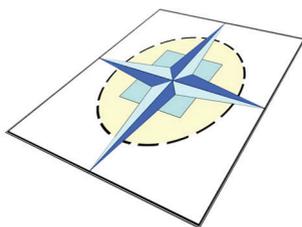




Guida pratica per la Miastenia



A CURA DI:
ASSOCIAZIONE MIASTENIA OdV

ANNO 2022

Segreteria organizzativa: Associazione Miastenia OdV
Segreteria scientifica: Dott. D. Marco Bonifati - Ospedale Ca' Foncello (TV)
Progetto grafico: Andrea Pagetta - Padova

**Per la riproduzione, anche parziale, del materiale
si prega di chiedere autorizzazione all'Associazione Miastenia**

DISTRIBUZIONE GRATUITA

CON IL CONTRIBUTO

La stampa e la distribuzione di questa piccola guida fa parte dei progetti realizzati grazie ai fondi pervenuti all'Associazione Miastenia OdV dall'erogazione annuale delle quote del 5x1000 IRPEF.

L'Associazione ringrazia vivamente **quanti** le hanno donato il proprio tempo, le hanno regalato un sorriso ed un grazie, l'hanno sostenuta con delle donazioni in denaro e destinatole la quota del proprio 5x1000 IRPEF.

GRAZIE!!!

INDICE

Prefazione.....	III
Introduzione	V
1. Conoscenze di base.....	1
2. Anticorpi anti-MuSK.....	7
3. Epidemiologia.....	9
4. Timo e timectomia.....	11
5. Clinica.....	15
6. Diagnosi.....	17
7. Terapia: concetti	19
8. Trattamento sintomatico	21
9. Immunosoppressione: corticosteroidi.....	25
10. Immunosoppressione: Azatioprina.....	31
11. Immunosoppressione: Ciclofosfamide	37
12. Immunosoppressione: Ciclosporina	41
13. Immunosoppressione: Cell Cept.....	47
14. Plasmaferesi.....	53
15. Immunoglobuline.....	55
16. Gravidanza e miastenia.....	57
Curiosità	61

PREFAZIONE

L'Associazione Miastenia è lieta di presentare questa piccola guida pratica realizzata da medici esperti nella Miastenia con un linguaggio facile ed immediato, sulla falsariga del materiale distribuito durante i corsi di Educazione Terapeutica tenutisi sino ad ora, e vuole rappresentare un utile strumento per il paziente affetto da Miastenia Gravis.

In questa guida trovano posto le schede relative alla Miastenia e alle strategie di cura divenendo una preziosa alleata per affrontare la malattia e per un miglior rapporto medico-paziente.

INTRODUZIONE

L'educazione terapeutica è un approccio gestionale alla malattia cronica che è stato già applicato ad altre patologie quali il diabete, alla terapia con anticoagulanti e ad altre malattie autoimmunitarie come il Lupus eritematoso sistemico. Implica un vero e proprio trasferimento di conoscenze dai curanti ai pazienti di modo che questi ultimi possano co-gestire la malattia insieme al medico. Un trasferimento organico di conoscenza è in grado di rendere più consapevole il paziente che così assumerà un atteggiamento attivo e di controllo sulla malattia e sui trattamenti a cui si dovrà sottoporre e instaurerà con il curante una proficua alleanza terapeutica.

Un paziente informato e consapevole sarà motivato a controllare gli effetti collaterali dei farmaci e ad effettuare regolarmente i controlli senza ricorrere in modo improprio alle risorse del sistema sanitario. L'informazione è inoltre in grado di allontanare molte paure che spesso compaiono di fronte all'ignoto se il paziente non sa cosa aspettarsi dalla malattia e dalle sue terapie.

L'educazione terapeutica si può pertanto applicare perfettamente a una malattia cronica e dalla terapia complessa come la Miastenia, malattia che può, tra le altre cose, avere un'ottima prognosi e consentire una buona qualità di vita se trattata per tempo e correttamente.

L'idea di realizzare dei corsi di educazione terapeutica nasce proprio dalle continue domande che i pazienti mi hanno rivolto in questi anni, domande che indicano un desiderio di conoscere e di sapere che spesso è difficile

esaudire completamente nei tempi ristretti dell'ambulatorio. Nella comunicazione ambulatoriale, del resto, non sempre è possibile verificare se il paziente ha compreso le informazioni ricevute e spesso, anche se sono state chiare e precise, usciti dall'ambulatorio, tali informazioni vengono dimenticate in quanto non metabolizzate e fatte proprie.

Il corso è stato pertanto strutturato in modo da riuscire, nell'arco di una giornata, non solo a dare ai partecipanti tutte le informazioni utile sulla malattia e sulle sue terapie, ma anche lasciando tempo sufficiente alla discussione e valutando infine l'apprendimento.

Dott. D. Marco Bonifati
Medico Primario Neurologo
U.O. di Neurologia, Ospedale Ca' Foncello - Treviso.

1 – Conoscenze di base

PATOGENESI, CLINICA E DIAGNOSI

La Miastenia Gravis (MG) è una malattia acquisita (non genetica) autoimmune, dovuta cioè alla produzione di anticorpi contro il nostro stesso organismo (autoanticorpi), che alterano la trasmissione degli impulsi dal nervo al muscolo e quindi la contrazione muscolare.

I comandi elettrici passano dal nervo al muscolo a livello di una regione specializzata chiamata sinapsi o giunzione neuromuscolare o placca motrice (**Figura 1**). Quando l'impulso elettrico arriva al termine del nervo stimola quest'ultimo a secernere una molecola chiamata acetilcolina che entra nello spazio sinaptico e si attacca a recettori presenti sulla porzione di muscolo che si trova di fronte al nervo. Il legame tra l'acetilcolina e il suo recettore

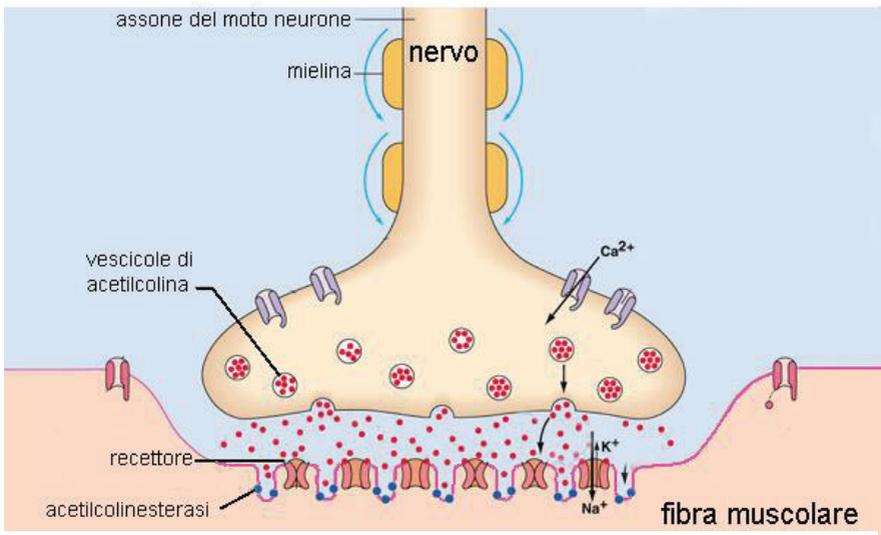


Figura 1: schematizzazione della giunzione neuromuscolare che permette di tradurre un impulso nervoso in una contrazione muscolare.

provoca la contrazione muscolare.

Successivamente, l'acetilcolina nello spazio sinaptico viene eliminata da un enzima chiamato acetilcolinesterasi in modo da rendere i recettori liberi per uno stimolo successivo.

Nella MG vi è produzione di autoanticorpi diretti contro il recettore dell'acetilcolina. Questi anticorpi, bloccando il recettore, di fatto impediscono al muscolo di contrarsi a seguito di un impulso nervoso, ecco quindi perché i sintomi principali sono la stanchezza e l'affaticabilità, specie dopo l'esercizio fisico.

Gli autoanticorpi possono causare danni e diminuire l'efficienza della trasmissione neuromuscolare attraverso diversi meccanismi, per i quali si rimanda a letture più specialistiche ma che possono essere riassunti così:

- aumentando la degradazione e il ricambio del recettore (quando un anticorpo lega contemporaneamente due recettori)
- bloccando funzionalmente il recettore attraverso il legame con la zona che lega l'acetilcolina
- portando un danno complemento-mediato: alcuni anticorpi possono attivare il *complemento* che crea dei buchi e distrugge la membrana muscolare (mentre normalmente ciò serve per distruggere batteri che siano stati coperti da anticorpi).

Da notare che se l'attacco anticorpale viene a cessare, la fibra muscolare può aumentare la produzione di nuovi recettori fino al completo recupero della struttura e della funzione della placca neuromuscolare. Un attacco anticorpale prolungato e non trattato può però portare, nel tempo, ad astenia permanente (miastenia/miopia).

PERCHÈ CI SONO PAZIENTI SENZA ANTICORPI?

(*Miastenia sieronegativa*)

Gli anticorpi anti-recettore dell'acetilcolina si trovano nell'80-90% dei pazienti.

E negli altri?

In questi casi è possibile che alcuni pazienti abbiano pochi anticorpi o che gli anticorpi non siano evidenziati dai test attualmente in uso nei laboratori per alcuni limiti della metodica stessa.

Questo vale soprattutto per le forme di miastenia che colpiscono solo i muscoli oculari (miastenia oculare) dove il 50% dei pazienti può risultare sieronegativo (cioè senza anticorpi).

Recentemente però, nel 40-50% dei pazienti che risultavano sieronegativi ma con una miastenia generalizzata, sono stati trovati anticorpi contro una proteina particolare, chiamata MuSK, che si trova vicino al recettore per l'acetilcolina e collabora con questo nel trasmettere il segnale dal recettore all'interno della cellula muscolare (vedi capitolo 2).

PERCHÉ LA MIASTENIA NON È LA STESSA IN TUTTI I PAZIENTI?

Il recettore dell'acetilcolina (recettore nicotinico chiamato AchR), presente sulla superficie delle cellule muscolari (all'apice delle pliche secondarie della membrana post-sinaptica), è una molecola complessa e piuttosto ingombrante formata da 5 subunità (precisamente: due dette α , una β , una δ e una ϵ). Il legame di due molecole di acetilcolina con le 2 subunità α modifica la forma del recettore permettendo l'apertura di un *canale*. Attraverso il canale passa il

sodio che con un processo piuttosto complesso che coinvolge anche il calcio, porta alla contrazione muscolare.

Gli anticorpi sono molecole più piccole del recettore e possono attaccarsi ad esso su diverse zone (siti antigenici) alcune delle quali sembrano essere preferenzialmente interessate. I possibili siti antigenici sono quindi numerosi e, in aggiunta, gli autoanticorpi sono diversi da paziente a paziente e ciò spiega la variabilità della malattia. In breve, ogni paziente ha un proprio bagaglio autoanticorpale (gruppo di autoanticorpi) e questi anticorpi possono essere molto diversi sia nella loro “abilità” di dare i sintomi della malattia che nella loro capacità di attivare i meccanismi patogenetici sopra descritti.

