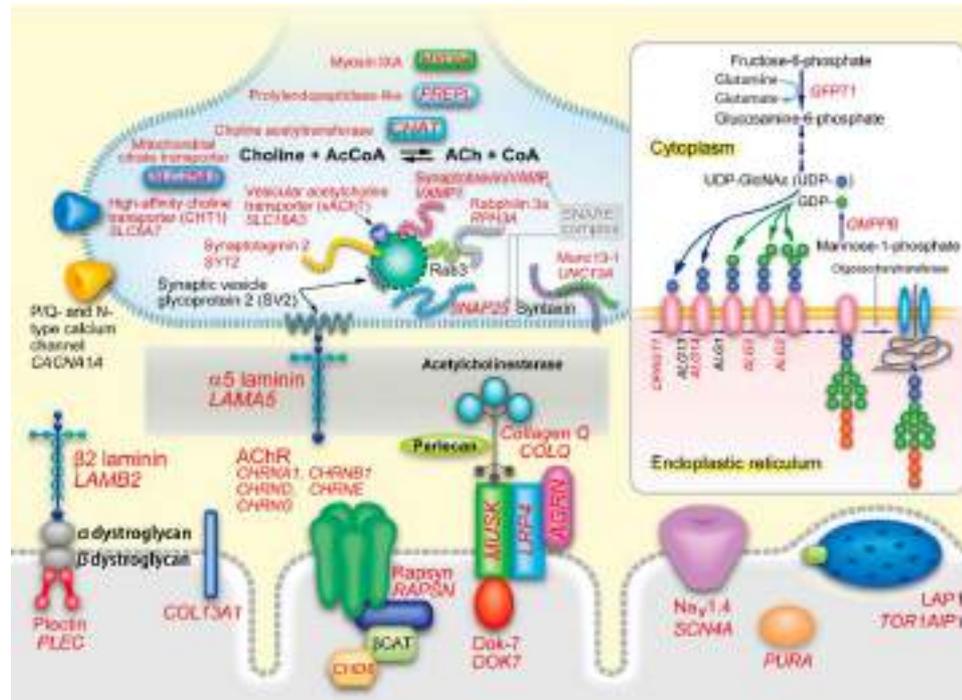
- esordio alla nascita o nella prima infanzia
- debolezza indotta dallo sforzo
- assenza di recettori per l'acetilcolina (AChR)/chinasi muscolo-specifica (MuSK)
- Risposta decrementale alla stimolazione nervosa ripetitiva a bassa frequenza.



In genere sono colpiti solo i muscoli scheletrici con debolezza correlata all'affaticamento. Sono colpiti solo i muscoli scheletrici, in particolare quelli oculari, bulbari, degli arti e respiratori. Le manifestazioni cliniche comprendono pianto debole, suzione ipovalida, apnea, ptosi e/o oftalmoplegia nel periodo neonatale.

I bambini più grandi presentano tipicamente ritardo nelle tappe motorie e affaticamento.

Sindromi miasteniche congenite (CMS)



La maggior parte dei sottotipi genetici sono autosomici recessivi.

Nella figura un riassunto dei 35 geni causativi di CMS (Kinji Ohno et al., 2023)

Video CMS



Mutazione gene codificante RAPSINA



Mutazione gene COLO

CMS: FARAD SYNDROME

- L'esposizione in utero ad anticorpi materni che hanno come bersaglio l'isoforma fetale del recettore dell'acetilcolina (fAChR) può compromettere il movimento fetale, portando ad un quadro di artrogriposi multipla congenita (AMC). Gli anticorpi fetali AChR sono stati implicati anche in presentazioni miopatiche apparentemente rare e più lievi, definite sindrome da inattivazione del recettore fetale dell'acetilcolina (FARIS).
- Le manifestazioni cliniche dovute all'esposizione in utero agli anticorpi AChR materni (fetali) sono più comuni di quanto attualmente riconosciuto e possono imitare un'ampia gamma di disturbi neuromuscolari. Considerando l'ampio spettro clinico, viene utilizzata la definizione di "disordini fetali legati agli anticorpi del recettore dell'acetilcolina"



DOI: 10.1002/ajmg.b.32111

The emerging spectrum of fetal acetylcholine receptor antibody-related disorders (FARAD)

Victoria M Allen¹, Nade O'Riordan², Bruce Bjorklund³, Jonathan Clouston⁴, Andrew Hales⁵, Jerry Kwan⁶, Dong-Gwang Kim⁷, Shih-Yuan Ryan⁸, Lene To Grønbjerg⁹, Ulrike Schanz-Gubisch¹⁰, Terje Skjold¹¹, Anna-Greta Møller¹², Christian Schwann¹³, Gaby¹⁴, Madsy A. Skjær¹⁵, Andrea Thomsen¹⁶, Peter Van den Berghe¹⁷, Gloria Rubio¹⁸, Rodrigo Alvarez-Arce¹⁹, Daniel Matara de Souza²⁰, Shih-Hsiang Chang²¹, Wang Xi-Diao²², Mei-Dan Wu²³, Mary Ann Thomsen²⁴, Lauren Barth²⁵, Julie Laugel²⁶, Lucretia Kozlowski²⁷, Amy Beckman²⁸, Annette Mueller²⁹, Tereza Kuchta³⁰, Gwyn Norwood³¹, Gillian Rankin³², Sander W. Jacobson³³, Susako In³⁴, Miguel A. Hernandez-Garcia³⁵, Elizabeth Waide³⁶, Ming-Lin W³⁷, Jean Pierre Le³⁸, Yuk G. Chae³⁹, Gwina White⁴⁰, Najam-Uddin⁴¹, Yeh Hsiang-Huei⁴², Jozsef Antal⁴³, Edgardo Lara⁴⁴, Jacqueline Salas⁴⁵, Barry De Vries⁴⁶, Angela Vercosa⁴⁷, Heidi Jacobson⁴⁸

#FARAD: 4 signs

1680-2715/2019/0000-FARAD-FAC16N5000-DOI:10.1002/ajmg.b.32111

Terapia CMS

L'approccio terapeutico alla CMS varia notevolmente a seconda del sottotipo genetico.

- Gli **inibitori dell'acetilcolinesterasi** sono utili in alcuni sottotipi genetici di CMS, con le eccezioni di quelli associati a varianti patogene in DOK7 e alla CMS a canali veloci.
- Nella CMS legata a COLQ e la CMS a canali lenti, gli inibitori dell'acetilcolinesterasi sono controindicati perché possono causare un peggioramento dei sintomi. Questi pazienti possono trarre beneficio dagli **agonisti adrenergici, tra cui l'efedrina e salbutamolo**.
- Alcuni pazienti con CMS traggono beneficio anche dalla **3,4-diaminopiridina**, che aumenta il rilascio di acetilcolina dalle terminazioni nervose motorie.
- Nei pazienti con sindrome FARAD, il trattamento prevede l'utilizzo di **terapia corticosteroidea, immunoglobuline endovena, piridostigmina e plasmaferesi**.
- **Fluoxetina**, che riduce il tempo e la frequenza di apertura dei Canali AChR, nella slow channel myasthenia.
- **Chinidina**, che riduce il tempo di apertura dei canali AChR, nella slow channel myasthenia.

Myasthenia Gravis & Neuromuscular Junction (NMJ) Disorders

The slide contains a grid of text detailing various genetic and clinical aspects of Myasthenia Gravis and NMJ disorders. The text is organized into several columns and rows, including sections for 'GENETIC CONCEPTS', 'CONGENITAL AND INHERITED MYASTHENIAS', 'Acquired NMJ Disorders', and 'Pharmacologic NMJ Modulators'. A diagram at the bottom left illustrates the 'EXTRACELLULAR SPACE' and 'AChR' (Acetylcholine Receptor) structure, showing the interaction between AChE, AChR, and other components like the slow channel and fast channel.



Miastenia Gravis Giovanile (JMG)



La miastenia gravis giovanile (JMG) è un disturbo autoimmune acquisito che si distingue tradizionalmente dalla miastenia gravis dell'adulto per l'insorgenza prima dei 18 anni.

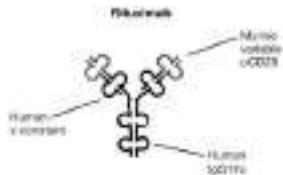
Come nella forma della patologia con manifestazione in età adulta, la JMG è causata da autoanticorpi che colpiscono i componenti delle terminazioni delle placche motorie.

Gli anticorpi contro l'AChR vengono riscontrati frequentemente; al contrario gli Ab anti-MuSK sono relativamente rari nelle JMG.

