

# Miastenia

Conversione in formato pdf realizzata dal [Dott. Luigi Vicari](#)

*Giovanni Antonini, Elisabetta Bucci e Vanessa Ceschin*

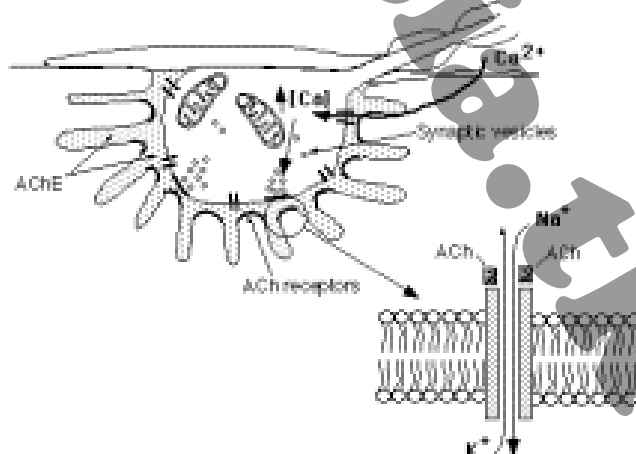
La miastenia gravis (MG) rappresenta, insieme alla sindrome di Lambert Eaton e alla miastenia congenita, una delle malattie della giunzione neuromuscolare. Il termine “gravis” è sostanzialmente da considerare anacronistico, tenuto conto che, grazie alle acquisizioni relative ai meccanismi fisiopatogenetici nella malattia e agli avanzamenti in campo terapeutico, la MG costituisce oggi una delle malattie neurologiche meglio curabili.

Anche se i primi casi della malattia descritti in letteratura risalgono probabilmente al XVII secolo, la MG ha acquisito una sua identità nosologica alla fine del 1800, ad opera di Willhelm Erb, Samuel Goldflam e in particolare di Friedrich Jolly. Quest’ultimo in particolare conìò il termine di Miastenia Gravis Pseudoparalitica. L’era del trattamento della malattia inizia negli anni 30, ad opera di Mary Walker, che introdusse per prima l’uso degli anticolinesterasici, dopo aver notato che la malattia produceva un quadro clinico simile a quello dell’avvelenamento da curaro. Nello stesso periodo venne messa in evidenza l’associazione della MG con il timoma e fu Blalock il primo proporre la timectomia nel trattamento della malattia.

Il grande avanzamento nel campo della fisiopatogenesi della malattia avvenne dopo gli anni 60 quando John Simpson propose l’etiologia autoimmune della malattia, ipotesi confermata da Patrick e Lindstrom che nel 1973 riuscirono a riprodurre il modello animale della malattia inoculando nel topo recettori per l’acetilcolina purificati, estratti dall’organo elettrico di pesce. Da questa acquisizione si apre l’era del trattamento immunosoppressivo della MG, che ha completamente modificato la prognosi di quest malattia, la cui mortalità è scesa dal 30% degli anni 40, a quella attuale inferiore al 3%.

La MG è una malattia relativamente rara. La sua prevalenza è stimata di 50-120 casi per milione e la sua incidenza di 1/300.000. Rispetto alla distribuzione per sesso e per età, ha una tipica distribuzione bimodale, con un primo picco in cui l’età di esordio è fra i 20-30 anni e con una prevalenza per il sesso femminile ed un secondo picco fra 60-70 anni con prevalenza per il sesso maschile.

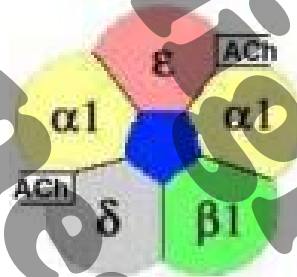
## Premesse Anatomico-Fisiologiche



La MG è una malattia autoimmune della giunzione neuromuscolare, provocata da un anticorpo che agisce sul recettore per l'acetilcolina.