Quanto detto spiega inoltre perché il titolo anticorpale, cioè il numero di anticorpi misurati nel sangue, non è un indice diretto della gravità della malattia.

CLASSIFICAZIONE

In relazione all'età d'esordio, al sesso, alla clinica e all'evoluzione sono state proposte varie classificazioni. Vi è una forma ad esordio precoce (di solito giovani donne tra i 20-30 anni), una forma ad esordio tardivo (più frequente negli uomini dopo i 50 anni), forme con timoma o forme limitate alla muscolatura oculare.

Dal punto di vista della gravità clinica recentemente la MGFA (Myasthenia Gravis Foundation of America, fondazione americana per la miastenia gravis) ha modificato la vecchia classificazione di Osserman e Genkins e attualmente la miastenia si può dividere nelle seguenti classi:

I) astenia e debolezza limitata ai muscoli **oculari**. Vi può essere debolezza nella chiusura degli occhi ma tutti gli altri muscoli sono normali.

II) deficit di forza e stanchezza **lieve** in altri muscoli oltre a quelli oculari che possono essere colpiti oppure no

III) deficit di forza e stanchezza **moderata** in altri muscoli oltre a quelli oculari.

IV) deficit di forza e stanchezza **grave** in altri muscoli oltre a quelli oculari.

V) paziente intubato con o senza ventilazione meccanica.

Le classi II, III e IV possono essere divise a loro volta in:

a) se sono prevalentemente affetti i muscoli degli arti, del tronco con minimo coinvolgimento dei muscoli orofaringei;

b) se sono prevalentemente colpiti i muscoli orofaringei o respiratori.

L'uso del sondino naso-gastrico senza intubazione pone il paziente nella classe IVb.

LA MIASTENIA È UNA MALATTIA GENETICA?

La miastenia autoimmune non è una malattia genetica in senso classico e non si trasmette dai genitori ai figli. Esiste però di solito una generica predisposizione nella famiglia a malattie autoimmuni (tiroide, altro) soprattutto per le forme di miastenia ad esordio giovanile e di sesso femminile. Un gruppo numeroso di geni coinvolti nella risposta immunitaria sembra responsabile di tale associazione.

A volte i pazienti miastenici possono avere altre malattie autoimmuni in particolare a carico della ghiandola tiroide (nel 10 – 15% dei casi).

2 – Anticorpi anti-MuSK

È DIVERSA LA MIASTENIA CON ANTICORPI ANTI-MuSK?

Come già accennato (vedi capitolo 1) nel 40-50% dei casi i pazienti “sieronegativi” con miastenia generalizzata possono avere anticorpi contro una proteina chiamata MuSK che si trova vicino al recettore e collabora con questo nel trasmettere il segnale dal recettore all’interno della cellula muscolare.

Da molti punti di vista la miastenia con anticorpi anti-MuSK è simile alla miastenia classica e in particolare per i sintomi di affaticabilità muscolare che peggiorano con l’esercizio e migliorano con il riposo.

Studi recenti hanno però messo in evidenza alcune differenze, tra cui un maggior coinvolgimento dei muscoli bulbari (deglutizione, rinolalia, difficoltà nella masticazione e nel muovere la lingua) che nel tempo può portare ad atrofia (dimagrimento) degli stessi muscoli.

Sembra inoltre che tale tipo di miastenia sia più resistente ai comuni farmaci immunosoppressori e risponda meno agli anticolinesterasici. Vi è invece una buona risposta alla plasmaferesi.

Nella miastenia con anticorpi anti-MuSK non vi sono anomalie del timo e pertanto la timectomia non è generalmente indicata.

3 – Epidemiologia

QUANTO FREQUENTE É LA MALATTIA?

L'incidenza (i nuovi casi in un anno) della Miastenia Gravis (MG) varia tra i 2 – 5 casi per anno per milione di abitanti con un tasso di prevalenza (il numero totale dei pazienti affetti da MG in un dato momento) di 43 – 64 casi per milione di abitanti. Il rapporto femmine/maschi è di 3 a 2 con un picco di maggior incidenza verso i 30 anni per le femmine e i 60 – 70 per i maschi.

Uno studio condotto dal Centro Neuromuscolare dell'Università di Padova nel nord-est dell'Italia negli anni '90 ha riportato un'incidenza di 3,1 casi per milione di abitanti e un tasso di prevalenza di 73 casi per milione di abitanti.

Recenti evidenze suggeriscono però che frequenza e diagnosi di miastenia siano in aumento. Alcuni studi riportano un'incidenza fino a 20 casi per milione di abitanti, con un incremento soprattutto nella frequenza dei pazienti di sesso maschile oltre i 60 anni di età con conseguente aumento della prevalenza che probabilmente si situa tra i 150-200 casi per milione di abitanti.

4 – Timo e timectomia

COSA C'ENTRA IL TIMO CON LA MIASTENIA?

Il timo è una ghiandola situata all'interno del torace subito dietro lo sterno (**Figura 2**). È coinvolta nello sviluppo del sistema immunitario e in particolare nella maturazione e produzione di linfociti T, cioè i globuli bianchi, che aiutano i linfociti B a produrre anticorpi. Nel timo i linfociti T imparano a distinguere le proteine dell'organismo da quelle estranee e i linfociti autoreattivi, che rispondono contro le proteine dell'organismo stesso, vengono eliminati.

Questa funzione è svolta dal timo soprattutto per qualche anno dopo la nascita. Sembra infatti che dopo l'adolescenza il timo non abbia più alcuna funzione importante e che solitamente, nel corso degli anni, si atrofizzi. Caratteristica della MG è la frequente associazione con anomalie della ghiandola timica: timomi (nella maggior parte dei casi benigni) nell' 8 – 15%

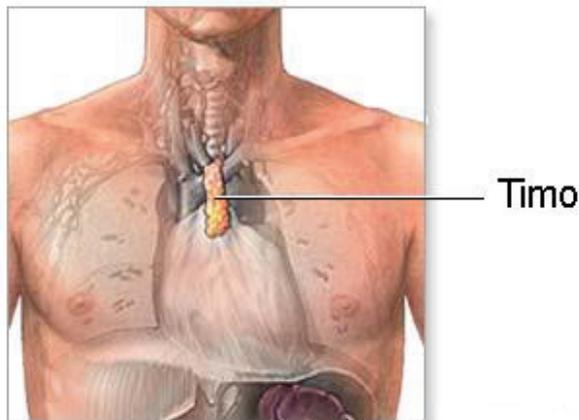


Figura 2: localizzazione della ghiandola del timo.

dei pazienti, mentre nel restante 80% dei casi vi è un'iperplasia follicolare (il timo è ingrossato e assume un aspetto simile ad un linfonodo infiammato).

DEVO FARE TAC O RMN? (diagnostica per immagini)

Ogni paziente miastenico deve fare una TAC o RMN mediastinica cioè riguardante la zona del torace, dal collo in giù.

I due esami sono simili salvo che la TAC, pur permettendo una migliore visione dei vasi sanguigni, prevede l'uso di mezzi di contrasto iodati e un maggior carico di radiazioni. Inoltre, i mezzi di contrasto nei pazienti miastenici possono dare, con maggior frequenza, fenomeni allergici specie con i farmaci di vecchia generazione. Nel caso di timoma o se il timo deve essere tolto è molto importante poter vedere bene i rapporti tra vasi sanguigni e timo.

TIMECTOMIA

La timectomia consiste nell'asportazione chirurgica del timo.

Non esiste un metodo per stabilire in base all'età del paziente, alla durata dei sintomi o all'istologia del timo, chi potrà trarre dei benefici da questa operazione.

Molti neurologi esperti nel trattamento della MG sono convinti che la timectomia giochi un ruolo importante nella terapia della MG, sebbene il beneficio sia variabile, difficile da definire e rimane non dimostrato secondo i rigorosi standard odierni. In generale molti pazienti cominciano a migliorare entro un anno dalla timectomia e un numero variabile di essi va incontro ad

una remissione permanente (senza debolezza, né farmaci). Alcuni specialisti ritengono che la percentuale di remissione dopo l'intervento sia del 20-40%. Altri credono che le remissioni a seguito degli interventi più radicali siano del 40-60% dopo cinque o più anni dall'intervento. È importante notare che sono ancora necessari rigorosi studi scientifici per risolvere il dibattito riguardo al ruolo della timectomia e al metodo migliore di eseguirla.

La maggior parte dei medici consiglia la timectomia in tutti i soggetti adulti che abbiano una miastenia generalizzata soprattutto se in età giovanile.

La timectomia va inoltre eseguita in tutti i pazienti per i quali le immagini radiologiche (TAC o RNM) facciano sospettare la presenza di un timoma. Nel caso di timomi localmente invasivi l'intervento può essere seguito da chemioterapia e irradiazione.

Per quanto detto precedentemente riguardo al timo, di solito si preferisce aspettare il limite dell'età puberale per eseguire l'intervento. Viceversa, il limite superiore dei 60 anni di età appare sempre meno assoluto in considerazione dei recenti progressi in campo chirurgico e anestesilogico.

La timectomia non viene invece solitamente praticata nelle forme di MG puramente oculari. La maggior parte dei medici sono concordi nel ritenere che una timectomia, per essere efficace, deve avere come obiettivo la rimozione di tutto il timo. Isole di tessuto timico si trovano, a volte, nel grasso vicino al cuore, alle pleure e nella parte anteriore del torace (mediastino anteriore).

E' importante scegliere un chirurgo con esperienza di timectomia in pazienti con MG. Il chirurgo spiegherà al paziente il decorso pre- e post-operatorio, le possibili complicanze e i risultati previsti.

POSSIBILI VIE CHIRURGICHE

Vi sono sostanzialmente tre approcci chirurgici:

- **Timectomia trans-sternale:** viene eseguita un'incisione verticale sul torace anteriore (per tutta la lunghezza), tagliando lo sterno. In questo modo è possibile rimuovere completamente sia la porzione toracica che cervicale del timo. Nella forma estesa viene rimosso anche il grasso attorno al timo. Questo approccio è quello da eseguire se vi è il sospetto di timoma.
- **Timectomia trans-cervicale:** l'incisione è più limitata, trasversale (orizzontale) attraverso la parte bassa del collo. Vi è una variante estesa con "split" sternale (piccolo taglio nella parte alta dello sterno) che permette una migliore esposizione del timo toracico con una più completa rimozione del timo. Viene rimosso meno grasso attorno al timo.
- **Timectomia Video-toroscopica (VATS):** vengono fatte alcune piccole incisioni sul lato destro o sinistro del torace. La rimozione del timo avviene attraverso queste incisioni mediante l'introduzione di strumenti a fibre ottiche composti da piccoli tubi flessibili, con una luce all'estremità, attraverso i quali possono passare piccoli strumenti chirurgici. La quantità di timo e di grasso rimossi è variabile ma alcuni studi dimostrano una rimozione equivalente a quella ottenibile con la timectomia transternale. La toroscopia è una metodica relativamente recente e ad un iniziale stadio di sviluppo.