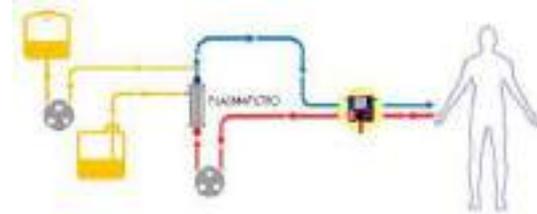
Ne riconosciamo 2 differenti tipologie:

- Forma puramente oculare, si presenta con ptosi, strabismo e/o diplopia;
- Forma generalizzata, dove si riscontra debolezza muscolare prevalentemente prossimale che si manifesta con sintomi quali difficoltà a salire le scale e a sollevare le braccia sopra la testa, con affaticamento precoce.
- La JMG legata ad Ab anti-MuSK include più comunemente sintomi bulbari all'esordio (disartria, disfagia, sintomi respiratori).





Terapia JMG

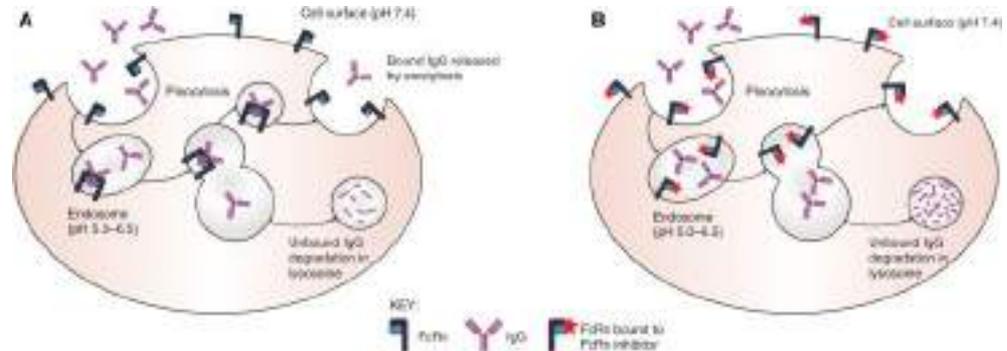


- Le attuali strategie di trattamento comprendono la riduzione della produzione di immunoglobuline G (IgG) attraverso l'uso di farmaci immunosoppressori e anti-cellule B e l'aumento della clearance delle IgG attraverso l'infusione di immunoglobuline per via endovenosa (IVIg), plasmaferesi.
- È importante cercare di evitare i corticosteroidi quando possibile, o utilizzarne per lassi di tempo il più brevi possibile.
- Nei pazienti in età pediatrica è possibile l'utilizzo di immunoglobuline per via endovenosa, seppur con efficacia variabile;
- La plasmaferesi, quando possibile, porta a una risposta terapeutica più duratura e può essere utilizzata sia per le esacerbazioni acute sia per la terapia di mantenimento.
- Terapia con azatioprina.
- La presenza di un timoma è un'indicazione assoluta alla timectomia.
- Una terapia immunosoppressiva consolidata che è stata recentemente adottata per la JMG è quella con rituximab.

Terapia JMG

Recentemente, **efgartigimod**, un anticorpo monoclonale che agisce come inibitore del FcRn, è stato approvato dall'FDA per il trattamento della miastenia gravis generalizzata negli adulti ed è in fase di studio per sicurezza ed efficacia nei bambini. La miastenia gravis è una malattia autoimmune acquisita, mediata dall'immunità umorale e caratterizzata dalla produzione di autoanticorpi che compromettono la trasmissione sinaptica alla NJM. L'eliminazione dell'immunoglobulina G (IgG) si è dimostrata efficace nel controllare la progressione della malattia. Il recettore Fc neonatale (FcRn) svolge un ruolo chiave nel prolungare l'emivita sierica delle IgG. Antagonizzando FcRn per impedire il suo legame con le IgG si può accelerare il catabolismo di queste ultime, con conseguente diminuzione dei livelli di IgG, compresi gli autoanticorpi patogeni, ottenendo così un effetto terapeutico.

In figura la modalità d'azione di FcRn: (A) protezione delle IgG dalla degradazione e (B) come gli inibitori di FcRn interrompono il riciclo delle IgG (Dhavalikumar D. Patel et al., 2020).





Miastenia transitoria neonatale

- La miastenia neonatale transitoria si manifesta in circa il 10%-15% dei neonati nati da madri con miastenia gravis autoimmune.
- Alcune madri affette sono asintomatiche o minimamente sintomatiche e vengono diagnosticate solo quando i loro bambini sono affetti.
- La miastenia neonatale è causata dal trasferimento placentare degli anticorpi AChR.
- L'esordio dei sintomi è tipicamente nei primi due giorni di vita, con ipotonia, oftalmoplegia, ptosi, suzione ipovalida e, nei casi più gravi, compromissione respiratoria.



Terapia miastenia transitoria neonatale

Il più delle volte risoluzione spontanea entro poche settimane. Nei casi più gravi è necessario

- supporto ventilatorio
- piridostigmina
- immunoglobuline per via endovenosa
- plasmaferesi.





Bibliografia



1. Rathore G, Kang PB. Pediatric Neuromuscular Diseases. *Pediatr Neurol.* 2023 Aug 29;149:1-14. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2023.08.034.
2. Navarro-Martínez A, Vicente-García C, Carvajal JJ. NMJ-related diseases beyond the congenital myasthenic syndromes. *Front Cell Dev Biol.* 2023 Aug 4;11:1216726. doi: 10.3389/fcell.2023.1216726.
3. Ohno K, Ohkawara B, Shen XM, Selcen D, Engel AG. Clinical and Pathologic Features of Congenital Myasthenic Syndromes Caused by 35 Genes-A Comprehensive Review. *Int J Mol Sci.* 2023 Feb 13;24(4):3730. doi: 10.3390/ijms24043730.
4. Shieh PB, Oh SJ. Congenital Myasthenic Syndromes. *Neurol Clin.* 2018 May;36(2):367-378. doi: 10.1016/j.ncl.2018.01.007.
5. Engel AG. Congenital Myasthenic Syndromes in 2018. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2018 Jun 12;18(8):46. doi: 10.1007/s11910-018-0852-4.
6. Allen NM, O'Rahelly M, Eymard B, Chouchane M, Hahn A, Kearns G, Kim DS, Byun SY, Nguyen CE, Schara-Schmidt U, Kölbl H, Marina AD, Schneider-Gold C, Roefke K, Thieme A, Van den Bergh P, Avalos G, Álvarez-Velasco R, Natera-de Benito D, Cheng MHM, Chan WK, Wan HS, Thomas MA, Borch L, Lauzon J, Kornblum C, Reimann J, Mueller A, Kuntzer T, Norwood F, Ramdas S, Jacobson LW, Jie X, Fernandez-Garcia MA, Wraige E, Lim M, Lin JP, Claeys KG, Aktas S, Oskoui M, Hacohen Y, Masud A, Leite MI, Palace J, De Vivo D, Vincent A, Jungbluth H. The emerging spectrum of fetal acetylcholine receptor antibody-related disorders (FARAD). *Brain.* 2023 Oct 3;146(10):4233-4246. doi: 10.1093/brain/awad153.
7. Chiang LM, Darras BT, Kang PB. Juvenile myasthenia gravis. *Muscle Nerve.* 2009 Apr;39(4):423-31. doi: 10.1002/mus.21195.
8. Parr JR, Andrew MJ, Finnis M, Beeson D, Vincent A, Jayawant S. How common is childhood myasthenia? The UK incidence and prevalence of autoimmune and congenital myasthenia. *Arch Dis Child.* 2014 Jun;99(6):539-42. doi: 10.1136/archdischild-2013-304788.
9. Evoli A, Alboini PE, Damato V, Iorio R, Provenzano C, Bartoccioni E, Marino M. Myasthenia gravis with antibodies to MuSK: an update. *Ann NY Acad Sci.* 2018 Jan;1412(1):82-89. doi: 10.1111/myas.13518.
10. Zisimopoulou P, Evangelakou P, Tzartos J, Lazaridis K, Zouvelou V, Mantegazza R, Antozzi C, Andreetta F, Evoli A, Deymeer F, Saruhan-Direskeneli G, Durmus H, Brenner T, Vaknin A, Berrih-Aknin S, Frenkian Cuvelier M, Stojkovic T, DeBaets M, Losen M, Martínez-Martínez P, Kleopa KA, Zamba-Papanicolaou E, Kyriakides T, Kostera-Pruszczyk A, Szczudlik P, Szyluk B, Lavrnica D, Basta I, Peric S, Tallaksen C, Maniaol A, Tzartos SJ. A comprehensive analysis of the epidemiology and clinical characteristics of anti-LRP4 in myasthenia gravis. *J Autoimmun.* 2014 Aug;52:139-45. doi: 10.1016/j.jaut.2013.12.004.
11. Huang X, Liu WB, Men LN, Feng HY, Li Y, Luo CM, Qiu L. Clinical features of myasthenia gravis in southern China: a retrospective review of 2,154 cases over 22 years. *Neurol Sci.* 2023 Jun;34(6):911-7. doi: 10.1007/s10072-012-1157-z. Epub 2012 Jul 18.
12. Zhu LN, Hou HM, Wang S, Zhang S, Wang GG, Guo ZY, Wu J. FcRn inhibitors: a novel option for the treatment of myasthenia gravis. *Neural Regen Res.* 2023 Aug;18(8):1637-1644. doi: 10.4103/1673-5374.363824.