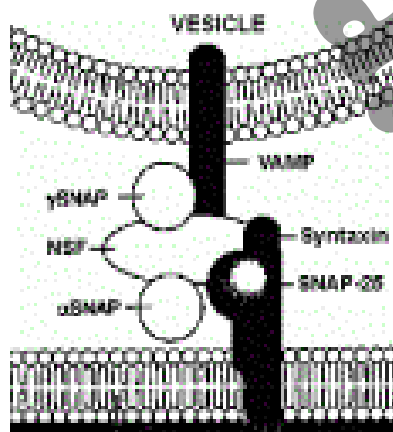
La giunzione neuromuscolare è una struttura anatomicamente complessa, a livello della quale il terminale nervoso motorio prende contatto con la fibra muscolare. Si distinguono tre porzioni: 1)presinaptica, 2)intersinaptica, 3)postsinaptica. A livello della porzione presinaptica sono presenti vescicole di dimensioni variabili contenenti acetilcolina (ACh). Ogni vescicola contiene circa 10.000 molecole di ACh, che nel loro insieme costituiscono un "quantum". A livello della membrana presinaptica sono presenti dei canali ionici voltaggio-dipendenti per il  $Ca^{++}$  (VGCaC), i quali svolgono una funzione sostanziale nella trasmissione neuromuscolare.

Lo spazio intersinaptico contiene un materiale elettrondenso costituito da una membrana basale che avvolge la membrana pre e post sinaptica e a livello della quale sono agganciate molecole di acetilcolinesterasi, l'enzima che idrolizza l'acetilcolina. La membrana postsinaptica ha una struttura complessa, caratterizzata da numerose invaginazioni, che consentono di avere la disponibilità di un'ampia superficie di membrana in uno spazio ridotto. A livello delle pliche della membrana postsinaptica sono situati i recettori per l'ACh (AChR). Questi sono delle strutture complesse costituite da 5 subunità proteiche ( $\alpha 1\beta 1\epsilon\delta$  nell'adulto, o  $\alpha 1\beta 1\gamma\delta$  nel feto), le quali delimitano il canale ionico per sodio e potassio. L'AChR è dotato di due siti di attacco per l'ACh, situati fra le unità  $\alpha$  e  $\beta$ .



La liberazione di un quantum di ACh determina una variazione subliminale del potenziale di membrana postsinaptica, che non raggiunge il valore soglia per generare un potenziale d'azione e prende il nome di micropotenziale eccitatorio di placca (MEPP).

La propagazione di un potenziale d'azione a livello della membrana presinaptica determina l'apertura dei VGCaC con un massiccio ingresso di  $Ca^{++}$  nel terminale presinaptico. Ciò consente il legame, da parte di una proteina di agganciamento (SNAPs), di proteine vescicolari (sinaptobrevina), con proteine membranarie (syntaxina), consentendo la fusione delle vescicole presinaptiche con la membrana presinaptica e quindi l'esocitosi dell'ACh.



Circa 200 quanta di Ach vengono riversati nello spazio intersinaptico, provocando una massiccia attivazione recettoriale che determina l'apertura del canale ionico con spostamento del sodio e del potassio attraverso la membrana e la generazione di un potenziale eccitatorio di placca (EPP), prodotto dalla sommazione dei singoli MEPP generati da ciascun quantum. Raggiunto il valore soglia di eccitamento si genera un potenziale d'azione che si propaga sul sarcolemma determinando i processi fisiologici che provocano la contrazione della fibrocellula muscolare. L'Ach liberata nello spazio intersinaptico è idrolizzata dall'acetilcolinesterasi, permettendo quindi al recettore di tornare alla sua posizione di riposo e quindi consentendo un ulteriore evento elettrochimico.

La quantità di Ach normalmente riversata nello spazio intersinaptico e la quantità di recettori presenti a livello della membrana post-sinaptica sono normalmente eccedenti rispetto a quanto occorre per raggiungere il valore soglia necessario all'eccitamento della membrana post-sinaptica. Questo eccesso costituisce il cosiddetto fattore di sicurezza di placca.

### **Fisiopatogenesi**

Dati clinici, sperimentali e di laboratorio confermano che la MG è una malattia autoimmune dovuta ad anticorpi che agiscono sul recettore per l'acetilcolina (AchRab).

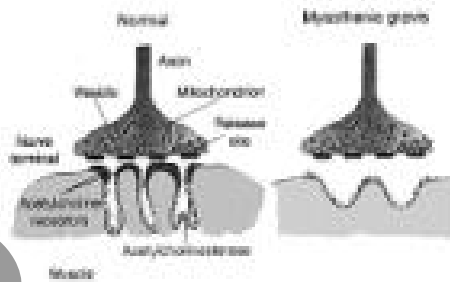
I dati clinici sono rappresentati dall'esistenza della miastenia neonatale (forma clinica autolimitantesi, che compare in alcuni neonati da di madri miasteniche e regredisce spontaneamente nell'arco di un mese circa) e dall'effetto terapeutico della plasmaferesi. I dati di laboratorio derivano dal modello animale della malattia, (ottenuto da Lindstrom immunizzando il topo con recettori per l'acetilcolina purificati, ottenuti dall'organo elettrico di torpedo) che è caratterizzato da una risposta decrementale alla stimolazione ripetitiva e una risposta terapeutica agli anticolinesterasici. Inoltre Toika ha potuto indurre la miastenia nell'animale attraverso l'inoculazione di anticorpi antirecettore Ach purificati da sangue umano di pazienti miastenici.