***Attenzione!** la timectomia NON va considerata un intervento d'urgenza in quanto il paziente deve arrivare all'intervento nelle migliori condizioni fisiche possibili.*

5 – Clinica

COME SI MANIFESTA LA MALATTIA?

La miastenia è caratterizzata da una debolezza muscolare fluttuante. L'affaticabilità e l'esaurimento muscolare si aggravano dopo esercizio fisico, anche lieve e nel corso della giornata, mentre regrediscono almeno parzialmente con il riposo.

I muscoli degli occhi sono coinvolti all'inizio della malattia in più del 50% dei casi. Ptosi (la palpebra che cade, **Figura 3**) in uno o tutti e due gli occhi e diplopia (la visione doppia) sono i sintomi più comuni.

La malattia può quindi coinvolgere altri muscoli, tra cui quelli facciali (che servono per l'espressione del viso), cervicali e degli arti a livello prossimale (più vicini al tronco) piuttosto che distale (lontani dal tronco). Nei pazienti più colpiti la mandibola può essere cadente ed il sorriso diventare inespressivo.

A livello del palato i sintomi si manifestano con rinolalia (voce nasale) e rigurgito di liquidi attraverso il naso. L'interessamento laringeo causa disfonia (cambiamento della voce) e disfagia, vi può essere difficoltà nella



Figura 3: esempio di marcata ptosi all'occhio sinistro.

masticazione e nel muovere la lingua. Questi sintomi vengono definiti tutti di tipo bulbare.

Nei casi più gravi può essere coinvolta la muscolatura respiratoria con conseguente insufficienza respiratoria.

A livello degli arti il paziente si accorge di avere difficoltà a usare in modo prolungato i muscoli prossimali e quindi, ad esempio, a fare gli ultimi scalini di una rampa di scale, a pettinarsi o asciugarsi i capelli.

L'esordio può essere insidioso, spesso con soli sintomi oculari, e può essere scatenato da infezioni, assunzione di farmaci o stress psichici o fisici (gravidanza e puerperio). La sintomatologia è molto variabile nell'arco della giornata con fluttuazioni che vanno da un completo benessere ad una intensa astenia.

Nella diagnosi differenziale possono entrare malattie a carattere neurologico, otorinolaringoiatrico e psicologico e possono trascorrere molti mesi prima di una corretta diagnosi.

Il decorso è comunque estremamente variabile e periodi di remissione, farmacologica o meno, non sono rari.

6 – Diagnosi

COME SI FA LA DIAGNOSI

La diagnosi di miastenia si basa sostanzialmente su quattro criteri.

Clinico-anamnestico: criterio fondamentale spesso di tipo anamnestico di debolezza muscolare variabile nel corso della giornata e/o esauribilità della muscolatura episodica e progressiva con peggioramento con l'esercizio fisico e recupero con il riposo. Tra i sintomi più frequenti ricordiamo la ptosi e la diplopia.

Farmacologici: miglioramento clinico dopo somministrazione endovena di Tensilon o intramuscolo di prostigmina.

Questi composti sono degli anticolinesterasici (vedi capitolo 8) e rallentano la degradazione dell'acetilcolina a livello dello spazio sinaptico così che quest'ultima può agire più a lungo sui recettori. L'Edrofonio (Tensilon) agisce entro pochi secondi e l'effetto dura pochi minuti mentre la prostigmina agisce in circa 10 minuti e il suo effetto dura circa 30 minuti.

La risposta al test viene valutata attraverso il cambiamento oggettivo di uno o più segni clinici, come il grado della ptosi o il tempo che un paziente riesce a mantenere le braccia o le gambe sollevate in posizione supina. Il test può anche essere usato per distinguere la debolezza muscolare causata dalla miastenia da quella causata da eccesso di anticolinesterasici. Per il test bisogna avere a disposizione per precauzione un AMBU (respiratore da primo soccorso) e dell'atropina.

Elettrofisiologici (elettromiogramma): per la diagnosi di miastenia l'elettromiogramma va fatto con tecniche particolari che stimolino più volte il muscolo in modo da mettere in evidenza l'affaticamento neuromuscolare. Queste tecniche sono la stimolazione ripetitiva, o test di Desmedt, e/o l'elettromiogramma (EMG) a singola fibra (jitter) e vanno chiaramente indicate nell'impegnativa. Un EMG semplice, infatti, non serve per la diagnosi di miastenia. Viste le ripetute stimolazioni questo tipo di EMG è abbastanza fastidioso ma non pericoloso.

Bioumorali: nel sangue si possono misurare gli anticorpi anti-recettore dell'acetilcolina. Se gli anticorpi sono positivi in presenza di una clinica congrua la diagnosi è praticamente sicura (l'1% della popolazione può avere bassi titoli di anticorpi senza avere la miastenia). Gli anticorpi anti-recettore sono presenti in circa l'80-90% dei pazienti ma solo nel 50% delle forme puramente oculari. Se la clinica è estremamente indicativa e gli anticorpi sono negativi si possono dosare gli anticorpi anti-MuSK, presenti in circa il 50% dei pazienti sieronegativi con miastenia generalizzata.

7 – Terapia: concetti

COME SI TRATTA/CURA LA MIASTENIA?

La terapia della MG prevede l'uso di numerosi farmaci e in alcuni casi la rimozione chirurgica del timo (timestomia, capitolo 4).

L'uso combinato della timestomia, della terapia sintomatica con anticolinesterasici e immunosoppressiva, ha notevolmente migliorato il decorso e la prognosi del paziente miastenico. In passato la MG poteva essere mortale (per insufficienza respiratoria) o estremamente invalidante, ma attualmente, grazie al notevole miglioramento della terapia, la prognosi è radicalmente migliorata. Infatti, la mortalità si è ridotta al 0,5%, mentre prima del 1958 era del 30%, e la maggior parte dei soggetti miastenici conduce una vita piena e soddisfacente.

Nel **trattamento sintomatico** della MG si utilizzano farmaci anticolinesterasici, come il Mestinon©, che riducono la degradazione dell'acetilcolina, bloccando l'enzima acetilcolinesterasi, e permettendo all'acetilcolina rilasciata dalla terminazione nervosa di rimanere più a lungo nello spazio sinaptico (capitolo 1). In questo modo l'acetilcolina può agire più volte e per un periodo di tempo più lungo sui recettori.

Importante! questi farmaci non intervengono sulle anomalie immunologiche (sugli anticorpi) della MG ma ne migliorano solo i sintomi. Possono essere usati da soli solo in forme molto lievi di miastenia.

Il **trattamento immunosoppressivo cronico** prevede l'uso di farmaci immunosoppressori. Questi farmaci attenuano il sistema immunitario del paziente e quindi il loro obiettivo è quello di impedire la produzione di anticorpi anti-recettore dell'acetilcolina. Sono quindi diretti alla causa della miastenia. Se vi è una buona immunosoppressione la placca non viene più attaccata dagli anticorpi e può rigenerarsi fino a tornare normale (se l'attacco non è stato prolungato).

Per il **trattamento delle crisi miasteniche** si ricorre alla plasmateresi (**Figura 4**) e all'uso di immunoglobuline. Questi interventi sono indicati anche nel caso di rapido peggioramento dei sintomi. Il loro effetto è rapido e potente ma transitorio (finisce in circa 20–30 giorni) e generalmente non sono indicati per la terapia cronica. Possono essere usati come terapie croniche intermittenti solo nei malati che non rispondono ad altre terapie.

Possono anche essere usati nei malati che devono affrontare la timectomia, o che hanno difficoltà nel postoperatorio; all'inizio della terapia con corticosteroidi, al fine di prevenire il possibile iniziale peggioramento; o in attesa dell'effetto clinico.



Figura 4: tipico apparecchio per la plasmateresi

8 – Trattamento sintomatico

ANTICOLINESTERASICI

in collaborazione con il Dott. Turinese

In questo tipo di trattamento vengono utilizzati gli anticolinesterasici (come il Mestinon[®]) che, bloccando l'enzima acetilcolinesterasi, riducono la degradazione dell'acetilcolina permettendo all'acetilcolina rilasciata dalla terminazione nervosa di rimanere più a lungo nello spazio sinaptico (vedi capitolo 1).

BROMURO DI PIRIDOSTIGMINA

(nome commerciale: **MESTINON[®]**) è il farmaco anticolinesterasico più usato.

Dosaggio: compresse da 60 mg divisibili in quarti.

Dosi possibili: singola dose minima: 15 mg; singola dose massima: 90 mg.

Tempo d'azione: entro 30-40 minuti.

Effetto massimo: dopo la prima ora.

Durata d'azione: circa 4-5 ore.

Intervallo inter-dose: 4-5 ore (dopo 5 ore non c'è più alcun effetto).

Interferenza con il pasto: essendo possibile un'interferenza del pasto con l'assorbimento del farmaco è consigliabile assumere Mestinon[®] 20-30 minuti prima del pasto.

Il numero di dosi giornaliere e gli intervalli di somministrazione devono essere stabiliti in modo da evitare le fluttuazioni della forza muscolare e da

sostenere il paziente nel momento di maggior bisogno, ad esempio una-due ore prima dei pasti per facilitare la deglutizione o prima di un'attività fisica. Anche la singola dose deve essere calibrata paziente per paziente: da un quarto di compressa fino a una e mezza per dose.

Se la difficoltà a nutrirsi è notevole, per la difficoltà nella masticazione o di disfagia, può essere usata la **prostigmina** intramuscolo 30 minuti prima dei pasti (per ottenere il massimo beneficio, durata totale 1 ora circa).

BROMURO DI PIRIDOSTIGMINA A RILASCIO PROLUNGATO

(nome commerciale: **MESTINON RETARD**®)

È disponibile in commercio una formulazione di bromuro di piridostigmina a lento rilascio (Mestinon R®) che si può usare se è presente dispnea notturna o se i sintomi miastenici sono presenti anche al risveglio (di solito un paziente miastenico si alza riposato e in forze).

Dosaggio: compresse da 180 mg divisibili in ottavi, quarti, terzi, mezzi.

Dosi possibili: singola dose minima 22.5 mg (1/8 di compressa); singola dose massima 180 mg (1 compressa).

Utilizzo principale: copertura del fabbisogno notturno (*NON VA USATO PER RIDURRE LE DOSI DIURNE !!!*).

Durata d'azione: circa 8 ore.

Orario consigliato per la copertura del fabbisogno notturno: prima di coricarsi (ore 22-23).