Grazie dell'attenzione





SERVIZIO SANITARIO REGIONALE
EMILIA-ROMAGNA
Azienda Unità Sanitaria Locale di Reggio Emilia
IRCCS Istituto in tecnologie avanzate e modelli organizzativi in oncologia



Miastenia Gravis nell'anziano

Dott. Luca Codeluppi

UO Neurologia – Ambulatorio Malattie Neuromuscolari

AUSL IRCCS di Reggio Emilia

Caratteristiche del paziente anziano

- Invecchiamento fisiologico
 - Riduzione di massa e forza muscolare (sarcopenia)
 - Alterazioni metabolismo e risposta ai farmaci
- Polipatologie
 - Aumentato rischio di ipomobilità
 - Limiti nell'uso dei farmaci
- Polifarmacoterapia
 - Interazioni fra farmaci

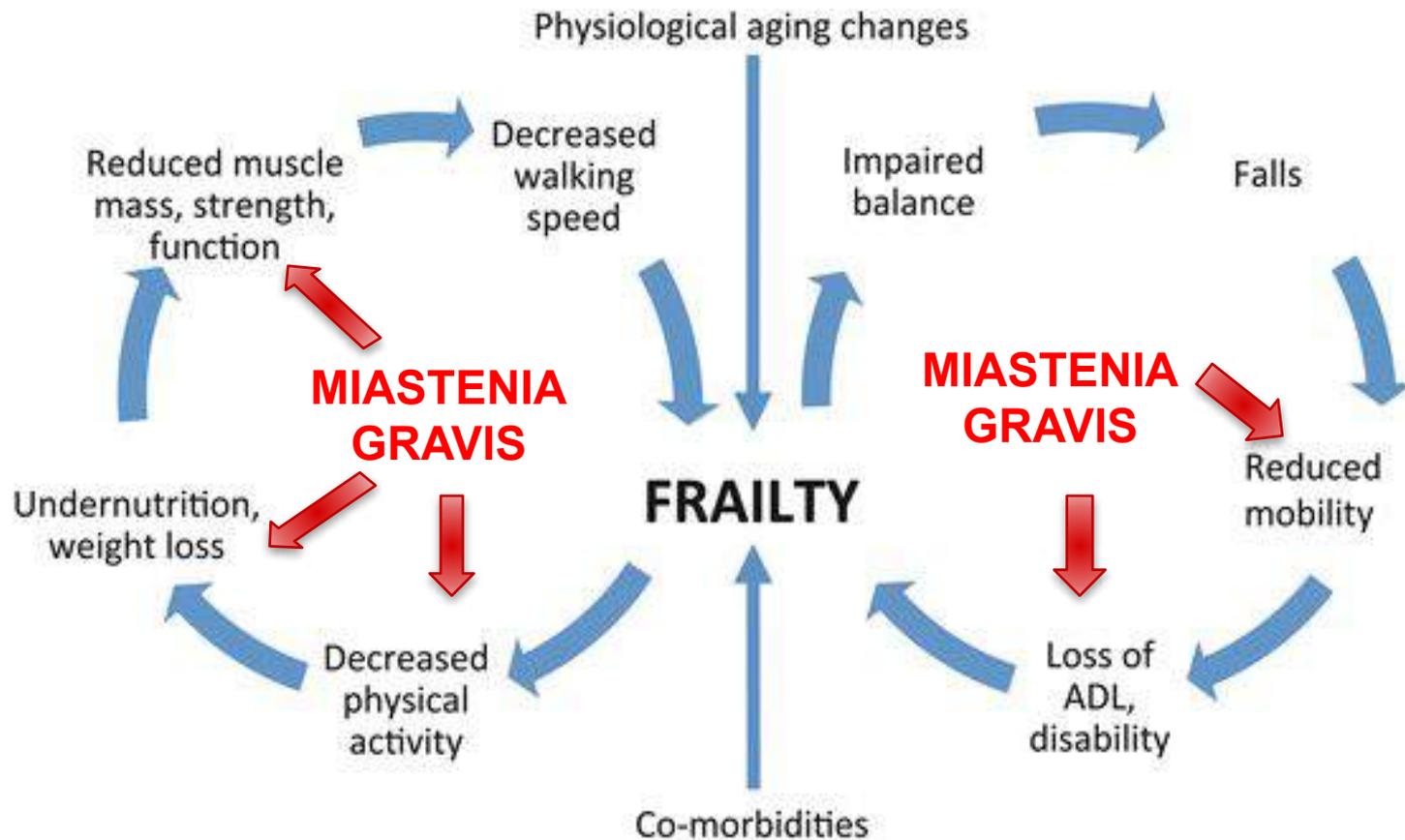
Caratteristiche del paziente anziano

Fragilità

«Stato clinicamente riconoscibile di aumentata vulnerabilità agli agenti di stress, con rischio aumentato di compromissioni funzionali ed outcome sfavorevoli»

Qian-Li Xue, Clin geriatr Med, 2011

Clegg A et al, Lancet, 2014

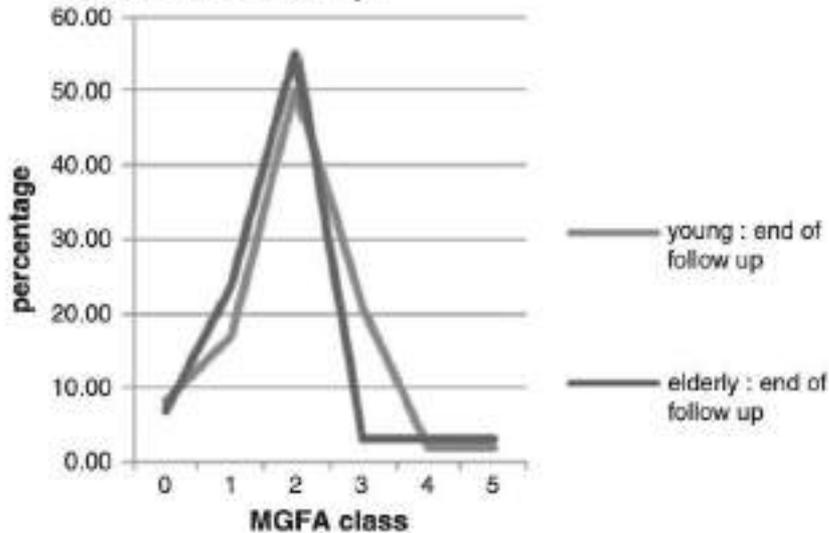


Miastenia Gravis nell'anziano

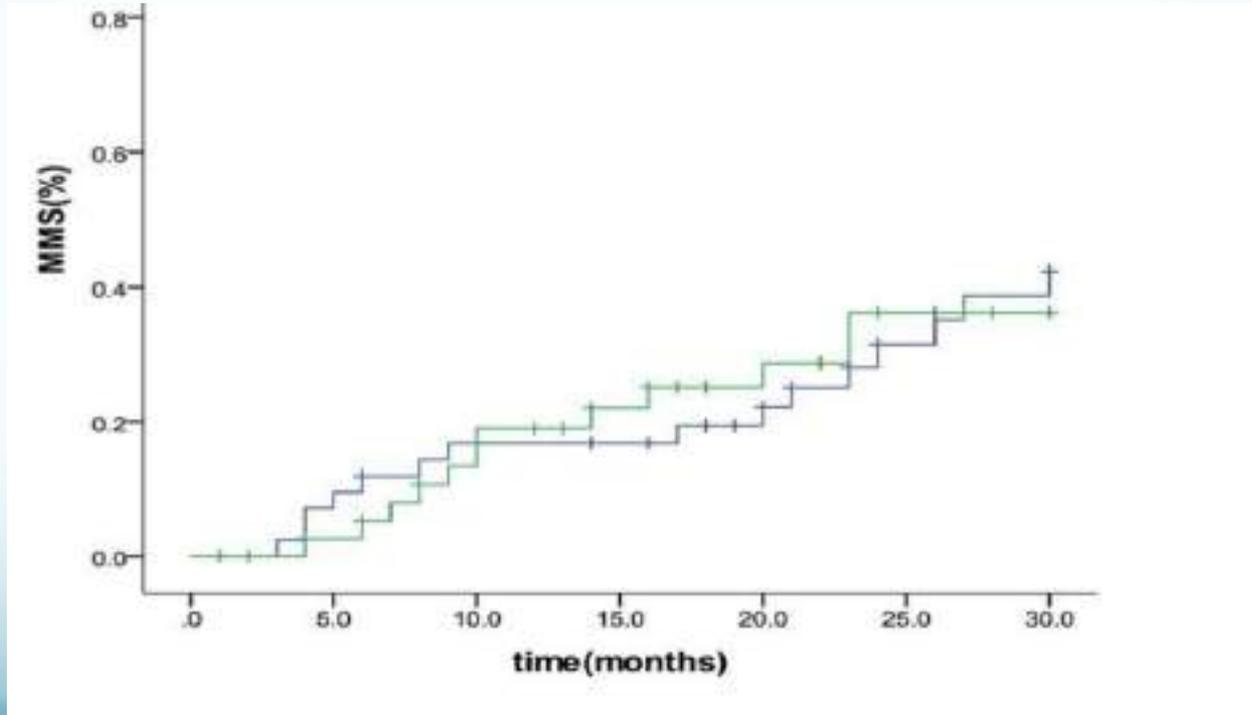
- Maggior rischio di ritardo diagnostico
 - Ipostenia diffusa → astenia da causa medica generale
 - Deficit neurologici ricorrenti → patologia cerebrovascolare
- Maggior frequenza di presentazioni inusuali
 - Capo cadente (senza sintomi oculari)
 - Forma pseudomiopatica (senza esauribilità evidente)
- Maggior difficoltà nella gestione terapeutica
 - Steroide **VS** Osteoporosi, Delirium
 - Immunosoppressori **VS** Infezioni attive
 - IVIG e PEX **VS** Rischio trombotico, Infezioni attive