Infine il dato di laboratorio è rappresentato dalla significativa frequenza (80%) di anti-AchR-ab nella MG.

Si ritiene che l'azione degli anti-AchR-ab sui recettori avvenga con meccanismi differenti. L'effetto di blocco funzionale dell'AchR, che avrebbe un ruolo predominante nella patogenesi dell'artrogriposi di neonati di madri miasteniche, sarebbe ininfluente nel caso della MG. Sarebbero predominanti invece due meccanismi d'azione: 1) accelerazione del turn-over fisiologico degli AchR ed attivazione della cascata del complemento con attivazione finale del complesso membranolitico di attacco (MAC), il quale provocherebbe la lisi della membrana postsinaptica.



Gli studi ultrastrutturali dimostrano effettivamente una grossolana semplificazione della struttura della membrana postsinaptica, che perde la sua struttura placata e si riduce in superficie. L'effetto finale è comunque una drastica riduzione della quantità di AchR disponibili e conseguentemente, sul piano funzionale, una riduzione del fattore di sicurezza di placca.



Tale riduzione determina la formazione di EPP che non raggiungono il valore soglia e quindi provoca il fallimento della depolarizzazione di una percentuale di fibre muscolari, con conseguente debolezza muscolare. Inoltre, con il persistere della contrazione muscolare, si verifica una fisiologica deplezione dell'acetilcolina presinaptica, asintomatica in condizioni di normalità, per la presenza del fattore di sicurezza. Nella MG, la fatica muscolare, determina il fallimento della depolarizzazione di un numero crescente di fibre, con comparsa quindi della paralisi del muscolo durante la fatica, sintomo caratteristico di questa malattia.

### Sintomatologia

I sintomi della malattia sono quindi caratterizzati dalla paralisi muscolare, tipicamente ad andamento fluttuante, spesso con variazioni temporali importanti (anche giornaliere), in rapporto alla fatica, con netto peggioramento durante lo sforzo e miglioramento con il riposo. Tale deficit di forza migliora con l'assunzione di farmaci anticolinesterasici, come i derivati della prostigmina. Questi infatti, inibendo l'azione dell'AChE, bloccano l'idrolisi dell'ACh e ne prolungano la permanenza a livello dello spazio intersinaptico, aumentando le probabilità di interazione con il recettore e quindi facendo fronte alla riduzione del fattore di sicurezza di placca.

I sintomi descritti possono interessare tutti i mm. scheletrici, ma quelli più costantemente utilizzati sono più coinvolti. L'interessamento dei muscoli orbitari determina la ptosi palpebrale e l'oftalmoplegia. L'oftalmoplegia interessa distretti muscolari nel modo più vario, con frequenti modificazioni. Il paziente lamenta diplopia e l'esame clinico mette in evidenza uno strabismo. Entrambi si accentuano costringendo il paziente ad effettuare movimenti oculari estremi. Così anche la ptosi si accentua (o compare) quando il paziente si impegna per alcuni secondi a guardare verso l'alto. E' estremamente frequente la debolezza dei mm. mimici (gli orbicolari delle palpebre in particolare, anche se spesso il paziente avverte una sensazione di "strano impaccio" a livello delle labbra). L'interessamento dei mm. faringo-laringei determina rigurgito dei liquidi dal naso e voce nasale, più marcata dopo aver parlato lungo. L'interessamento dei mm. masticatori provoca problemi durante la masticazione di cibi solidi. I disturbi della masticazione e della deglutizione possono essere così importanti da richiedere l'ausilio di un sondino naso-gastrico per l'alimentazione e l'assunzione delle terapie. Frequente è la debolezza dei mm. flessori del collo. Nelle forme generalizzate i sintomi coinvolgono in forma più o meno grave i mm. cingolari con difficoltà a tenere le braccia sollevate, anche per poco tempo, a sostenere pesi, a salire le scale, cadute a terra durante la deambulazione. L'interessamento dei mm. respiratori è la complicanza più temibile, in quanto comporta un'insufficienza ventilatoria per la quale c'è l'assoluta indicazione alla ventilazione assistita. La incapacità di effettuare colpi di tosse validi deve allarmare il medico per il rischio di disturbi respiratori.