Interferenza con il pasto: assumere lontano dal pasto, evitare spuntini notturni.

Importante!: se la miastenia è ottimamente controllata non vi dovrebbe più essere la necessità di usare gli anticolinesterasici. La capacità di sospendere questi farmaci è indice che la malattia è ben controllata.

Attenzione! un eccesso di acetilcolina (in conseguenza di troppo Mestinon[®]) a livello dello spazio sinaptico può bloccare in modo permanente i recettori e dare una debolezza e astenia simil-miastenica (blocco curarico, crisi colinergica). Attenzione quindi se la stanchezza aumenta dopo 2 ore circa dal Mestinon[®] quando invece l'effetto dovrebbe essere massimo.

Esiste anche una formulazione di Mestinon[®] sciroppo non ancora reperibile in Italia.

EFFETTI INDESIDERATI

Gli **effetti collaterali o indesiderati** più importanti sono legati alla stimolazione del sistema vegetativo che controlla tutte le attività involontarie del corpo per il suo funzionamento.

1. Muscarinici:

- Crampi addominali, nausea, vomito, diarrea (frequenti ma di solito solo all'inizio).
 - Visione sfocata, riduzione del diametro pupillare, lacrimazione
 - Ipersalivazione
 - Ipersudorazione
 - Aumento frequenza urinaria ed urgenza minzionale
 - Bradicardia
 - Aumento delle secrezioni bronchiali ed asma (solo se sovradosaggio)
- } rari (possibili)
- } molto rari

2. Nicotinici:

a) Sistema nervoso centrale

- Ansia
 - Vertigine
 - Cefalea
- } rari

- Confusione
 - Convulsioni
 - Stupor e coma
- } molto rari (solo se sovradosaggio)

b) Muscolari

- Fascicolazioni
 - Crampi muscolari
 - Sensazione di lingua spessa
 - Debolezza muscolare
 - Disfagia
 - Trisma
- } frequenti
- } molto rari (solo nella crisi colinergica)

3. Crisi colinergica !!

Sindrome determinata dall'eccessivo dosaggio di anticolinesterasici.

È dovuta ad un blocco permanente dei recettori dell'acetilcolina.

Può essere erroneamente interpretata come crisi miastenica.

Crisi colinergica		
Effetti muscarinici	Effetti nicotinici	Sistema nervoso centrale
<ul style="list-style-type: none"> • Nausea, vomito • Diarrea • Crampi addominali • Sudorazione • Salivazione • Lacrimazione • Stimolo minzionale • Miosi, visione sfocata • Asma e dispnea • Broncorrea • Edema polmonare 	<ul style="list-style-type: none"> • Fascicolazioni • Crampi muscolari • Debolezza • Disfagia • Lingua spessa • Trisma 	<ul style="list-style-type: none"> • Ansia • Irrequietezza • Vertigini • Cefalea • Confusione • Stupor, coma • Convulsioni

Tabella riassuntiva dei sintomi della crisi colinergica.

9 – Immunosoppressione: corticosteroidi

CORTICOSTEROIDI (cortisonici)

Sono sicuramente i farmaci da usare per primi nella miastenia e costituiscono il primo stadio del trattamento. Il cortisone migliora la MG nell'80% dei casi circa.

Questi farmaci agiscono a diversi livelli del sistema immunitario ma in particolare sopprimono la proliferazione dei linfociti T e inibiscono la sintesi di anticorpi da parte dei linfociti B.

Con la terapia steroidea si comincia a vedere un miglioramento dopo circa 1–3 settimane dall'inizio della terapia (a seconda del dosaggio). Alcuni pazienti non presentano più alcun sintomo.

Solitamente, soprattutto se vi sono sintomi bulbari (disfagia, rinolalia, difficoltà a masticare o dispnea), è necessario iniziare con un alto dosaggio (50–60 mg al giorno di prednisone, in pratica, 1 mg per chilo di peso corporeo al giorno) e quindi ridurre gradualmente il dosaggio fino a trovare il minimo dosaggio efficace. Viceversa, se i sintomi non sono severi si può iniziare a basso dosaggio e aumentare il farmaco ogni 4-5 giorni fino alla scomparsa dei sintomi. Dopo l'inizio della terapia si cerca di raggiungere un regime a giorni alterni per limitarne gli effetti collaterali.

Anche con dosi alte non è necessario suddividere la dose nel corso della giornata. Il cortisone va infatti preso tutto al mattino a stomaco pieno (dopo colazione verso le ore 8).

Vi sono diversi tipi di cortisone ma i più usati sono il prednisone e il metilprednisolone nella forma di compresse da assumere per bocca o, nel caso del metilprednisolone, anche come punture intramuscolo ed endovena.

È importante sottolineare che la necessità di corticosteroidi è variabile e quindi la posologia va individualizzata tenendo conto della malattia e della risposta terapeutica del paziente. L'obiettivo è quello di trovare la minima dose capace di controllare la sintomatologia. La riduzione posologica va fatta sempre gradualmente.

Controindicazioni:ipersensibilità ai componenti del prodotto, tubercolosi (se tubercolosi latente o risposta positiva alla tubercolina, è necessaria una stretta sorveglianza), ulcera peptica, psicosi, herpes oculare simplex, infezioni micotiche sistemiche.

EFFETTI INDESIDERATI

Gli effetti collaterali si evidenziano soprattutto con il trattamento continuativo e possono essere divisi nei seguenti gruppi:

1. Metabolici:

aumento di peso, aumento di appetito; intolleranza glucidica o diabete mellito (aumentata necessità di farmaci ipoglicemizzanti nei diabetici), sindrome Cushingoide (facies lunaris), ipopotassiemia, disendocrinie quali irregolarità mestruali, talora ipotiroidismo.

2. Cardiovascolari:

ipertensione arteriosa, ritenzione idrica (di liquidi) e di sodio, raramente in pazienti predisposti insufficienza cardiaca congestizia; nel caso di recente infarto del miocardio segnalata possibile rottura di cuore.

3. Osteo-articolari:

osteoporosi, fragilità ossea (attenzione negli anziani per possibili fratture vertebre o testa del femore e nelle donne in post-menopausa), degenerazione tendino-articolare, rara la necrosi asettica della testa del femore, miopatia steroidea.

4. Gastrointestinali:

dispepsia, ulcera peptica (con perforazione), distensione addominale, pancreatite acuta, ulcerazione esofagea e candidiasi.

5. Sistema Nervoso Centrale:

alterazioni del tono dell'umore e della personalità, del sonno (incubi, insonnia) e del comportamento, vertigini, cefalea, irritabilità, euforia, depressione grave o sintomi di vere e proprie psicosi (raramente ideazioni suicide). Una preesistente instabilità emotiva o tendenze psicotiche possono essere aggravate. Raramente aumento della pressione endocranica. Spesso queste reazioni diminuiscono con la riduzione della dose o la sospensione. I pazienti devono essere informati della necessità di rivolgersi al medico in caso di sintomi neuropsichiatrici. Aggravamento eventuale epilessia.

6. Oculari:

Cataratta subcapsulare e possibile aumento pressione endoculare (glaucoma), perforazione della cornea

7. Cute:

difficoltà nei processi di cicatrizzazione, assottigliamento e fragilità della cute; acne, irsutismo, strie, teleangectasie.

8. Infezioni: aumentata suscettibilità alle infezioni con infezioni intercorrenti. Valutare l'opportunità di istituire una adeguata terapia antibiotica. I corticosteroidi possono mascherare alcuni segni di infezione. Infezioni gravi, come setticemie e tubercolosi. Le infezioni oculari virali e micotiche possono essere aggravate.

Varicella: I pazienti che ricevono corticosteroidi devono essere considerati a rischio di infezione grave da varicella (sintomi: polmonite, epatite e coagulazione intravascolare disseminata; l'esantema cutaneo non è il sintomo più rilevante), a meno che non abbiano già contratto la

malattia. Per i pazienti non immunizzati esposti al virus è richiesta una immunizzazione passiva con immunoglobuline per varicella-zoster.

Morbillo: evitare esposizioni al morbillo e contattare subito un medico. Può essere necessario un trattamento con immunoglobuline intramuscolari normali.

Attenzione in caso di insufficienza epatica e/o renale.

9. *Altri*:

tromboembolia, nausea, malessere, singhiozzo.

Importante! Per ridurre gli effetti collaterali il paziente deve seguire una dieta povera di sale e di colesterolo e introdurre un'adeguata quantità di acqua (fino a 2 litri al giorno totali). Un'attività fisica costante e frequente (in base alle possibilità) aiuta a prevenire l'aumento di peso e l'osteoporosi oltre ad evitare l'atrofia muscolare da non uso. Utile assumere supplementi di calcio e vitamina D.

Inoltre, con frequenza variabile a seconda del dosaggio, appare importante eseguire con regolarità i seguenti esami del sangue: emocromo con formula, ionemia (Na, K, Cl), glicemia, creatinina, AST, ALT.

SPECIALI AVVERTENZE

Nei pazienti ipotiroidei o affetti da cirrosi epatica la risposta ai corticosteroidi può essere aumentata.

Soppressione surrenalica. La somministrazione prolungata di corticosteroidi (oltre le 3 settimane) può portare ad atrofia surrenalica che può persistere anche 1 anno dopo la sospensione. L'interruzione improvvisa dopo trattamenti a lungo termine può comportare insufficienza surrenalica,

ipotensione e morte (interruzione della somministrazione di corticosteroidi). La sospensione può associarsi a febbre, mialgie, artralgie, rinite, congiuntivite, noduli cutanei dolorosi e pruriginosi e perdita di peso.

La sospensione non deve essere **mai** brusca.

In caso di malattie gravi intercorrenti, traumi, interventi chirurgici o sottoposti a particolare stress è indispensabile un adattamento della dose in rapporto all'entità della condizione stressante (aumento) o, se la terapia è già stata interrotta, reintrodurla.

Gravidanza e allattamento: i cortisonici devono essere somministrati nei casi di effettiva necessità, pesando rischi e benefici. Il “Committee on Safety of Medicines” ha tratto le seguenti conclusioni:

- l'88% del prednisolone è inattivato quando attraversa la placenta;
- non vi è alcuna prova che i corticosteroidi somministrati per via sistemica (per bocca) aumentino l'incidenza delle malformazioni congenite quali la palatoschisi o il labbro leporino;
- quando la somministrazione viene prolungata o ripetuta durante la gravidanza, i corticosteroidi somministrati per via sistemica aumentano il rischio di ritardo di crescita intrauterino;
- il prednisolone passa in piccole quantità nel latte materno, ma è improbabile che dosaggi fino a 40 mg al giorno possano causare effetti sistemici nel neonato; i neonati dovrebbero essere controllati per la soppressione surrenalica se le madri assumono una dose maggiore.