Risposta alla terapia

**D) Comparing elderly and young patients
at end of follow up**



Risposta alla terapia



Take Home Messages



- La Miastenia Gravis nell'anziano ha un impatto rilevante sulla prognosi medica generale
- Esiste un rischio di ritardo diagnostico per sintomi richiamanti patologie più frequenti per età
- La risposta terapeutica è buona ma sussistono limitazioni per comorbidità e farmacointerferenze

Reggio Emilia, 18 novembre 2023

**La Miastenia:
un problema aperto**

Lucia Mangone

Registro Tumori, Azienda USL-IRCCS Reggio Emilia

1. Patologia rara

- Donne 20-40 anni e uomini 50-80
 - Colpisce 1 caso su 5000 persone
 - Tumori rari < 6 casi per 100,000
 - Tumori «orfani»
-

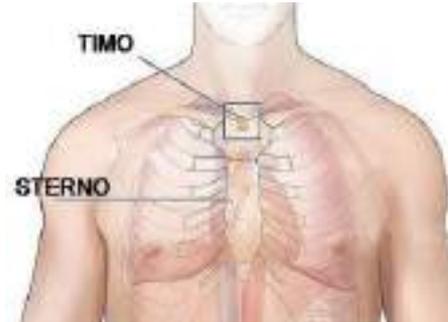
2. Tumore del timo

Reggio Emilia:

6 casi per anno

500 tumori mammella

300 tumori prostata

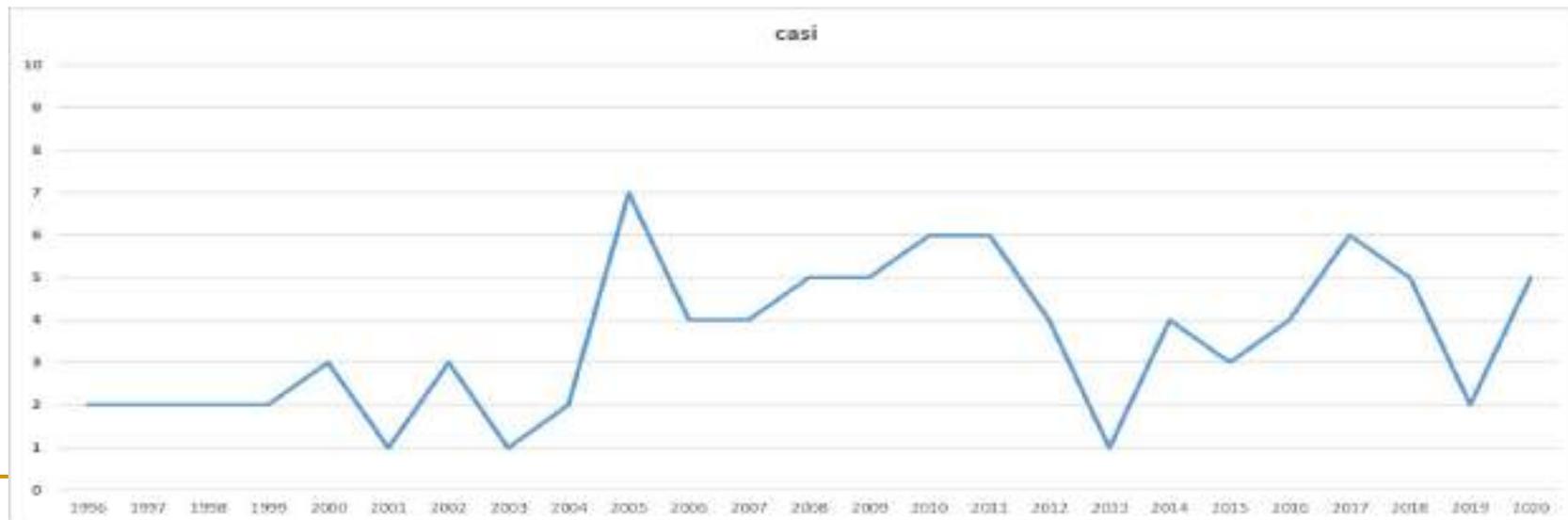


3. Timoma: dati Registro Tumori

94 casi: 49 donne e 45 uomini

71 over 60 anni, 17 over 40 e 6 over 20

45 vivi e 49 morti



4. Tumori e mi-Astenia

Potenziati effetti collaterali chemioterapia:

- **Astenia - Stanchezza (fatigue)**
- **Miastenia sedi tipo muscolare**

Incidenza dei tumori a Reggio: 4,600 casi per anno

In conclusione

Sensibilizzare

Dati

Informazioni

Azioni

grazie



SERVIZIO SANITARIO REGIONALE
EMILIA-ROMAGNA
Azienda Ospedaliere-Universitaria di Parma



UNIVERSITÀ
DI PARMA

Dott.ssa

Elena

Saccani

UO Neurologia AOUPR
DIMEC UNIPR

MIASTENIA GRAVIS



LA CONSAPEVOLEZZA
È UN ALTRO
TIPO DI FORZA

MIASTENIA E GRAVIDANZA

Sfide
Opportunità
Prospettive future



MIASTENIA E GRAVIDANZA: UNA RELAZIONE A DOPPIO SENSO NON TRASCURABILE

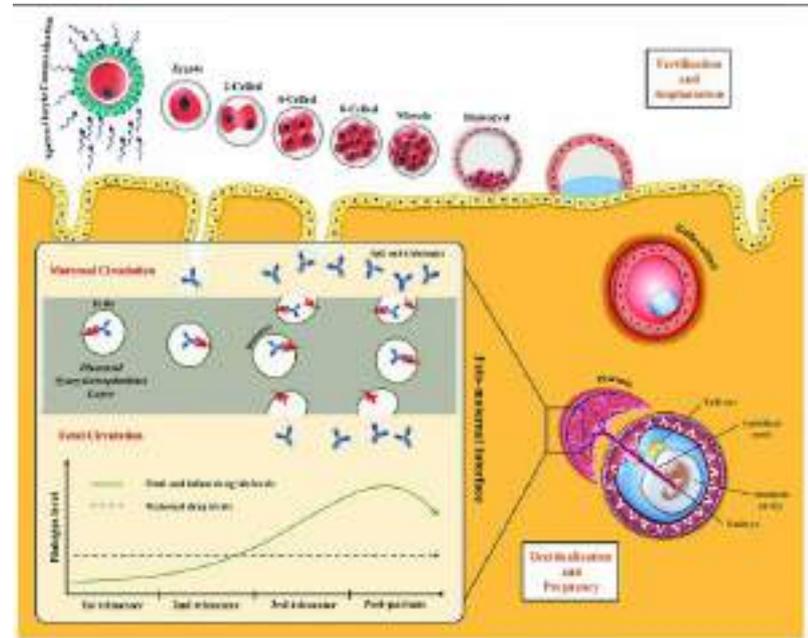
- Prevalenza F miasteniche <50aa: 120 per milione; Incidenza F miasteniche <50aa 5-10 per milione.
- Prima dei 50aa il rapporto F : M è 2,5-3 : 1

LA MIASTENIA È UNA MALATTIA CAUSATA DA ANTICORPI:

- Il passaggio della membrana placentare da parte degli anticorpi materni comincia a partire dalla 13° settimana di età gestazionale, incrementa progressivamente nel tempo, raggiungendo il 50% di concentrazione rispetto a quella materna alla 32° settimana e in genere supera la concentrazione materna al momento del parto.
- Dalla 33° settimana l'embrione comincia a esprimere la forma adulta del recettore per l'acetilcolina
- Passaggio nel latte solo del 2% delle IgG materne, solo una porzione delle quali viene poi assorbita a livello gastro-intestinale