Tradizionalmente la miastenia gravis viene classificata clinicamente in accordo con la classificazione proposta da Ossermann e Jenkins che distingue 5 forme cliniche (tab.). Tuttavia tale classificazione si rivela di scarsa utilità clinica, e questo appare tanto più evidente se prendiamo in considerazione la storia naturale della malattia.

## Storia naturale

Il 50% dei casi di MG esordiscono con sintomi oculari. Di questi il 40% circa rimane confinato ai mm.oculari, mentre il 35% si generalizza, il 15% sviluppa sintomi bulbari, il 10% sviluppa sintomi che restano limitati agli arti.

Le remissioni spontanee, più frequenti nei bambini, si verificano nel 10-20% circa dei casi nei primi 10 anni e il 18% presenta miglioramenti spontanei dei sintomi.

La mortalità è andata decrescendo in maniera progressiva, dal 31% nel periodo dal 1940 al 1957, fino all'attuale 5%. Si calcola una mortalità del 25% nelle forme non trattate. La fascia d'età a mortalità più alta è tra i 40 e i 50 anni.

## Diagnosi

La diagnosi di MG si basa su criteri clinici, neurofisiologici, farmacologici e di laboratorio.

La diagnosi clinica consiste essenzialmente nel rilevare la presenza di debolezza muscolare, che si aggrava con l'esercizio fisico e migliora con il riposo.

La diagnosi neurofisiologica si avvale di due test. Il test di Desmedt (o di stimolazione ripetitiva) consiste nel valutare le variazioni di ampiezza del potenziale muscolare composto registrato da un muscolo durante la stimolazione ripetitiva a bassa frequenza (2-3 Hz) del nervo. L'EMG di fibre singole permette di valutare il Jitter, che è la fisiologica oscillazione temporale che esiste nella dpolarizzazione di due fibre muscolari facenti parte della stessa unità motoria. Nella MG si osserva un incremento del jitter e la presenza di blocchi. Quest'ultimo test ha una sensibilità elevata (98%) rispetto al test di Desmedt (70%), ma ha una specificità più bassa, per cui è più alto il rischio di false positività.

Il test farmacologico consiste nel somministrare un anticolinesterasico e valutare la modificazione dei segni neurologici. In genere viene utilizzato il cloruro di edrofonio (Tensilon), per la sua potenza, rapidità di azione e breve durata.

Il test di laboratorio è rappresentato dal dosaggio degli Anti-AchR-ab. Si tratta di un test di elevata specificità (99%), ma di sensibilità relativamente bassa (80%), dovuta all'esistenza di forme di MG sieronegative.

## La MG sieronegativa

L'esistenza di forme sieronegative di MG è un'acquisizione derivata dalla messa a punto della metodica di dosaggio degli anti-AchR-ab.

La sieroconversione di forme sieronegative in sieropositive ha una rara frequenza, per cui la forma sieronegativa della MG costituisce un'entità nosologica a se stante. Ha una prevalenza media nelle diverse casistiche che oscilla intorno al 20% dei casi di MG senza timoma, con un'analogia frequenza nei due sessi. L'età media di esordio è intorno ai 40 anni. Dal punto di vista clinico predominano forme oculari (20-50%), ma si può manifestare anche in forma generalizzata (5-25%). Anche la forma sieronegativa è immunomediata, come dimostrato dalla risposta alla plasmaferesi e ai trattamenti immunosoppressivi, e una elevata percentuale di pazienti presenta una positività per un anticorpo diretto contro il complesso MUSK, una proteina stabilizzante del recettore.

## **MG e timo**

Uno dei problemi nella immunopatogenesi della MG è il ruolo svolto dal timo. Che esista una relazione tra patologia timica e MG è un fatto acquisito da una serie di osservazioni cliniche ed epidemiologiche. La prima timectomia praticata in un paziente miastenico portatore di timoma determinò un miglioramento della sintomatologia, e, anche se allo stato attuale non esiste un trial clinico controllato dell'efficacia della timectomia nella MG, è nozione comune che essa ha un effetto terapeutico sulla malattia. I dati epidemiologici sono i seguenti: nel 10-15% di pazienti con MG è presente un tumore timico, nel 60-80% è presente un'iperplasia follicolare del timo (soprattutto nei pazienti di età inferiore ai 50 anni), mentre nel 20% è presente un'involuzione timica (prevalente in pazienti di età superiore ai 50 anni).