Da somministrare con cautela se: vi è colite ulcerativa non specifica con pericolo di perforazione, ascessi e infezioni piogene in genere, diverticolite, anastomosi intestinali recenti, insufficienza renale, ipertensione, diabete, osteoporosi.

CONSIGLI

I pazienti in terapia a lungo termine con corticosteroidi dovrebbero portare con loro la **Scheda di trattamento steroideo**:

- Paziente in terapia steroidea che non può essere interrotta all'improvviso.
- Se stai assumendo questo farmaco per più di 3 settimane, il dosaggio dovrebbe essere ridotto in modo graduale, salvo diversa indicazione medica; leggi il foglietto illustrativo del farmaco;
- porta sempre con te questa scheda e mostrala a chi ti ha in cura (medici, infermieri, farmacisti o dentisti). Per un anno dopo la fine del trattamento, devi sempre far presente di essere stato sottoposto a terapia steroidea; nel caso ti dovessi ammalare, o se entrassi in contatto con qualcuno che abbia avuto una malattia infettiva, consulta subito il tuo medico. Se non hai mai contratto la varicella, evita lo stretto contatto con persone affette da varicella o herpes zoster. Nel caso di contagio di varicella, recati subito dal tuo medico; assicurati che le informazioni contenute in questa scheda siano sempre aggiornate.

10 – Immunosoppressione: Azatioprina

AZATIOPRINA

È un farmaco che viene incorporato nel DNA e RNA (nei geni) alterandone la duplicazione. In questo modo impedisce la replicazione delle cellule in particolare di quelle che normalmente proliferano di più (linfociti T e B) ma non solo. La variabilità genetica di alcuni enzimi coinvolti nella detossificazione dei farmaci spiega la grande variabilità della risposta e la possibilità che per alcuni soggetti la terapia risulti impossibile.

È il farmaco immunosoppressore più usato.

Dosaggio: compresse da 50 mg.

Dosi possibili: 1–3 mg/Kg al giorno.

Tempo d'azione: si inizia a notare un miglioramento dopo 6-12 settimane.

Effetto massimo: dopo 6 – 15 mesi.

Intervallo tra le dosi: 12 ore.

Il 70 – 90% dei pazienti traggono maggiori benefici senza gravi effetti collaterali.

Norme d'uso: di solito si inizia la terapia a basso dosaggio (1–2 compresse al giorno da 50 mg dopo i pasti) e si aumenta gradualmente la dose a seconda della risposta.

Nelle prime 4 settimane è necessario un controllo settimanale dell'emocromo completo con piastrine. In seguito, i controlli vengono ridotti mantenendo

comunque un controllo dell'emocromo, degli enzimi epatici e della bilirubina ogni tre mesi.

L'effetto immunosoppressivo si raggiunge di norma quando i globuli bianchi raggiungono il valore di 3500-4000/mm³ e i linfociti 800-1000/mm³. Questi valori rappresentano l'obiettivo da raggiungere. Bisogna ridurre la dose del farmaco se i globuli bianchi scendono al di sotto di 3000/mm³ e sospendere se i globuli bianchi scendono al di sotto di 1000/mm³. In quest'ultimo caso il paziente deve essere controllato giornalmente.

L'azatioprina è indicata nei pazienti che non rispondono ai corticosteroidi, se i cortisonici sono controindicati o se servono dosi troppo alte di cortisonici per controllare la malattia. Alcuni suggeriscono l'uso dell'azatioprina fin dall'esordio di una malattia generalizzata (non solo oculare) al fine di ridurre la dose di steroidi e quindi gli effetti collaterali a lungo termine di questi ultimi.

Quando il paziente non presenta più i sintomi si può ridurre la dose di mantenimento al livello più basso possibile.

Precauzioni d'uso: non vi sono chiare evidenze che l'Azatioprina sia cancerogena nell'uomo. È, tuttavia, noto che i pazienti fortemente immunosoppressi e per lunghi periodi (come per i trapianti d'organo) presentano un'aumentata incidenza di alcuni tumori (soprattutto linfomi e tumori della pelle).

Gravidanza e allattamento: la terapia con Azatioprina non dovrebbe essere iniziata in gravidanza. È opportuno l'uso di metodi contraccettivi quando uno dei due partner assume azatioprina. Il farmaco è potenzialmente teratogeno (in grado cioè di causare mutazioni) sebbene le evidenze nell'uomo siano

scarse. È stata associata a nati prematuri, basso peso alla nascita e aborti spontanei.

Il mantenimento della terapia in gravidanza deve essere valutato attentamente in relazione al rapporto rischio/beneficio. L'Azatioprina e i suoi metaboliti (prodotti della sua degradazione da parte dell'organismo) non sono stati rilevati nel latte di madri in terapia. Vi è la rara possibilità di leucopenia e/o piastrinopenia nel neonato che può essere prevenuta riducendo il dosaggio nella madre, alla 32esima settimana di gestazione se la conta dei leucociti materni è uguale o inferiore a $8,6 \times 10^9/l$. Di solito comunque si sconsiglia l'allattamento.

Controindicazioni: il farmaco è controindicato nei pazienti ipersensibili all'azatioprina o in quelli che hanno avuto reazioni da ipersensibilità alla 6-mercaptopurina.

Speciali avvertenze: i pazienti devono avvisare immediatamente il medico se vi sono segni di infezioni, facilità agli ematomi o sanguinamenti (segni di depressione del midollo osseo).

Da usare con cautela in caso di insufficienza epatica o renale. Controllare regolarmente enzimi epatici (AST, ALT).

Interazioni: l'effetto immunosoppressivo e di inibizione sul midollo osseo (che produce globuli bianchi, rossi e piastrine) dell'Azatioprina è fortemente aumentato dalla contemporanea somministrazione di Allopurinolo, Oxipurinolo e Tiopurinolo, Olsalazina, Mesalazina o Sulfasalazina. L'Azatioprina può anche aumentare gli effetti di farmaci depolarizzanti come la Succinilcolina (anestesia). Non associare ad altri farmaci immunosoppressori tranne il cortisone. Anche l'antiepilettico Carbamazepina talvolta ne potenzia l'azione. L'Azatioprina può inibire l'effetto

anticoagulante del Warfarin. L'Azatioprina riduce l'efficacia dei vaccini. Se necessario, la dose del farmaco potrebbe essere ridotta per 2–3 settimane prima e dopo la vaccinazione.

Interazioni dubbie (cautela!): Penicillamina, Cotrimoxazolo, Captopril, Cimetidina, Indometacina.

EFFETTI COLLATERALI

- 1. Reazioni immediate (primi giorni):** da probabile ipersensibilità (infrequenti $\geq 1/1000$ e $< 1/100$) comprendono malessere generale, vertigini, vomito, febbre, brividi, mialgie, artralgie, alterazioni della funzionalità epatica, ittero colestatico, pancreatite (bassa frequenza), disritmia cardiaca e ipotensione. La terapia va immediatamente sospesa e tali fenomeni di solito scompaiono.
- 2. Mielotossicità:** riduzione del numero dei Globuli Bianchi e depressione della funzione midollare (molto comuni $\geq 1/10$), trombocitopenia (diminuzione delle piastrine (comuni $\geq 1/100$ e $< 1/10$), anemia (infrequenti $\geq 1/1000$ e $< 1/100$), in rari casi vi può essere agranulocitosi, pancitopenia, anemia aplastica, anemia megaloblastica, ipoplasia eritroide (rari $\geq 1/10000$ e $< 1/1000$). Di solito reversibili con la riduzione della terapia, sono anche considerati indici della risposta del paziente.
- 3. Infezioni secondarie** (infrequenti $\geq 1/1000$ e $< 1/100$): virali, fungine o batteriche (infezioni opportunistiche).
- 4. Disturbi gastrointestinali ed epatotossicità** (problemi al fegato): pancreatite (infrequenti $\geq 1/1000$ e $< 1/100$); colestasi e alterazione degli enzimi epatici (infrequenti $\geq 1/1000$ e $< 1/100$), insufficienza epatica

grave pericolosa per la vita (rari $\geq 1/10000$ e $< 1/1000$, in pazienti trapiantati). Le alterazioni epatiche sono di solito reversibili con la sospensione della terapia,

5. **Neoplasie:** soprattutto linfomi e tumori cutanei, frequenza: rari soprattutto nei trattamenti più aggressivi.
6. **Altri:** Polmonite reversibile (Molto rara $< 1/10000$); perdita di capelli (rari $\geq 1/10000$ e $< 1/1000$) in alcuni pazienti quando associata a cortisonici. Scompare nell'80% dei pazienti con la sospensione del farmaco.

11 – Immunosoppressione: Ciclofosfamide

CICLOFOSFAMIDE (CFM)

La CFM è un agente alchilante (ha azione sulla replicazione del DNA) che determina soppressione della risposta immunitaria. Con la CFM è stato riportato un miglioramento clinico nell'84% dei pazienti miastenici, tuttavia, il farmaco viene usato raramente a causa dei suoi gravi effetti collaterali. Può essere somministrato endovena o per bocca. La dose di mantenimento può variare dai 50 ai 200 mg/die (da 1 a 4 compresse al giorno) presi al mattino. Durante o subito dopo l'assunzione devono essere ingerite sufficienti quantità di liquidi. Assicurarsi che il paziente provveda allo svuotamento della vescica ad intervalli regolari.

Il dosaggio va individualizzato tenendo conto delle reazioni generali e del quadro ematico.

Vi è la dimostrazione di attività cancerogena negli animali da esperimento.

Gravi insufficienze epatiche o renali richiedono una riduzione del dosaggio.

Gravidanza e allattamento: controindicata nel primo trimestre di gravidanza mentre durante la seconda metà della gravidanza va somministrata soltanto nei casi di assoluta necessità. In caso di pazienti in età fertile (sia di sesso maschile che femminile) è opportuno prendere adeguati provvedimenti contraccettivi per tutta la durata del trattamento e per i primi tre mesi successivi alla fine della somministrazione. Se tuttavia avviene il concepimento è necessario un consulto genetico. Controindicato

l'allattamento. Gli uomini dovranno essere informati sulla conservazione dello sperma prima del trattamento.

Durante il trattamento deve essere regolarmente controllato l'emocromo (ogni 5-7 giorni all'inizio, ma anche ogni 1-2 giorni se i globuli bianchi $< 3000/\text{mm}^3$, e ogni 14 giorni a lungo termine). Un calo spiccato dei leucociti può verificarsi soprattutto con dosi elevate. In questo caso la dose deve essere ridotta o il trattamento sospeso.

Le leucopenie dovute a ciclofosfamide sono rapidamente reversibili.