FATTORI ORMONALI POSSONO INFLUIRE SUI SINTOMI DELLA MIASTENIA

- Può spiegare l'incidenza maggiore nelle giovani donne rispetto ai maschi



MIASTENIA ↔ GRAVIDANZA

EFFETTO DELLA GRAVIDANZA SULLA MIASTENIA:

- Peggioramento in metà della pazienti (soprattutto nel terzo trimestre o nel puerperio)
- 12-15% delle donne miasteniche ha esordio in gravidanza o puerperio, con maggiore frequenza dopo la prima gravidanza
- L'andamento clinico durante una gravidanza non correla con l'andamento durante la successiva
- Nessuna relazione tra condizione clinica iniziale e condizione clinica nel corso della gravidanza o nel puerperio

EFFETTO DELLA MIASTENIA SULLA GRAVIDANZA:

- Aumentato rischio di nascita prematura (terapie?); Incidenza sovrapponibile alla popolazione generale per aborto
- MG transitoria nel 5-20% dei neonati (12-72h dalla nascita): ipotonia, ptosi, oftalmoparesi, ipostenia respiratoria e del distretto bulbare. Regressione nel 90% dei casi entro 2 mesi.
- Pregressa timectomia (nell'iperplasia timica) sembra ridurre il rischio di miastenia neonatale.
- Artrogriposi: evento rarissimo

FARMACI, GRAVIDANZA E ALLATTAMENTO

Farmaci e gravidanza:

- AMMESSI: piridostigmina, prednisone (per FDA cat C), AZT per EMA (per FDA cat D), IGEV (FDA cat C), PEX, calcineurine (ciclosporina FDA cat non assegn., tacrolimo FDA cat C);
- TERATOGENI: micofenolato, metotrexate, ciclofosfamide
- ANTICORPI MONOCLONALI: differente capacità di attraversare la barriera placentare e quindi variabili effetti attesi sul sistema immunitario del bambino

Farmaci e allattamento:

- In linea generale l'esposizione a farmaci in allattamento è minore rispetto all'esposizione in utero: possono essere continuate le terapie già in corso in gravidanza
- AMMESSO: prednisone (per dosaggio >20mg eliminare latte delle prime 4 h), IGEV, plasmaferesi, piridostigmina, ciclosporina, tacrolimo, AZT ammessa da EMA ma non da FDA
- SCONSIGLIATO/non ammesso: micofenolato, metotrexate, ciclofosfamide



UO Neurologia – AOU Parma CENTRO MALATTIE NEUROMUSCOLARI

Ambulatorio Malattie Neuromuscolari
DH Neurologico
Lab. di Istopatologia Neuromuscolare

Neurologi	Dott.ssa	Isabella Allegrì
	Dott.ssa	Elisabetta Chierici
	Dott.ssa	Elena Saccani
MFS	Dott.	Pietro Anceschi
	Dott.	Andi Nuredini
	Dott.ssa	Sonia Romano
	Dott.	Filippo Stragliati
PTL	Dott.	Alessandro d'Orsi
	Dott.ssa	Maria Federica Bellanova
	Dott.ssa	Anna Rita Capozzi
TNFP		S. Tinchelli



SERVIZIO SANITARIO REGIONALE
EMILIA-ROMAGNA
Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma



UNIVERSITÀ
DI PARMA

MIASTENIA GRAVIS



LA CONSAPEVOLEZZA
È UN ALTRO
TIPO DI FORZA

Coffee break

BOMBARDI
RECTIFICHE

licenziatario e promotore da

afm

ASSOCIAZIONE ITALIANA AMBUSTENA
E MALATTIE DEMIOLGICHE/NEUROLOGICHE
ARCI DEL 2020/2021



Bentornati



Panel 4: l'impegno

AIM (Associazione italiana miastenia e malattie immunodegenerative - Amici del Besta Odv)
e i suoi progetti.

Dott. Renato Mantegazza
Romina Gibertoni





**A.I.M. ASSOCIAZIONE ITALIANA
MIASTENIA E MALATTIE
IMMUNODEGENERATIVE-AMICI
DEL BESTA ODV**

**Sedi → Milano, Bergamo, Roma,
Napoli e Palermo**

L'A.I.M. è nata nel 1981 ed è un'organizzazione di volontariato. Rappresenta un importante riferimento per i pazienti affetti da Miastenia Gravis e da Malattie Immunodegenerative.

Uno degli scopi dell' Associazione è di divulgare tra il pubblico e gli operatori sanitari la conoscenza della Miastenia Gravis, una malattia neuromuscolare rara. Per questa malattia è cruciale sensibilizzare le strutture sanitarie affinché la affrontino in modo corretto con diagnosi tempestive e cure adeguate. A questo scopo è necessario diffondere sul territorio nazionale le nuove conoscenze scientifiche, di incoraggiare e finanziare la ricerca scientifica mirata alla scoperta delle cause, il modo di svilupparsi e di progredire della **Miastenia Gravis**.

Oltre a costituire un importante riferimento per il paziente e i suoi familiari, AIM rappresenta un valido supporto per le strutture e gli operatori sanitari.





A.I.M. ASSOCIAZIONE ITALIANA MIASTENIA E MALATTIE IMMUNODEGENERATIVE- AMICI DEL BESTA ODV



www.miastenia.it

FACEBOOK: Miastenia AIM

INSTAGRAM: miastenia_aim

YOUTUBE: @aimmiastenia9621



Box presentation: Content



All United
for MG



x 1



x 1



x 1



x 1



x 2



x 1



x 1



REGISTRO ITALIANO PER LA MIASTENIA GRAVIS

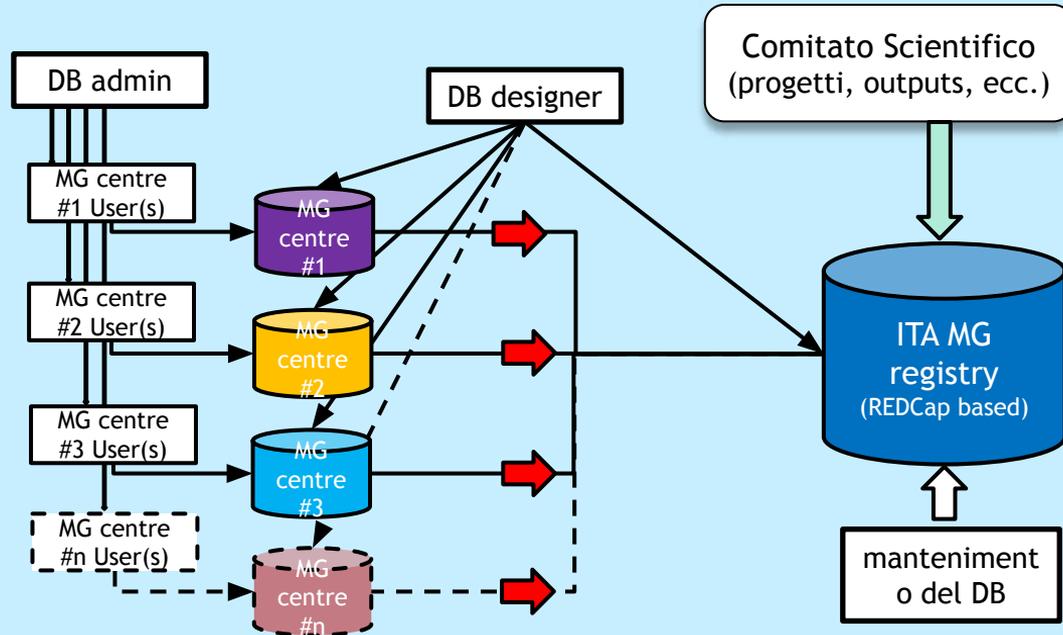
Registro Italiano per la Miastenia Gravis (ITA MG)



Obiettivo: avere una demografia aggiornata della popolazione miastenica, un quadro generale della terapia e degli effetti collaterali



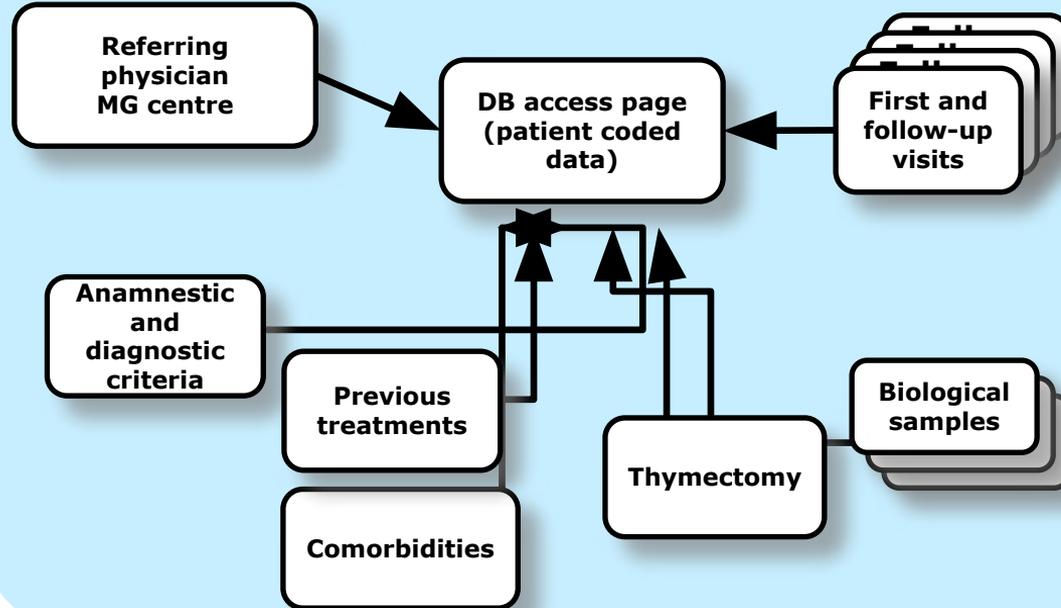
Struttura



Registro Italiano per la Miastenia Gravis (ITA MG)



Struttura



Valutazioni

- MG-ADL, MGFA class, QMG, chronic fatigue score, MGFA-PIS

Panel 5: la rete

Caregiver e professionisti a supporto
del paziente.