Anche se non ci sono elementi di certezza sul ruolo che il timo svolge nella immunopatogenesi della malattia, l'osservazione che lo stroma del timo di topo giovane contiene cellule progenitrici mioidi che esprimono abbondanti AChR e che una frazione proteica del timo cross-reagisce con AChR isolato da organo elettrico di pesce, ha portato a formulare l'ipotesi timica sulla immunopatogenesi della miastenia. Secondo tale ipotesi, cellule mioidi timiche possono attivare T-cells autoreattive miastenogene. Un fattore ignoto (infiammazione?) determinerebbe una reazione cellulare contro le cellule mioidi. Cellule timiche interdigitate, a potenzialità macrofagica fagocitano i frammenti di cellule mioidi e presentano frammenti peptidici del recettore alle T-cells, su un MHC di classe II, le quali a loro volta attivano B cells nella produzione di anticorpi IgG diretti contro l'AchR.

## **Classificazione clinica della MG**

La moderna classificazione clinica della MG si basa sui dati epidemiologici, sulle caratteristiche delle alterazioni timiche e dei dati bioumorali. Tale classificazione costituisce un importante presupposto anche per l'impostazione dell'approccio terapeutico alla malattia.

Si distinguono le seguenti forme:

- 1)MG associata a Timoma: ha un picco di frequenza intorno ai 50 anni, e si associa a positività degli antiChRab, insieme a positività di anticorpi anti-titina e anti-rianodina.
- 2)MG sieropositiva senza timoma ad esordio prima dei 50 anni: ha un'elevata frequenza di iperplasia timica, e maggiore frequenza nelle femmine.
- 3)MG sieropositiva ad esordio dopo i 50 anni: mostra un'elevata frequenza di involuzione timica, e maggiore frequenza nei maschi.
- 4)MG sieronegativa: in genere non si associa a patologia timica, ha un picco di frequenza intorno ai 40 anni e uguale frequenza fra i sessi.

## **Terapia (J. Newsom-Davis)**

### **Trattamento iniziale**

La maggior parte dei pazienti rispondono bene alla terapia con anticolinesterasici. Tra questi, quello più usato è la piridostigmina. Una dose iniziale di 30 mg può essere somministrata quattro o cinque volte al giorno, aumentando fino a 60 o 90 mg se necessario. La neostigmina (15 mg) può essere un'alternativa alla piridostigmina, ma la sua azione è più breve e non offre nessun vantaggio rispetto alla piridostigmina. Questi farmaci utilizzati a dosaggi elevati possono causare

frequentemente sintomi muscarinici che possono essere controllati parzialmente con propantelina, 15 mg due o tre volte al giorno. Un trattamento prolungato con dosi elevate di anticolinesterasici può determinare un'intossicazione della placca con down-regulation dei recettori per l'Ach e un difetto della trasmissione neuromuscolare con aspetti clinici simili a quelli della miastenia. Questa è un'eventualità che occorre più frequentemente in pazienti con forme generalizzate, con scarso equilibrio neuromuscolare e spesso anche con insufficienza ventilatoria. In questo caso, se il paziente è in ventilazione assistita, il trattamento comporta la sospensione del farmaco per 72 ore e il successivo ripristino della terapia a dosi più basse.

I pazienti che restano ancora sintomatici nonostante una terapia con anticolinesterasici, o quei pazienti che hanno un timoma, necessitano di una terapia aggiuntiva, come verrà descritto più avanti per i diversi gruppi di pazienti.

### **Timoma**

La presenza di un timoma, documentata dagli esami radiologici, rappresenta una indicazione alla timestomia a causa del rischio di una infiltrazione locale o di metastasi a livello della cavità pleurica. Tuttavia, la timestomia, non sempre si associa con un miglioramento dei sintomi miastenici, e molti di questi pazienti necessitano di una terapia con farmaci immunosoppressori (vedi avanti). I tumori invasivi che non possono essere rimossi completamente richiedono una radioterapia locale e/o una chemioterapia (Hejna et al., 1999). La tecnica della timestomia deve consentire un'asportazione radicale del timo. Molti chirurghi utilizzano la via transternale, ma in uno o due centri viene utilizzata la via endoscopica video-guidata (Mantegazza et al., 1998).

