

# **CONSIGLI PER IL PAZIENTE**

*per vivere meglio la miastenia*

**a cura della Dott.ssa Roberta Ricciardi**

# SCHEMA INFORMATIVA

## Cos'è la Miastenia ?

La miastenia gravis è una malattia che colpisce i muscoli facendo perdere loro, progressivamente, tono e forza. E' una malattia neuromuscolare di tipo autoimmunitario, in cui si determina un difetto della trasmissione degli impulsi nervosi che è la causa dell'esauribilità muscolare che la caratterizza, esauribilità che è di grado variabile da caso a caso e che può arrivare anche all'impossibilità a compiere qualsiasi movimento.

## Miastenia, malattia autoimmune: che cosa significa ?

Le malattie autoimmuni, fra cui la miastenia, sono delle patologie in cui l'organismo produce anticorpi diretti contro proprie strutture che non vengono riconosciute più come appartenenti a sé stesso.

## Miastenia, chi colpisce ?

Può colpire qualsiasi persona ed a qualsiasi età. Come tutte le malattie autoimmuni colpisce però più le donne nell'età compresa tra i 15 e i 30 anni. Gli uomini sono invece spesso più colpiti dopo i 50.

## Quali sono i sintomi principali ?

Debolezza progressiva, visione doppia, abbassamento di una o ambedue le palpebre, difficoltà a deglutire, a masticare, a parlare, a camminare, a sollevare pesi... Questi disturbi sono molto variabili da caso a caso e in ogni paziente la malattia colpisce elettivamente certi muscoli mentre ne risparmia altri. La presenza di questi anticorpi "impazziti" impedisce il normale passaggio dell'impulso nervoso dal nervo al muscolo che non riesce più a contrarsi nel modo dovuto e a dare origine alla normale "forza" muscolare. La nostra vita è infatti una continua "messa in moto" di tantissimi muscoli, di cui spesso prendiamo consapevolezza solo quando purtroppo se ne perde la funzionalità. Non solo camminare, saltare, sollevare pesi, sono attività che svolgiamo grazie alla nostra efficienza muscolare, ma anche deglutire, parlare, masticare, vedere una sola immagine, tenere gli occhi aperti e respirare, sono tutte funzioni che dipendono dal nostro apparato muscolare.

## La presenza o l'assenza degli anticorpi specifici determina forme diverse di malattia. Il dosaggio degli anticorpi Anti recettore acetilcolinico e Anti Musk rappresenta l'elemento fondamentale per capire a che tipo di miastenia il paziente appartiene ed impostare la conseguente corretta terapia

Esistono infatti differenze sostanziali tra i pazienti che presentano positività degli anticorpi Anti recettore acetilcolinico (AChRAb), i pazienti con positività invece degli anticorpi anti Musk, i pazienti con positività degli Anticorpi Anti LRP4 e i pazienti con assenza di anticorpi, i così detti "sieronegativi", non solo nelle manifestazioni cliniche ma anche per l'impostazione della terapia che deve essere molto diversa in ognuno di questi quattro gruppi. Nella maggior parte dei casi vengono invece, di frequente, consigliate identiche terapie in queste quattro forme diverse di malattia, con comparsa di effetti collaterali spesso anche molto rilevanti e scarsi miglioramenti.

La Miastenia con **Anticorpi Anti LRP4** è la forma di Miastenia individuata più recentemente. E' una forma molto rara i cui anticorpi specifici non siamo ancora in grado di dosare di routine

nella maggior parte dei laboratori italiani. Risponde bene alla terapia cortisonica, immunosoppressiva e alle Immunoglobuline endovena. E' sempre invece inefficace la terapia anticolinesterasica con Mestinon. E' poi in studio costante la ricerca anche di altre forme di miastenia ancora più rare e l'individuazione degli anticorpi specifici.