Claudia Buzzi

Dott. Domenico Depietri

Dott. Alberto Battezzati

Dott.ssa Stefania Venturi

Dott. Alberto Raggi



CURA E RESILIENZA: IL RUOLO DEL CAREGIVER.

MIASTENIA
GRAVIS



LA CONSAPEVOLEZZA
È UN ALTRO
TIPO DI FORZA

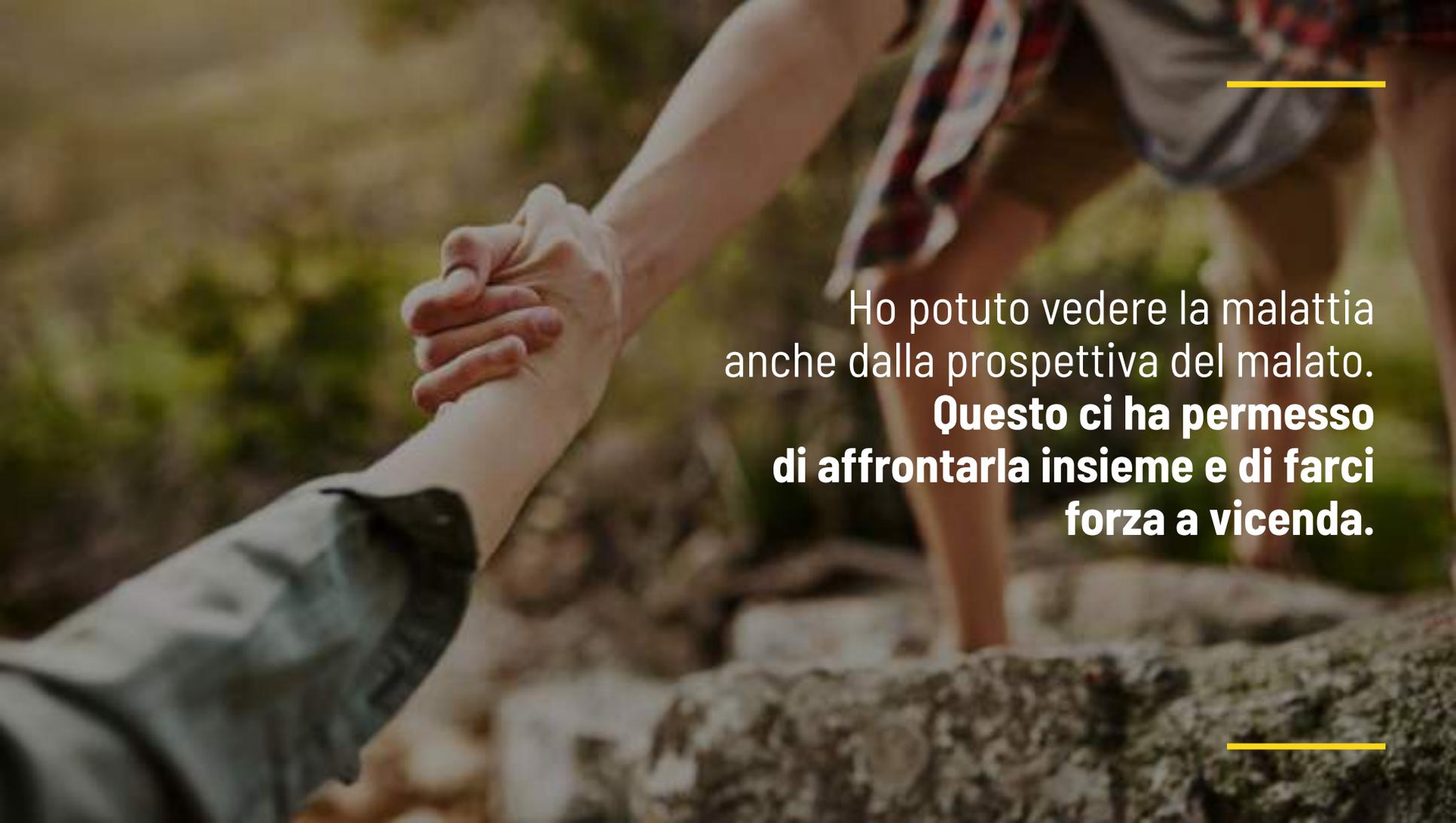
Claudia Buzzi

BOMBARDI
RETTIFICHE

atm

ASSOCIAZIONE ITALIANA MIASTENIA
E MALATTIE IMMUNODEGENERATIVE
AMICI DEL BESTA ODV



A close-up photograph of two people's hands clasped together, one hand resting on the other's forearm. They are standing on a rocky, uneven terrain, possibly a hiking trail. The background is blurred, showing green foliage and a person's legs in shorts. The lighting is natural, suggesting an outdoor setting.

Ho potuto vedere la malattia
anche dalla prospettiva del malato.
**Questo ci ha permesso
di affrontarla insieme e di farci
forza a vicenda.**

UN NUOVO CAMMINO

L'esperienza della malattia **ha dato inizio a un capitolo nuovo** della nostra vita e ci ha insegnato ad **affrontare le difficoltà** con maggiore comprensione reciproca. Come caregiver, ho imparato a **capire meglio gli stati d'animo** di Claudio e le sfide che stava fronteggiando.

È stato un percorso graduale che ha attraversato quattro grandi fasi:

1. **supporto**
2. **gestione medica**
3. **benessere fisico**
4. **apprezzamento e crescita**



1. SUPPORTO

Fin da subito è stato fondamentale conservare un **atteggiamento positivo** che ci aiutasse ad affrontare i problemi con determinazione. Durante la prima fase, abbiamo dovuto gestire alcuni aspetti.

- **Le emozioni:** abbiamo imparato a convivere in modo nuovo con ansie e preoccupazioni.
- **Il supporto psicologico:** è stato necessario per far fronte a cambiamenti inaspettati.
- **L'isolamento:** il nostro modo di relazionarci agli altri stava cambiando, abbiamo dovuto trovare spazi ed equilibri nuovi.
- **L'azienda:** ho cominciato a farmi portavoce di Claudio durante gli incontri di lavoro.



2. GESTIONE MEDICA

In un secondo momento **abbiamo cominciato a familiarizzare con la malattia**, informandoci e costruendo una rete di relazioni di fiducia che ci hanno aiutato ad affrontare questa esperienza nel modo più sereno possibile.

- **Ci siamo affidati al medico**, che grazie all'ascolto e all'empatia ci ha guidato nella gestione quotidiana.
- **Ci siamo informati sulla malattia**, per conoscerla il più possibile e imparare a convivere.
- **Ci siamo informati sui farmaci** e sui loro effetti collaterali.
- **Abbiamo stretto un rapporto di fiducia con la farmacista**, per essere sicuri della reperibilità dei farmaci al bisogno.



3. BENESSERE FISICO

Con il tempo abbiamo cominciato a guardare oltre e a chiederci cosa potevamo fare per avere **una qualità della vita migliore**, nonostante la malattia. Ci siamo quindi dedicati al benessere fisico, prestando attenzione ad alcuni aspetti.

- **L'alimentazione:** mangiare in modo più sano, scegliendo alimenti a basso indice glicemico e cibi più morbidi, facili da deglutire.
- **Lo stile di vita:** fare regolare attività fisica e avere una buona qualità del sonno.
- **La gestione del tempo:** pianificare le attività in modo da poter conciliare riposo e lavoro.



4. APPREZZAMENTO E CRESCITA

Quando la miastenia gravis è diventata parte della nostra vita, abbiamo cominciato a **guardare tutto con occhi diversi**.