I pazienti che non sono in grado di essere sottoposti all'intervento a causa della sintomatologia miastenica necessitano di una terapia immunosoppressiva iniziale. In alcuni pazienti, la plasmaferesi o la terapia con immunoglobuline endovena (vedi avanti) può essere sufficiente come preparazione all'intervento, ma in altri è consigliabile raggiungere un buon controllo della malattia attraverso una terapia immunosoppressiva prima di procedere all'intervento.

### **MG sieropositiva, generalizzata ad esordio prima dei 50 anni.**

I pazienti appartenenti a questo gruppo, sono quelli che traggono maggior beneficio dalla timestomia. Non sono stati ancora effettuati studi prospettici randomizzati sull'efficacia della timestomia in nella MG sieropositiva non associata a timoma, ma i risultati raccolti da un numero di studi retrospettivi su adulti sottoposti a timestomia, indicano che ci si può attendere una remissione in circa il 25% dei pazienti, un miglioramento nel 50% ed una stabilità del quadro clinico nella restante parte. Non vi è alcuna dimostrazione del fatto che la timestomia provochi un peggioramento della miastenia o che abbia un effetto deleterio sul sistema immunitario. La maggior parte dei miglioramenti avvengono nel primo anno, ed è completo entro la fine del terzo anno. Ci sono delle buone ragioni teoriche per ritenere che è meglio effettuare la timestomia precocemente. L'indicazione alla timestomia in questi pazienti viene posta indipendentemente dal risultato degli esami radiologici del mediastino. La TC del torace infatti, che mostra un buon potere predittivo positivo per il timoma, non dà indicazioni utili nell'iperplasia timica.

Spesso ci sono difficoltà nel decidere se sottoporre i bambini con una miastenia sieropositiva a timestomia, ed i dati a disposizione sono pochissimi. Tuttavia, almeno nei bambini più grandi (9 anni), l'outcome è simile a quello dei giovani adulti (Seybold, 1998).

Come per i pazienti con timoma, i pazienti candidati all'intervento, dovrebbero essere sottoposti inizialmente ad una immunoterapia a breve termine con plasmateresi o immunoglobuline endovena (vedi di seguito).

### **Forma sieropositiva, generalizzata ad esordio dopo i 50 anni.**

Il timo in questi pazienti è spesso atrofico, in accordo con l'età (Aarli, 1999), e le cellule timiche in coltura producono pochissimi se non addirittura nessun anticorpo anti-AchR. Inoltre, spesso i pazienti rispondono bene alla terapia immunosoppressiva. Pertanto la timectomia non è indicata in questi pazienti, anche se il limite di età tende sempre più a spostarsi verso i 60 anni.

### **Forma sieronegativa, generalizzata**

Il timo di questi pazienti non sembra differire in maniera significativa da un timo normale (Verma e oger, 1992), e le cellule timiche in coltura non producono anticorpi anti-AchR. Sebbene ci siano opinioni diverse riguardo il beneficio della timectomia in questo gruppo di pazienti, non ci sono basi sufficienti per raccomandare la timectomia in questi pazienti.  
Forma oculare, sieropositiva o sieronegativa

La miastenia oculare, non ben controllata dalla terapia con anticolinesterasici, di solito ha una buona risposta al trattamento orale con corticosteroidi (Evoli et al., 1988). La timectomia non è appropriata in questo gruppo, particolarmente nelle forme sieronegative, ed è raccomandata da pochi neurologi (Lanska, 1990).

Il prednisone può essere prescritto a giorni alterni (per ridurre il rischio di una recidiva indotta dagli steroidi), con una dose iniziale di 5 mg da prendere subito dopo la prima colazione. La dose viene poi aumentata progressivamente, ad esempio di 5 mg ogni settimana, fino alla remissione dei sintomi o fino a che non venga raggiunta una dose iniziale di mantenimento di 1 mg/kg. È opportuno effettuare progressivamente l'incremento delle dosi per evitare il possibile peggioramento dei sintomi miastenici che si osserva talora all'inizio della terapia steroidea. La dose terapeutica dovrebbe essere mantenuta costante fino a che i sintomi non sono pienamente controllati per 2-3 mesi, poi si può iniziare a ridurre progressivamente (5 mg ogni mese). Lo scopo è di stabilire la dose minima necessaria. Quindi, quando i sintomi ricompaiono durante la riduzione della dose, la dose dovrebbe essere riaumentata per ristabilire il controllo dei sintomi. È raro riuscire a ridurre il prednisone fino a sospenderlo completamente, senza avere una ricomparsa dei sintomi. La quantità di prednisone da ridurre deve essere molto piccola e deve essere ridotta molto lentamente, anche quando la dose raggiunta è molto bassa, per esempio 1 mg al mese al dosaggio di 10 mg o inferiore.