Controindicazioni: ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti; funzione del midollo osseo gravemente compromessa; infiammazione della vescica (cistite); ostruzione del flusso urinario; infezioni in atto;

EFFETTI COLLATERALI

- 1. Generali:** di solito usando dosi elevate si presenta malessere, nausea o cefalea. Assicurare una tempestiva somministrazione di antiemetici ed una accurata igiene orale.
- 2. Depressione midollare:** a seconda della dose diversi gradi di mielosoppressione, comprendenti leucopenia, trombocitopenia e anemia. Comune la leucopenia, accompagnata o meno da febbre e dal rischio di infezioni secondarie (talvolta in grado di mettere a rischio la vita del paziente) e trombocitopenia associata ad un maggiore rischio di emorragie. Il picco dell'effetto si ha dopo 1-2 settimane ed il recupero avviene entro 3-4 settimane.

3. **Cistite emorragica:** è necessario controllare regolarmente l'esame urine. Se compare ematuria (sangue nelle urine) sospendere il trattamento. Importante bere adeguatamente. La cistite è inizialmente sterile, ma può verificarsi un'infezione secondaria. In casi isolati vi è stato il decesso.
4. **Cistite non emorragica:** edema della parete vescicale, emorragie suburoteliali, infiammazioni interstiziali con fibrosi della vescica, carcinomatosi vescicale.
5. **Sistema cardiovascolare e polmonare:** in casi isolati polmonite interstiziale degenerante in fibrosi polmonare interstiziale cronica. E' stata riportata dopo dosi elevate una cardiomiopatia secondaria (con aritmia, alterazioni all'ECG e infarto miocardico).
6. **Nefrotossicità:** soprattutto se anamnesi di funzione renale alterata e dosi elevate.
7. **Gastrointestinali:** nausea e vomito (molto frequenti), più raramente anoressia, diarrea, costipazione e condizioni infiammatorie della mucosa, stomatite ed ulcerazioni. Sono state riscontrate *coliti emorragiche* in casi isolati (alte dosi e trattamenti prolungati).
8. **Alopecia** (perdita dei capelli): frequente ma reversibile con la sospensione del farmaco.
9. **Gonadi:** amenorrea, anovulazione, azoospermia talora irreversibile, occasionalmente menopausa precoce, fibrosi delle ovaie.
10. **Fegato:** epatite e ittero (rara) con aumento dei parametri di laboratorio (AST, ALT, gamma GT, fosfatasi alcalina, bilirubina).
11. **Tumori:** aumentata incidenza di linfomi e di leucemie. Aumenta il rischio di sviluppo di carcinoma del tratto urinario.

12. Altri (rari): modificazione della pigmentazione delle palme, dita e unghie e delle piante dei piedi, SIADH (sindrome di secrezione insufficiente di ADH) con iponatremia e ritenzione idrica; infiammazioni della cute e delle mucose; reazioni dovute ad ipersensibilità; offuscamenti temporanei della vista e capogiri; casi isolati di pancreatite acuta. In rari casi (< 0,01%) si sono registrate reazioni avverse gravi, quali ad esempio la sindrome di Stevens Johnson e necrolisi epidermica tossica.

Interazioni: l'effetto ipoglicemizzante delle sulfaniluree può intensificarsi, come pure l'azione mielosoppressiva, quando si somministra simultaneamente allopurinolo o idroclorotiazide.

Poichè la ciclofosfamide ha effetti immunosoppressivi, il paziente potrebbe mostrare una risposta ridotta a vaccinazioni concomitanti; la vaccinazione con vaccini attivi può essere associata ad infezione indotta dal vaccino. Il trattamento con antracicline e pentostatina può intensificare la potenziale cardiotossicità della CFM.

Attenzione: il pompelmo contiene un composto in grado di inibire l'attivazione della CFM e di conseguenza la sua efficacia ⇒ non consumare pompelmo o succo di pompelmo.

12 – Immunosoppressione: Ciclosporina

CICLOSPORINA

La Ciclosporina A (CsA) è un potente immunosoppressore inizialmente usato per ridurre il rigetto nelle operazioni di trapianto d'organo. Inizialmente ricavata dal fungo *Tolypocladium inflatum* (**Figura 5**). Il suo meccanismo d'azione è completamente differente rispetto all'azatioprina (capitolo 10) o alla ciclofosfamide (capitolo 11). Infatti, inibisce l'interleuchina 2, una sostanza importante nell'attivazione dei linfociti e, quindi, del sistema immunitario.

Il livello di farmaco può essere misurato nel sangue (di solito 150 – 250 ng/ml) o nel plasma (70 – 130 ng/ml). La dose iniziale è di circa 3–5 mg/Kg corporeo al giorno, suddivisa in due o meglio tre dosi, per evitare picchi ematici (alta concentrazione nel sangue) di farmaco causa della sua tossicità renale, e indipendentemente dai pasti. Nel corso della malattia, usualmente, possono essere sufficienti dosi di mantenimento molto più basse intorno agli 1-2 mg/Kg corporeo al giorno o, comunque, la minima dose ancora efficace. Se, invece, la funzionalità renale è ridotta, la dose di ciclosporina va calcolata in base alla funzionalità residua.

Controindicazioni: ipersensibilità al principio attivo o ad uno degli eccipienti; alterata funzionalità renale; ipertensione non controllata; infezioni clinicamente rilevanti o neoplasie maligne.

La ciclosporina si può trovare in capsule o in soluzione. La soluzione deve essere diluita preferibilmente con succo d'arancia o di mela, tuttavia, altre bevande come gli analcolici possono essere utilizzate a seconda dei gusti individuali. Agitare bene immediatamente prima di assumere la soluzione. Sciacquare il bicchiere con un piccolo quantitativo della stessa bevanda e berlo per assicurarsi che tutta la dose sia stata assunta.

Attenzione!: NO il succo di pompelmo.

La siringa per il dosaggio del farmaco non deve entrare in contatto con la bevanda. Non sciacquare la siringa, ma pulire solo la parte esterna con un panno asciutto.



Figura 5: a sinistra, il fungo che produce la ciclosporina; a destra la sua struttura in una rappresentazione tridimensionale simulata al computer.

EFFETTI COLLATERALI

Gli effetti indesiderati sono generalmente di grado lieve o moderato, proporzionali alla dose e regrediscono con la riduzione della dose. Le frequenze in cui si manifestano sono classificate come: molto comune ($\geq 10\%$); comune ($\geq 1\%$ e $< 10\%$); non comune ($\geq 0,1\%$ e $< 1\%$); raro ($\geq 0,01\%$, e $< 0,1\%$) e molto raro ($< 0,01\%$).

Questi effetti includono:

1. Effetti renali. Molto comune: nefrotossicità, soprattutto a dosi > 5 mg/Kg al giorno. Questo è l'effetto collaterale più importante e necessita regolari controlli della funzionalità renale con la misura della creatinemia e della *clearance* della creatinina. In generale, è opportuno misurare la creatinemia almeno 2 volte prima della terapia e, successivamente, ogni 2 settimane per i primi tre mesi di terapia. Se la creatinemia è stabile è sufficiente un controllo ogni due mesi quando la dose è $< 2,5$ mg/kg al giorno e mensilmente in quelli trattati con dosi più elevate. Di solito un iniziale aumento della creatinemia o dell'uremia è proporzionale con la dose e reversibile con la riduzione della terapia. In una terapia a lungo termine, si potrebbero sviluppare alterazioni strutturali del rene (es.: fibrosi interstiziale).

2. Ipertensione arteriosa. È molto comune. Sospendere trattamento se compare un'ipertensione non controllabile dai comuni farmaci.

3. Sistema nervoso. Molto comuni: tremore e cefalea; comune la parestesia; non comuni i segni di encefalopatia quali convulsioni, confusione, disorientamento, iporeattività agli stimoli, agitazione, insonnia, disturbi della visione, cecità corticale, coma, paresi e atassia cerebellare; rara la polineuropatia motoria; molto rari: edema della papilla ottica, incluso

papilledema, con possibile disturbo visivo, secondario ad ipertensione intracranica benigna.

4. Tratto gastrointestinale e fegato. Comuni: anoressia, nausea, vomito, dolore addominale, diarrea, iperplasia gengivale, alterazione della funzione epatica (aumento bilirubinemia e, occasionalmente, enzimi epatici) dose-dipendenti e reversibili. Necessari controlli regolari di questi esami. Rari: pancreatite.

5. Metabolici. Molto comuni: iperlipidemia (controllare gli esami, dieta ipolipidica); comuni: iperuricemia, iperkaliemia, ipomagnesemia e rari: iperglicemia.

6. Sistema muscoloscheletrico. Comuni: crampi muscolari, mialgia; rari: debolezza muscolare, miopatia.

7. Sistema ematopoietico. Non comuni: anemia, trombocitopenia; rari: anemia emolitica microangiopatica, sindrome uremica-emolitica.

8. Cute e annessi cutanei. Comuni: ipertricosi; non comuni: eritemi allergici.

9. Organismo in toto. Comuni: affaticamento; non comuni: edema, aumento di peso.

10. Endocrini. Rari: disturbi mestruali, ginecomastia.

In alcuni pazienti sono state osservate neoplasie maligne o malattie linfoproliferative (linfomi) e neoplasia cutanee (evitare l'esposizione eccessiva al sole senza protezione). L'incidenza e distribuzione sono simili a quelle in pazienti sottoposti a terapia immunosoppressiva tradizionale.

Anche la ciclosporina predispone allo sviluppo di varie infezioni batteriche, micotiche, parassitarie e virali. Poiché tale evenienza può avere esiti fatali, devono essere impiegate strategie profilattiche e terapie efficaci,

particolarmente se si tratta di terapia immunosoppressiva multipla a lungo termine.

Precauzioni da prendere: evitare una dieta con alto contenuto di potassio e non assumere farmaci contenenti potassio o diuretici risparmiatori di potassio.

Interazioni: la ciclosporina non va somministrata con altri farmaci nefrotossici quali ad esempio aminoglicosidi, amfotericina B, ciprofloxacina, melfalan e trimetoprim.

Attenzione anche all'associazione con FANS in particolare diclofenac (controllare più spesso la creatininemia), e lovastatina e colchicina (aumentato rischio di tossicità muscolare).

Molti farmaci possono aumentare o di diminuire le concentrazioni nel sangue di ciclosporina (vedi foglietto illustrativo del farmaco per un elenco completo).

Gravidanza ed allattamento: la ciclosporina non è risultata teratogena negli animali ma l'esperienza è limitata. Generalmente controindicata in gravidanza. Deve essere utilizzata in gravidanza solo se il potenziale beneficio giustifica il potenziale rischio per il feto. Nelle donne gravide trapiantate si è osservato un rischio maggiore di nascite premature. La ciclosporina passa nel latte materno. Le madri in trattamento con ciclosporina non devono quindi allattare al seno.

13 – Immunosoppressione: Cell Cept®

MICOFENOLATO MOFETIL (CELL CEPT®) *(in parte tratto dal foglietto illustrativo del farmaco)*

Il Micofenolato Mofetil è un farmaco immunosoppressore inizialmente usato per prevenire il rigetto nel trapianto renale. Il principio attivo è l'acido micofenolico che inibisce la sintesi di nucleotidi guanosinici e quindi la replicazione del DNA (la proliferazione) nei linfociti attivati (globuli bianchi che producono anticorpi). L'emivita (tempo dopo il quale in farmaco si dimezza) è di 16-18 ore. Viene eliminato per via renale dopo essere stato metabolizzato nel fegato.