- **Abbiamo cambiato prospettiva**, apprezzando ciò che prima davamo per scontato.
- **Abbiamo scoperto il valore delle piccole cose**, per le quali abbiamo imparato a provare gioia e gratitudine.
- **Siamo cresciuti come persone**, sia nel nostro privato che a livello professionale.





ASSOCIAZIONE ITALIANA MALATTIA
E MALATTIE NEURODEGENERATIVE
AMICI DEL BERTA DDV

GRAZIE

L'APPROCCIO DEL MEDICO DI MEDICINA GENERALE ALLE MALATTIE RARE

MIASTENIA
GRAVIS



LA CONSAPEVOLEZZA
È UN ALTRO
TIPO DI FORZA

dott. Domenico Depietri

BOMBARDI
RETTIFICHE

atm ASSOCIAZIONE ITALIANA MIASTENIA
E MALATTIE IMMUNODEGENERATIVE
AMICI DEL BESTA ODV



I benefici, le ricadute e le possibili controindicazioni della somministrazione dei corticosteroidi ai pazienti miastenici



Alberto Battezzati

Direttore U.O. Nutrizione Clinica
Auxologico Città Studi ICANS

Coordinatore scientifico ICANS-DIS
DeFENS, Università degli Studi di Milano



Auxologico
Ricerca e cure per la tua salute IRCCS

Potenti antiinfiammatori ed immunosoppressori derivati dal CORTISOLO, l'*ormone dello stress*



In condizioni di stress patologico (trauma, infiammazione, infezione) il CORTISOLO mette in atto una risposta **stereotipata** e **limitata nel tempo** che permette all'organismo di supportare la guarigione

- Controinfiammazione



Potenti antiinfiammatori ed immunosoppressori derivati dal CORTISOLO, l'*ormone dello stress*



In condizioni di stress patologico (trauma, infiammazione, infezione) il CORTISOLO mette in atto una risposta **stereotipata** e **limitata nel tempo** che permette all'organismo di supportare la guarigione

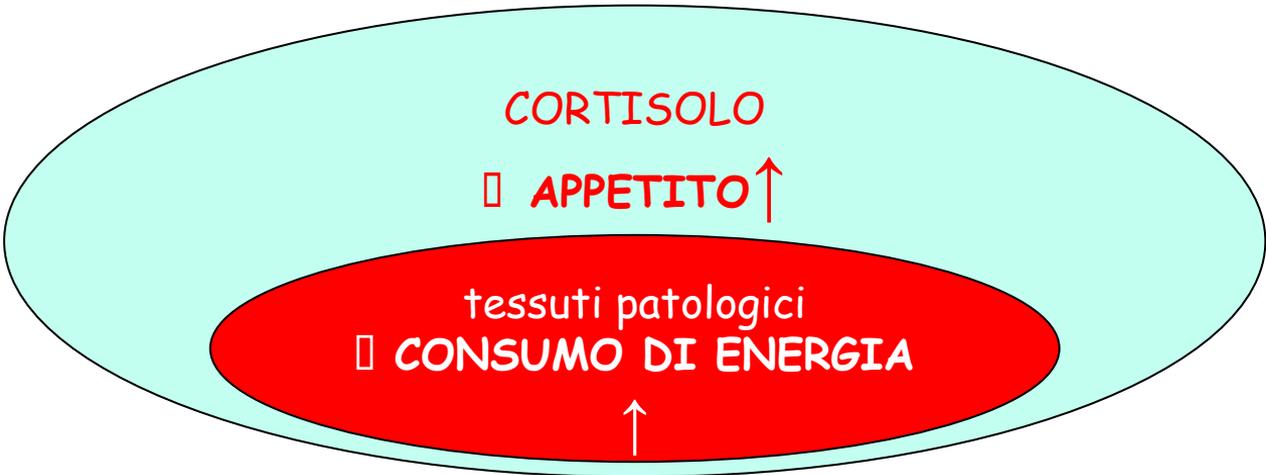


- controinfiammazione
- iperglicemia

Potenti antiinfiammatori ed immunosoppressori derivati dal CORTISOLO, l'*ormone dello stress*



In condizioni di stress patologico (trauma, infiammazione, infezione) il CORTISOLO mette in atto una risposta **stereotipata** e **limitata nel tempo** che permette all'organismo di supportare la guarigione



- controinfiammazione
- Iperglicemia
- iperfagia

Potenti antiinfiammatori ed immunosoppressori derivati dal CORTISOLO, l'*ormone dello stress*

Come funzionano i corticosteroidi?

In condizioni di stress patologico (trauma, infiammazione, infezione) il CORTISOLO mette in atto una risposta **stereotipata** e **limitata nel tempo** che permette all'organismo di supportare la guarigione



- controinfiammazione
- iperglicemia
- iperfagia
- Ipertensione, edema

Potenti antiinfiammatori ed immunosoppressori derivati dal **CORTISOLO**, l'*ormone dello stress*

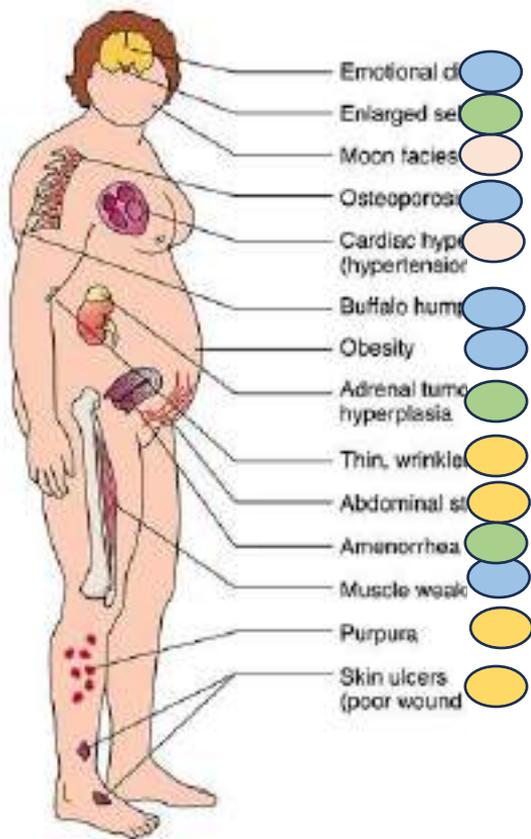


In condizioni di stress patologico (trauma, infiammazione, infezione) il **CORTISOLO** mette in atto una risposta *stereotipata* e *limitata nel tempo* che permette all'organismo di supportare la guarigione

Nella Miastenia i **CORTICOSTEROIDI** si usano per sopprimere l'autoimmunità ma esercitano in qualche misura anche i restanti effetti del Cortisolo:

- controinfiammazione
- iperglicemia
- iperfagia
- Ipertensione, edema

EFFETTI AVVERSI DEI CORTICOSTEROIDI



Ritenzione di acqua e sodio

Edema
Facies lunare
Ipertensione

Alterazioni cutanee

Strie rubre
Porpora
Ulcere cutanee

Alterazioni nutrizionali

Iperfagia, disturbi di umore e sonno
Obesità viscerale
Gobba di bufalo
Osteoporosi
Perdita di massa muscolare

Alterazioni endocrino-metaboliche

Diabete
Dislipidemia
Amenorrea
Soppressione asse ipotalamico ipofisario

Cosa fare per prevenirli?

1. Prevenire l'aumento di grasso addominale e la perdita di muscolo ed osso

Valutazione di dispendio energetico ed apporto dietetico individuale

Educazione alimentare, pattern dietetico mediterraneo, prescrizione dietetica

Eventuale restrizione calorica moderata

Possibili interventi farmacologici

Apporto proteine di buona qualità medio-alto (1-1,5 g/kg/die) in assenza di nefropatia

Apporto di Calcio (1000 - 1200 mg/die) e di Vitamina D (600 - 800 UI/die)

2. Prevenire iperglicemia e dislipidemia

Controllo dell'apporto energetico

Pattern mediterraneo con alimenti a basso indice glicemico

Apporto lipidico 20-35% dell'energia, povero di grassi saturi (<8-10%), consumo di pesce

3. Prevenire la ritenzione di acqua e sodio

Limitare l'apporto di sodio

4. Prevenire/limitare le alterazioni cutanee

Prevenire l'aumento di peso

Informazione:

effetti desiderati ed indesiderati dei corticosteroidi in relazione alla dose ed alla durata del trattamento

Educazione:

alimentare, nutrizionale e sanitaria

Interventi preventivi:

Valutazione clinica e nutrizionale
Corretti apporti nutrizionali

PRIMA

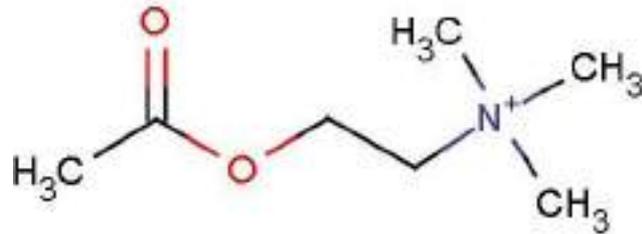
Interventi terapeutici:

Dieta, inibitori di pompa protonica,
antiipertensivi, antidiabetici, supplementi

DURANTE

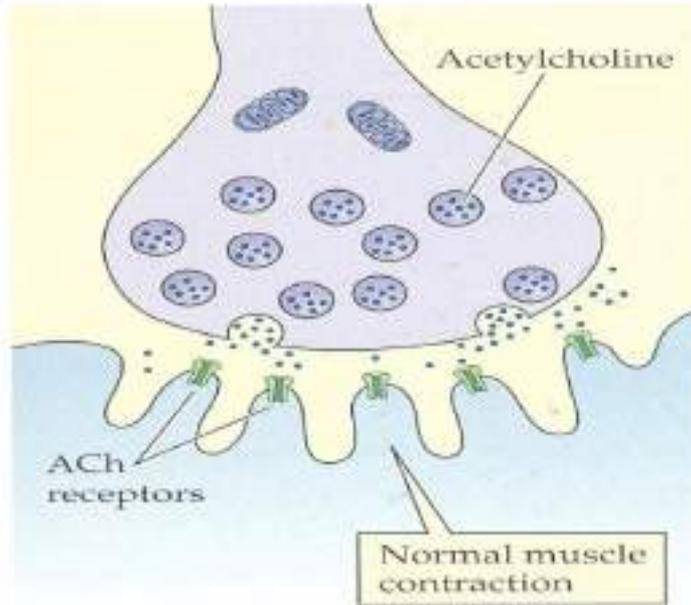
Terapie farmacologiche nella miastenia gravis

dott.ssa Stefania Venturi - Farmacista

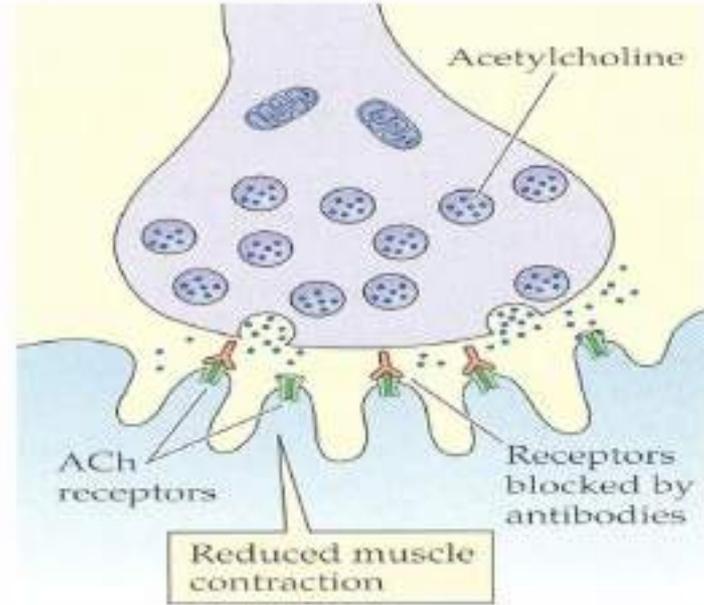


Come agisce l'Acetilcolina

Normal neuromuscular junction

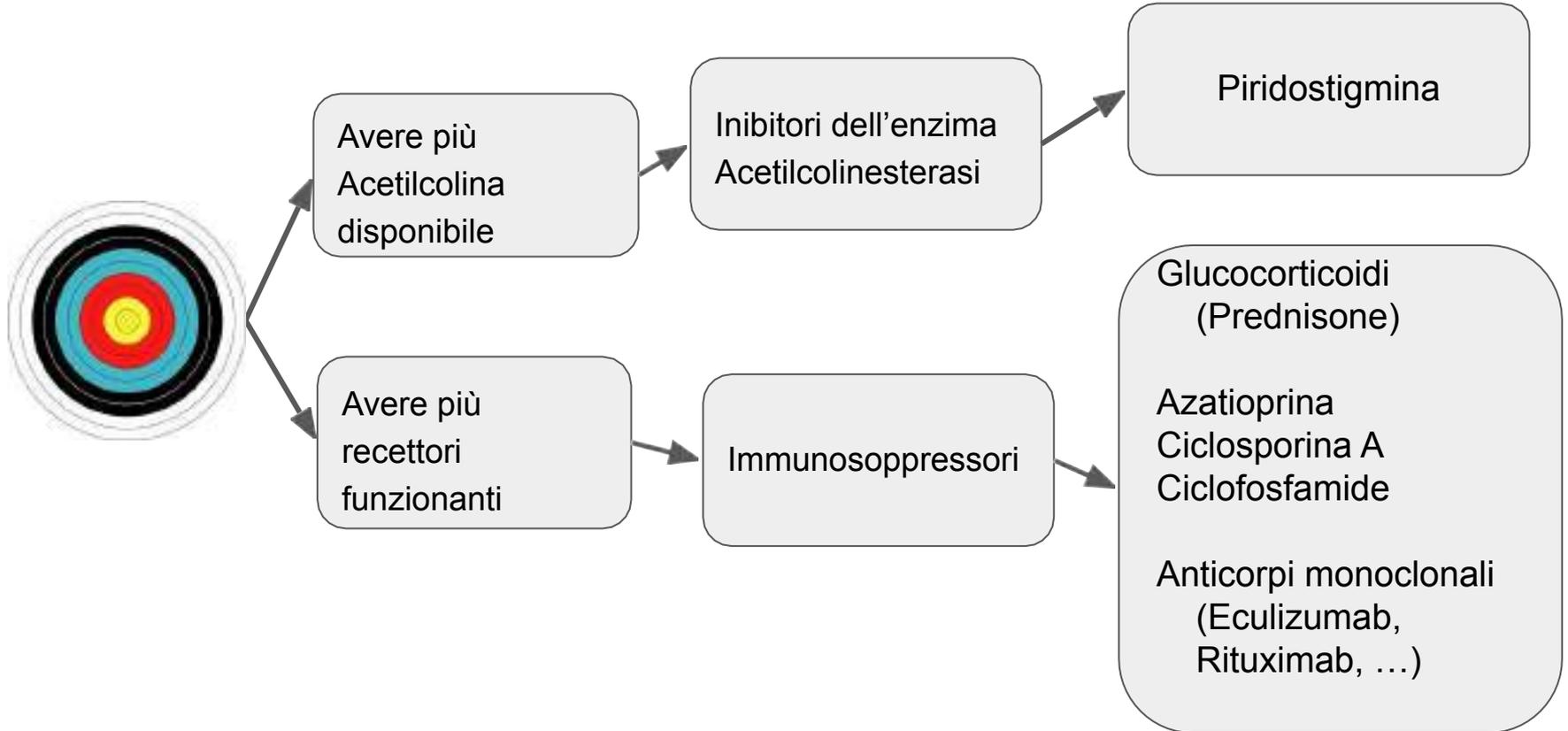


Neuromuscular junction in myasthenia gravis



AChR, MuSK, LRP4, ...

Obiettivi della terapia



Attenzione a ...

Antibiotici aminoglicosidici (gentamicina, streptomina, neomicina, tobramicina)	Bloccano il rilascio pre-sinaptico di Acetilcolina (con effetto simile al magnesio)
Antibiotici macrolidi (eritromicina, azitromicina)	Bloccano la trasmissione neuromuscolare a livello pre-sinaptico
Allopurinolo (utilizzato per diminuire l'acido urico)	Non associare ad Azatioprina (blocca la Xantina-ossidasi che serve a degradare la Azatioprina)
Magnesio	Blocca il rilascio pre-sinaptico di Acetilcolina
Statine (sinvastatina, atorvastatina, lovastatina)	Non associare a Ciclosporina A (si ha un accumulo plasmatico di statina)

Grazie

L'APPROCCIO DELLO PSICOLOGO NELLA PRESA IN CARICO DEL PAZIENTE MIASTENICO

MIASTENIA
GRAVIS



LA CONSAPEVOLEZZA
È UN ALTRO
TIPO DI FORZA

dott. Alberto Raggi

BOMBARDI
RETTIFICHE

atm ASSOCIAZIONE ITALIANA MIASTENIA
E MALATTIE IMMUNODEGENERATIVE
AMICI DEL BESTA ODV



MIASTENIA GRAVIS



LA CONSAPEVOLEZZA
È UN ALTRO
TIPO DI FORZA

Q&A
fai la tua
domanda

 **BOMBARDI**
RETTIFICHE

licenziatario e promotor di

 **aifm**

ASSOCIAZIONE ITALIANA
PER LE MALATTIE NEUROLOGICHE
E MUSCOLARI DEGENERATIVE
AICM DEL 30/09/2014



***“Se non puoi volare, corri,
se non puoi correre, cammina,
se non riesci a camminare,
allora striscia, ma qualunque cosa
tu faccia, devi andare avanti”***

Martin Luther King



Grazie a tutti