Gli effetti collaterali dei corticosteroidi sono ben conosciuti e talvolta richiedono una modificazione della terapia. L'uso di bifosfonati, soprattutto nelle donne in postmenopausa, e la disponibilità di esami diagnostici per la valutazione della densità ossea, ha ridotto l'incidenza di osteoporosi indotta da steroidi. I cambiamenti di umore, specialmente la depressione, talvolta richiedono una modificazione della terapia. In alcuni pazienti, può essere presa in considerazione l'azatioprina, che comunque ha una lunga latenza d'azione (vedi di seguito). Né il diabete insulino-dipendente né quello non insulino-dipendente, rappresentano delle controindicazioni alla terapia con corticosteroidi in pazienti con sintomi oculari importanti.



I pazienti devono essere informati fin dall'inizio della terapia che la risposta iniziale al trattamento potrà avere delle oscillazioni quotidiane e che potranno essere necessarie diverse settimane prima di avere una buona risposta alla terapia.

### **Forme generalizzate, sieropositive o sieronegative, che richiedono una terapia immunosoppressiva**

La terapia immunosoppressiva di solito è indicata per i pazienti sintomatici che, pur ricevendo una adeguata terapia con anticolinesterasici, non hanno risposto adeguatamente alla timectomia, o per quei pazienti nei quali la timectomia non è indicata.

Molti studi retrospettivi hanno dimostrato l'efficacia della terapia con corticosteroidi. Tuttavia, il trattamento iniziale può associarsi ad un peggioramento improvviso e talvolta pericoloso, che probabilmente giustifica il fatto che questo trattamento sia stato introdotto con ritardo nella terapia per la miastenia. Un recente studio, randomizzato in doppio cieco, ha messo a confronto una singola dose di metilprednisolone endovena con il placebo ed ha mostrato un aumento significativo della forza nel gruppo che riceveva il preparato attivo, con una durata media di 8 settimane (Lindberg et al., 1998). Non sono stati riferiti significativi effetti collaterali. Tuttavia, non è stata stabilita l'utilità di questo tipo di trattamento rispetto alla somministrazione regolare per via orale.

Il prednisone può essere prescritto sia a giorni alterni che quotidianamente. La terapia a gg. alterni riduce il rischio di complicanze.

La dose viene aumentata di 5 mg a settimana, come per i pazienti con sintomi solo oculari (vedi sopra) iniziando da una dose di 5 mg a giorni alterni, fino a che non viene raggiunta la remissione dei sintomi o fino a raggiungere una dose di 1-1.5 mg/kg (fino a un massimo di 100 mg a gg. alterni). I pazienti con un quadro clinico più severo, specialmente quelli con sintomi bulbari o con un interessamento dei muscoli respiratori, dovrebbero essere trattati in ambiente ospedaliero. In questo caso, la dose può essere aumentata più velocemente, per esempio di 10 mg ad ogni dose, così da raggiungere la dose iniziale di mantenimento di 100 mg entro 3 settimane. Nei pazienti con un severo interessamento dei muscoli respiratori che ricevono una ventilazione assistita, il prednisone può essere iniziato a dose piena (per esempio 100 mg). La plasmaferesi o le immunoglobuline possono essere utilizzate, se necessario, per controllare i sintomi durante l'induzione con steroidi.

L'azatioprina è stata utilizzata nel trattamento della MG per più di 20 anni, ma solo recentemente è stata oggetto di studi randomizzati. I primi studi ne hanno dimostrato l'efficacia, ma hanno anche dimostrato che la sua azione è molto lenta, e nei pazienti in fase acuta questo può essere un serio problema. I pazienti che ricevono l'azatioprina devono eseguire un controllo della conta leucocitaria e degli enzimi epatici ogni settimana per 2 mesi circa, e successivamente tre volte al mese. Una mielodepressione così severa da richiedere la sospensione della terapia è estremamente rara. Circa il 10-15% dei pazienti hanno una reazione allergica acuta, che si manifesta con sintomi gastrointestinali. Il linfoma a cellule B è un raro effetto indesiderato, ed è una conseguenza dell'azione immunosoppressiva del farmaco, che aumenta inoltre il rischio di infezioni.