Nella miastenia viene usato come farmaco di 2^a-3^a linea (almeno dopo l'azatioprina) soprattutto nel tentativo di ridurre il cortisone nei pazienti che devono fare un alto dosaggio o che hanno notevoli effetti collaterali da steroidi.

La sua efficacia nella miastenia è stata dimostrata in singoli casi e in gruppi di pazienti (risposta positiva in oltre il 50% dei casi).

Due trial (sperimentazioni) di alto livello pubblicati recentemente non hanno evidenziato una superiorità del micofenolato rispetto al cortisone ma la breve durata, l'uso in pazienti non-resistenti all'inizio della malattia potrebbero aver indebolito i risultati. Da considerare il fatto che un recente studio retrospettivo (rivalutazione di una serie di 102 pazienti a posteriori) ha evidenziato come un risultato favorevole cominciava ad essere presente in modo evidente dopo 6 mesi e l'80% dei pazienti seguiti per più di 24 mesi aveva un risultato positivo (Hehir MK, et al. Muscle Nerve 2010;41:593-598).

In questo stesso studio si evidenziava come dopo 25 mesi, il 54.5% dei pazienti era in grado di sospendere il cortisone. Questo lavoro suggerisce come l'efficacia del micofenolato cominci ad essere evidente dopo circa 6 mesi e questo può essere un limite del farmaco.

Dosaggio (compresse 500 mg): Il dosaggio iniziale è di 500 mg due volte al giorno aumentabile gradualmente fino a 2000 mg/die divisi in 2 dosi.

Il comportamento farmacocinetico di CellCept nell'anziano (65 anni o più) non è stato formalmente valutato. Negli anziani o nei pazienti con grave deficit della funzionalità renale è opportuno mantenere una dose più bassa.

Controindicazioni: il CellCept è controindicato in pazienti con ipersensibilità al farmaco e nelle donne che allattano.

Precauzioni: per minimizzare il rischio di tumore della pelle, l'esposizione alla luce solare e ai raggi UV deve essere limitata tramite l'uso di indumenti protettivi e di creme solari ad alta protezione.

I pazienti trattati devono riferire immediatamente qualsiasi evidenza di infezione, ematomi, sanguinamento o qualsiasi altra manifestazione di depressione midollare.

I pazienti trattati con immunosoppressori, compreso CellCept, sono a maggior rischio di infezioni opportunistiche (batteriche, fungine, virali e da protozoi), infezioni fatali (comprese meningiti, endocarditi, tubercolosi e l'infezione da micobatteri atipici) e sepsi. Tra le infezioni opportunistiche vi sono la nefropatia (malattia renale) associata a virus BK e la leucoencefalopatia multifocale progressiva (PML) associata a virus JC. Queste infezioni sono spesso correlate ad un elevato carico immunosoppressivo totale e possono portare a condizioni gravi o fatali che il medico deve considerare se deterioramento della funzionalità renale o sintomi neurologici.

Esami del sangue e in particolare l'emocromo con formula dovrebbero essere eseguiti regolarmente nei pazienti che assumono Micofenolato in particolare per rilevare la comparsa di neutropenia (calo dei globuli bianchi). I pazienti trattati con Micofenolato devono effettuare un emocromo con formula ogni settimana nel primo mese di terapia, due volte al mese durante il secondo e il terzo mese e una volta al mese per il primo anno. Se neutropenia (neutrofili $< 1,3 \times 10^3/\text{ml}$) bisogna interrompere il farmaco.

I pazienti devono essere informati che durante il trattamento con Micofenolato le vaccinazioni potrebbero essere meno efficaci e che l'utilizzo di vaccini vivi attenuati deve essere evitato.

Da usare con cautela nei pazienti con malattia grave attiva del sistema digerente.

Interazioni con altri farmaci (vedi foglietto illustrativo per elenco più dettagliato)

Aciclovir Ganciclovir: aumento delle concentrazioni di entrambi i farmaci.

Antiacidi a base di idrossido di magnesio e di alluminio: l'assorbimento del CellCept è ridotto.

Colestiramina: riduzione delle concentrazioni ematiche di micofenolato.

Ciclosporina A: aumento del micofenolato se si interrompe il trattamento concomitante con CSA.

Contraccettivi orali: la farmacocinetica e la farmacodinamica dei contraccettivi orali non sono state influenzate dalla somministrazione contemporanea di CellCept.

Rifampicina e associazione di norfloxacin e metronidazolo: diminuisce la concentrazione ematica del micofenolato.

Gravidanza e allattamento

Prima di iniziare la terapia accertarsi che il test di gravidanza risulti negativo. La terapia con Micofenolato Mofetil richiede l'uso di un contraccettivo efficace fino a 6 settimane dopo l'interruzione della terapia. Controindicato in gravidanza (possibilità di malformazioni congenite anche gravi e aborto spontaneo). E' controindicato l'allattamento.

Effetti indesiderati

Le principali reazioni avverse comprendono diarrea, leucopenia, sepsi e vomito (più frequenti in pazienti pediatrici); inoltre vi è un aumento della frequenza di certi tipi di infezioni opportunistiche (vedi sopra).

Neoplasie

I pazienti che ricevono una terapia immunosoppressiva di associazione che comprende CellCept sono maggiormente a rischio per quanto riguarda lo sviluppo di linfomi e di altri tumori maligni, soprattutto della pelle. Patologie linfoproliferative o linfomi si sono sviluppati nello 0,6% dei pazienti che hanno assunto micofenolato in associazione con altri immunosoppressori all'interno di studi clinici in pazienti con trapianto renale, cardiaco ed epatico seguiti per almeno 1 anno. Tumori della pelle non-melanoma sono occorsi nel 3,6% dei pazienti; altri tipi di neoplasie si sono verificati nell'1,1% dei pazienti.

I dati seguenti sono relativi alla dose di 2 g giornalieri:

	molto comune (≥1/10)	comune (da ≥1/100 a <1/10);
<i>Infezioni e infestazioni</i>	Sepsi, candidiasi gastrointestinale, infezione vie urinarie, herpes simplex e zoster.	Polmonite, influenza, infezioni tratto respiratorio, moniliasi respiratoria, infezioni gastrointestinale, candidiasi, gastroenterite, infezioni, bronchite, faringite, sinusite, infezioni cutanee da funghi, candidiasi cutanea e vaginale, rinite
<i>Tumori benigni, maligni e non specificati</i>	-	Carcinoma cutaneo, neoplasia benigna della cute
<i>Sistema emolinfopoietico</i>	Leucopenia, trombocitopenia, anemia	Pancitopenia, leucocitosi
<i>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</i>	-	Acidosi, iperKemia, ipoKemia, iperglicemia, ipomagnesemia, ipocalcemia, ipercolesterolemia, iperlipemia, ipofosfatemia, gotta, anoressia
<i>Disturbi psichiatrici</i>	-	Agitazione, stato confusionale, depressione, ansia, alterazioni del pensiero, insonnia
<i>Sistema nervoso</i>	-	Convulsioni, ipertonìa, tremore, sonnolenza, miastenia, vertigini, cefalea, parestesia, disgeusia (alterazione del gusto)
<i>Patologie cardiache</i>	-	Tachicardia
<i>Patologie vascolari</i>	-	Ipotensione, ipertensione, vasodilatazione
<i>Patologie respiratorie, e toraciche</i>	-	Effusioni pleuriche, dispnea, tosse
<i>Patologie gastrointestinali</i>	Vomito, dolore addominale, diarrea, nausea	Emorragia gastrointestinale, peritonite, ileo, colite (compresa la colite da citomegalovirus), ulcera gastrica, ulcera duodenale, gastrite, esofagite, stomatite, costipazione, dispepsia, flatulenza, eruttazioni, iperplasia gengivale, pancreatite.
<i>Patologie epatobiliari</i>	-	Epatite, ittero, iperbilirubinemia
<i>Patologie della cute</i>	-	Ipertrofia cutanea, rash, acne, alopecia
<i>Patologie sistema muscoloscheletrico</i>	-	Artralgia
<i>Patologie renali e urinarie</i>	-	Alterazione della funzionalità renale
<i>Patologie sistemiche</i>	-	Edema, febbre, brividi, dolore, malessere, astenia

Comune l'aumento nel sangue degli enzimi epatici, della creatinina, della lattico deidrogenasi, dell'urea, della fosfatasi alcalina, perdita di peso.

Sono stati riportati casi isolati di anemia aplastica e depressione midollare, alcuni dei quali sono risultati fatali e sono stati riportati casi di aplasia eritroide pura. Si sono verificati casi isolati di patologie interstiziali del polmone e fibrosi polmonare, alcuni dei quali sono stati fatali.

14 – Plasmaferesi

PLASMAFERESI

La plasmaferesi (PE, *Plasma Exchange*) è una procedura con la quale il sangue, attraverso una macchina, viene diviso in cellule (parte corpuscolare) e plasma (parte liquida). Il plasma viene quindi “lavato” dagli anticorpi e rimesso in circolo. Il plasma tolto viene sostituito con una soluzione di albumina (proteina che viene persa nel lavaggio e che costituisce la principale proteina del sangue). Meno frequentemente il plasma viene sostituito con soluzione fisiologica o plasma fresco congelato. La procedura è spesso chiamata: scambio del plasma.

Questo intervento, in genere, si usa nelle urgenze per ottenere, nel più breve tempo possibile, un miglioramento clinico (già dopo la prima seduta), ad esempio in caso di crisi miastenica o di rapido peggioramento con coinvolgimento dei muscoli bulbari o respiratori. Può anche essere usata in attesa che altri farmaci facciano effetto, in preparazione alla timestomia o quando altri farmaci immunosoppressori non sono efficaci o hanno importanti effetti collaterali.

La PE stimola la sintesi di anticorpi specifici e se la produzione non viene inibita con l’immunosoppressione i livelli di anticorpi possono aumentare “di rimbalzo” (importante associare cortisonici e/o immunosoppressori per potenziarne e mantenerne l’effetto).

Il protocollo prevede cicli di 3-5 PE a giorni alterni, o tutti i giorni, associati ad immunosoppressione. Il miglioramento inizia nelle prime 24 ore e raramente dura per più di 10 settimane. Il miglioramento si correla ad una riduzione degli anticorpi anti-recettore. In casi selezionati il ciclo può essere

ripetuto a cadenza variabile (1-2 mesi) in particolare quando gli altri farmaci immunosoppressori non sono efficaci o non sono tollerati.

Una importante limitazione della PE è la necessità di un buon accesso venoso, e a volte se devono essere eseguiti cicli ripetuti è necessario creare una fistola artero-venosa.