Il prednisone in associazione con l'azatioprina (2.5 mg/kg) è, al momento, il trattamento di scelta nei pazienti miastenici con una malattia moderata o severa. La dose di prednisone necessaria a mantenere la remissione dei sintomi è stata valutata in uno studio randomizzato in doppio-cieco, nel quale è stato confrontato il prednisone in associazione con l'azatioprina e il prednisone con il placebo (Palace et al., 1998). La terapia combinata si associava ad un numero più basso di fallimenti terapeutici, a remissioni più lunghe ed a una dose di prednisone significativamente più

bassa a tre anni. In effetti, oltre il 60% dei pazienti appartenenti al gruppo della terapia combinata non necessitavano del prednisone per più di tre anni, e la remissione dei sintomi veniva raggiunta con la sola azatioprina. Tuttavia, lo studio mostrava anche che l'azione dell'azatioprina diventava evidente solamente dopo 15 mesi dall'inizio del trattamento. La terapia combinata era inoltre in piccola parte meglio tollerata rispetto alla terapia con solo prednisone.

Per i pazienti che non tollerano l'azatioprina le alternative sono rappresentate dalla ciclosporina orale (2-5 mg/kg/die) o dal metotrexate (10-15 mg a settimana).

### **Le crisi miasteniche o colinergiche**

In entrambe le situazioni è essenziale il controllo delle vie aeree, la ventilazione assistita e l'inserimento di un sondino nasogastrico. Inizialmente, nei pazienti con crisi miastenica non in trattamento, la terapia con anticolinesterasici può dare un rapido miglioramento. Nei pazienti che già stanno ricevendo una terapia con anticolinesterasici, un ulteriore aumento del dosaggio dovrebbe essere evitato a causa del rischio di indurre crisi colinergiche. Nei pazienti con crisi colinergiche, la terapia con anticolinesterasici dovrebbe essere sospesa.

La plasmaferesi o le immunoglobuline endovena possono essere utilizzate per avere un controllo a breve termine dei sintomi miastenici. La plasmaferesi dovrebbe essere eseguita giornalmente per 5 giorni. Un volume equivalente al volume plasmatico viene rimosso ad ogni seduta e sostituito con una combinazione di albumina, plasma expander e destrosio. Le immunoglobuline endovena (0.4 gr/kg) vengono somministrate di solito per 5 giorni. Recentemente uno studio randomizzato, che confrontava i due trattamenti, misurando il miglioramento al 15° giorno dall'inizio della terapia, non ha mostrato nessuna differenza significativa tra 3 giorni di plasmaferesi e 3 o 5 giorni di immunoglobuline endovena (Gajdos et al., 1997). Tuttavia, alcuni pazienti che non hanno risposto alla plasmaferesi, possono avere una risposta positiva a questo trattamento dopo una somministrazione di immunoglobuline endovena. Questi trattamenti "passivi" non dovrebbero essere utilizzati da soli nella terapia a lungo termine della MG; è necessario associare sempre una adeguata terapia immunosoppressiva.

### **Gravidanza e miastenia neonatale**

Il decorso della MG durante la gravidanza è variabile (Batocchi et al., 1999). Circa il 20% delle pazienti non trattate peggiorano. In quelle che ricevono una terapia, circa il 40% restano immutate, un altro 40% migliora ed il restante 20% peggiora. C'è inoltre un 30% di rischio di peggioramento nei mesi successivi al parto.

Le donne nelle quali la MG richiede un trattamento con farmaci immunosoppressori, quali prednisolone e azatioprina, non dovrebbero essere scoraggiate dall'aver una gravidanza nel caso lo desiderino, o incoraggiate a sospendere il loro trattamento.

Non c'è alcuna evidenza convincente che l'azatioprina sia dannosa durante la gravidanza e molti bambini sani sono stati concepiti e sono nati mentre le loro madri stavano ricevendo questa terapia. (d'altro canto però si sa che alcuni farmaci immunosoppressivi sono teratogeni, come ad esempio il metotrexate e la ciclofosfamida). La sospensione della terapia, potrebbe essere un rischio sia per la madre che per il figlio, poiché aumenterebbe il rischio di miastenia neonatale e di artrogriposi multipla congenita. Una paziente con MG seguita da Newsom-Davis, che aveva perso numerosi bambini come conseguenza dell'artrogriposi (Barnes et al., 1995), era stata successivamente trattata con timectomia, prednisolone e azatioprina. Mentre stava ancora ricevendo i farmaci immunosoppressivi, ha concepito e dato alla luce un bambino sano.