POSSIBILI COMPLICANZE

Legate all'accesso venoso: ematomi; trombosi o tromboflebiti; perforazione dell'arteria; sepsi da catetere; fistole; pneumotorace se catetere venoso centrale.

Legate alla procedura: ipotensione e bradicardia a causa della grande quantità di liquido rimossa; ipervolemia; emolisi meccanica (rottura dei globuli rossi nel passaggio attraverso la macchina) con febbre; brividi e sovraccarico renale; embolia gassosa.

Legate alla reinfusione: reazioni allergiche o anafilattiche; disordini idro-elettrolitici da riduzione di calcio (tossicità da citrato con parestesie attorno alla bocca o palatali), magnesio e potassio con ipotensione; ipoproteinemia; infezioni virali o batteriche anche gravi; emorragie (per deplezione dei fattori della coagulazione).

Altre: transitori episodi di aritmia cardiaca, nausea, sensazioni di testa vuota, annebbiamento visivo, edema delle estremità, sensazione di freddo e sintomi simil-influenzali.

Controindicazioni: grave insufficienza cardio-circolatoria.

15 – Immunoglobuline

IMMUNOGLOBULINE (endovena, IVIg)

Le immunoglobuline (Ig) umane endovena sono un concentrato di anticorpi purificati e derivati dal plasma di un gruppo di donatori sani (migliaia di donatori).

Essendo emoderivati (derivato dal sangue) il processo di frazionamento del plasma e tutti i procedimenti di controllo di sicurezza e di inattivazione virali sono effettuati seguendo rigorose procedure stabilite a livello europeo. L'esatto meccanismo d'azione non è ancora conosciuto, ma probabilmente vi è un duplice effetto: modulare la risposta immunitaria e rimuovere gli anticorpi attraverso il sistema macrofagico/fagocitario (i macrofagi sono cellule del sangue deputate a “mangiare” batteri, virus ma anche anticorpi legati tra loro). Le immunoglobuline sono efficaci in molte malattie a carattere autoimmunitario.

Il miglioramento avviene entro 4–5 giorni nel circa 70% dei casi. Come per la plasmateresi (capitolo 14) il beneficio è transitorio e solitamente della durata di un mese anche se sono stati descritti benefici anche fino a 3 mesi. La dose standard è di 0,4 g/kg corporeo al giorno per 5 giorni consecutivi (oppure 2 g/Kg in una o due somministrazioni). I cicli possono essere ripetuti a cadenza mensile o, a seconda della risposta clinica, ad intervalli meno ravvicinati.

Le indicazioni sono simili alla plasmateresi (capitolo 14).

Attenzione! Prima di procedere con la prima infusione vanno dosate le IgA (anticorpi tipo A) nel sangue poiché se mancano vi possono essere reazioni allergiche anche gravi.

Gravidanza ed allattamento: da usare con cautela. La prolungata esperienza d'impiego indica che non sono da attendersi effetti pericolosi nel corso della gravidanza o per il neonato. Sono escrete nel latte materno.

Possibili complicanze. Comuni ($\geq 1\%$ e $< 10\%$ dei casi): sindrome simil-influenzale con brividi, cefalea, febbre, vomito, nausea, artralgia o lieve lombalgia; normalmente di grado lieve e autolimitantesi. Reazioni orticarioidi e/o anafilattiche; meningite asettica.

Più rare: ictus e insufficienza cardiaca congestizia (nei soggetti anziani); trombosi venosa; grave insufficienza renale acuta (soprattutto in soggetti a rischio).

Controindicazioni: grave insufficienza renale o cardiaca, precedenti reazioni da ipersensibilità, deficit selettivo di IgA.

16 – Gravidanza e miastenia

GRAVIDANZA E MIASTENIA

La maggior parte delle pazienti miasteniche è in grado di portare a termine una gravidanza senza particolari problemi e partorire un bambino sano.

La miastenia gravis non altera la motilità della muscolatura uterina.

Vi sono però alcune eccezioni e attenzioni da tenere in considerazione. In particolare, è importante che, se possibile, la gravidanza venga pianificata quando la paziente è in buon compenso miastenico ed eventualmente modificare la terapia al meglio (ridurre i farmaci o sospendere quelli tossici). Se la gravidanza avviene in condizioni precarie dal punto di vista miastenico la plasmateresi (capitolo 14) e le immunoglobuline (capitolo 15) possono essere usate per supportare la paziente. In questo caso il parto è necessariamente cesareo. Se invece la miastenia è in ottimo compenso il parto può avvenire per via naturale, dopo discussione con il ginecologo, per prendere in considerazione anche eventuali problematiche ostetriche. Una dose di idrocortisone durante il travaglio o subito dopo il parto può essere data per evitare una relativa insufficienza surrenalica in pazienti che hanno assunto dosi medio-alte di steroidi nel corso della gravidanza.

LA GRAVIDANZA PEGGIORA LA MIASTENIA?

La miastenia non viene peggiorata dalla gravidanza. Numerose casistiche hanno infatti dimostrato che solo 1/3 delle pazienti miasteniche peggiora durante la gravidanza o nel periodo post-partum, mentre 1/3 migliora e 1/3 rimane stazionario. Il decorso a lungo termine della malattia non è modificato.

In un ampio studio epidemiologico, l'unica complicanza con maggiore frequenza nelle pazienti affette da miastenia era la rottura prematura del sacco amniotico. Non vi era aumento degli aborti spontanei.

QUALI SONO I RISCHI PER IL FETO O IL NEONATO?

Il rischio globale di severi difetti alla nascita non è maggiore per le madri miasteniche, rispetto alle sane, tranne che per l'artrogriposi multipla congenita (con rari casi descritti in letteratura). L'immunosoppressione della madre sembra proteggere il neonato dalla miastenia neonatale (vedi sotto) e probabilmente anche dall'artrogriposi.

Per gli effetti dei singoli farmaci sulla gravidanza vedi i capitoli specifici. La FDA (l'ente americano che controlla i farmaci) classifica l'azatioprina come classe D (non sicura in gravidanza), mentre piridostigmina, prednisone, ciclosporina, micofenolato mofetil e IVIg come classe C (sicurezza in gravidanza non nota).

In base a diversi lavori in letteratura, comunque, piridostigmina e cortisone a dosaggi non elevati in genere possono essere usati e sono ben tollerati sia dalla madre che dal feto e non controindicano l'allattamento.

Lavori scientifici su altre patologie (trapianti d'organo) non hanno evidenziato anomalie fetali in maggior numero in pazienti che assumevano azatioprina. Con ciclosporina è emersa una frequenza più alta di aborti spontanei e gravidanze pre-termine.

COS'È LA MIASTENIA NEONATALE?

È sostanzialmente una miastenia del neonato dovuta al passaggio degli anticorpi materni nella circolazione del neonato attraverso la placenta. Si manifesta come ipotonia o difficoltà nel succhiare e nel deglutire. Tutti i neonati di madri miasteniche dovrebbero essere monitorati per l'insorgenza di miastenia neonatale (10-20% dei casi). Talora possono esservi problemi respiratori da parte del neonato. I sintomi usualmente sono transitori e scompaiono in 1-2 settimane con la progressiva scomparsa degli anticorpi materni. In questi casi è necessario supportare le funzioni vitali ed eventualmente usare gli anticolinesterasici.

Non c'è una chiara correlazione tra la severità della miastenia nella madre e la comparsa di miastenia neonatale.

Curiosità

Chiudiamo questo quaderno con alcune curiosità sulla Miastenia Gravis, non per sminuire l'entità della malattia e chi ne soffre, ma piuttosto per lanciare un messaggio di positivo ottimismo regalando un sorriso.

FORSE NON TUTTI SANNO CHE...



...anche alcuni VIP non sono stati esclusi dal vivere l'esperienza della Miastenia. È il caso, ad esempio, del ricchissimo armatore greco Onassis.



...anche se di riflesso, il famoso e compianto tenore Luciano Pavarotti, ha imparato, attraverso la malattia di sua figlia, a conoscere la Miastenia.



...sempre in ambito di personaggi famosi, anche se immaginari, si racconta che il bravissimo disegnatore Walt Disney si ispirò ad un suo amico, malato di miastenia, per caratterizzare Pisolo, uno dei sette nani della storia di Biancaneve.



Popeye, da noi noto come Braccio di Ferro, presenta sempre una marcata ptosi all'occhio, vabbè che forse è causata dall'uso della pipa, ed inoltre non è mai così forzuto come quando "assume" spinaci... non trovate che queste cose accadano anche ai miastenici con i loro particolari... spinaci? Proprio per questo, Popeye è stato scelto come emblema per le magliette dell'Associazione.



Anche in natura esistono curiose somiglianze con i miastenici. Ad esempio, il bradipo, sebbene per motivi molto distanti dalla miastenia, un po' assomiglia ai miastenici. Le sue movenze lente ma soprattutto la sua temperanza nel raggiungere gli obiettivi ne fanno certo un esempio positivo da seguire.



In natura, vi è un altro caso interessante di parallelismo. Il koala, marsupiale australiano la cui immagine è rappresentata in tutti gli orsacchiotti dei bambini del mondo, mostra sempre un'espressione triste poiché è dotato di scarsa muscolatura della mimica facciale.



A. M.
Associazione Miastenia OdV

Registro delle O.d.V. Veneto: PD0707
Registro Associazioni Comune di Padova: 984

Codice Fiscale: 92085440284

www.assmiastenia.it

Si può contattare l'Associazione Miastenia:

- ✓ *tramite posta elettronica alle e-mail:*
segreteria@assmiastenia.it, info@assmiastenia.it
- ✓ *diventando nostro amico in Facebook*
cerca Associazione Miastenia Padova

Si può sostenere l'Associazione Miastenia:

- *donando un po' del proprio tempo libero diventando volontario A.M.*
- *facendo conoscere l'A.M.*
- *attraverso donazioni in denaro, che sono deducibili nella dichiarazione dei redditi:*
 - *c/c postale Banco Posta*
IBAN: IT14 T076 0112 1000 0001 5696 354
- *scegliendo di devolvere il "5x1000" all'A.M.*
Nella dichiarazione dei redditi puoi destinare all'A.M. la quota del TUO 5x1000 IRPEF inserendo il Codice Fiscale 92085440284 nel riquadro "Sostegno delle organizzazioni non lucrative di utilità sociale, delle associazioni di promozione sociale ..di cui all'art. 10, c.1, lett. a) del d.lgs. 460/1997"

*Visto il dilagare delle truffe, l'Associazione Miastenia informa che
le raccolte fondi sono realizzate **SOLO** da volontari muniti di
tesserino di riconoscimento con logo dell'Associazione
ed in occasioni di manifestazioni o feste.
Si prega di diffidare di persone che chiedono soldi per
l'Associazione Miastenia,
senza le dovute autorizzazioni della stessa,
e di segnalare tempestivamente tali situazioni.*