### **Quali sono le principali terapie per la miastenia ?**

Se la malattia viene riconosciuta precocemente esistono oggi terapie che, se ben applicate, ci consentono il recupero della maggior parte dei pazienti ad una vita perfettamente normale. La giusta combinazione di **terapie sintomatiche** come gli Anticolinesterasici (Mestinon) che migliorano la "forza" muscolare e **terapie causali** (Cortisone, Immunosoppressori, Immunoglobuline endovena, Anticorpi monoclonali) che agiscono inibendo la produzione degli anticorpi responsabili della malattia oltre che **chirurgiche** (Timestomia), quando indicata, possono consentirci risultati veramente straordinari nella cura di questi malati. Si tratta però di terapie che vanno scelte a seconda del tipo di miastenia del paziente e modellate su ciascuno a seconda delle caratteristiche cliniche del soggetto. La terapia deve essere proprio come un vestito che va cucito addosso ad ogni ammalato di miastenia. Ed è quindi qui che risulta veramente fondamentale anche il ruolo dell'esperto. Per esempio, a differenza di quanto accade nei pazienti con positività del dosaggio degli Anticorpi Anti Recettore acetilcolinico, che rappresentano circa il 70% dei casi di miastenia, la terapia Anticolinesterasica (Mestinon) risulta invece inutile e solo causa di dannosi effetti collaterali nei pazienti con positività degli Anticorpi Anti Musk e nei pazienti sieronegativi. Anche la Timestomia risulta inutile nei pazienti con positività degli Anticorpi Anti Musk e nei soggetti sieronegativi. La conoscenza del tipo di anticorpo presente nella miastenia di ogni paziente o la sua assenza risulta essere quindi l'elemento fondamentale per l'impostazione di una corretta terapia specifica.

Nelle forme particolarmente resistenti di malattia, ed in particolare anche in quelle di tipo Anti Musk, oggi possiamo anche impiegare gli **Anticorpi Monoclonali**. In particolare **Rituximab** ed **Eculizumab** che da tempo vengono utilizzati anche a Pisa nelle forme particolarmente resistenti di malattia con buoni risultati. Oggi abbiamo poi a disposizione anche **Efgartigimod**, un frammento anticorpale progettato per ridurre gli anticorpi patogeni e che appare essere efficace soprattutto nella forma di miastenia caratterizzata dagli anticorpi anti recettore acetilcolinico.

### **Perché viene definita una malattia complessa e misteriosa?**

Perché, anche a causa della grande variabilità dei quadri clinici, è ancora una malattia riconosciuta con difficoltà e trattata spesso in modo inappropriato. La quasi totalità degli ammalati vive un vero e proprio calvario prima di arrivare alla diagnosi ed è circondata spesso da una totale incomprensione. Per chi è colpito da questa malattia è infatti difficile spiegare perché improvvisamente ha difficoltà a camminare, a parlare, a mangiare, a respirare o che vede le immagini sdoppiate. I normali esami del sangue sono perfetti, il cuore ed i polmoni funzionano bene... ma, il soggetto colpito da miastenia può anche non farcela più a compiere alcuni movimenti soprattutto se ripetuti e, spesso, passa da pigro o da depresso. Anche nell'ambiente sanitario deve peregrinare da uno specialista all'altro, a volte per mesi se non addirittura per anni, prima di trovare qualcuno in grado di effettuare la diagnosi e di individuare anche un esperto in grado di curare bene la malattia.

### **Quale è allora la maggiore difficoltà che incontra oggi un paziente affetto da miastenia o una persona che, pur avendo i sintomi della miastenia, non sa assolutamente di avere questa malattia?**

La maggiore difficoltà che incontrano questi pazienti sono legate alla carenza di medici esperti sul territorio, preparati in questo settore e alla "misteriosa" mancanza di volontà e di

interesse, da parte delle strutture competenti, verso il potenziamento di quelle esistenti. Dove ci sono oggi i pochissimi veri esperti di miastenia dovrebbero infatti poter essere create anche delle scuole in modo da trasferire questa conoscenza ad altri allievi che potessero poi, a loro volta, disseminare sul territorio la conoscenza delle cure corrette per questa malattia. Proprio per la grande variabilità clinica da caso a caso ( non esiste in pratica un paziente del tutto identico ad un altro ) la miastenia è infatti una malattia che non si imparerà mai a gestire bene solo studiandola sui libri ma per la cui conoscenza è veramente indispensabile poter visitare migliaia di pazienti e ascoltare quanto ci riferisce ogni ammalato, stando vicino a medici esperti che insegnino tutte le peculiarità infinite della malattia. E' infatti ancora purtroppo molto frequente vedere pazienti miastenici in brutte condizioni più frequentemente a causa di un'errata gestione delle terapie che a causa della gravità della malattia stessa.

## **Miastenia e Coronavirus**

Al percorso Miastenia della nostra AOUP affluiscono oggi circa 8000 pazienti e tutti chiaramente si sono molto preoccupati per questa infezione e per i possibili effetti negativi su di loro.

Anche il problema correlato al Vaccino ha creato dubbi e problematiche dato che i pazienti miastenici ben conoscono le possibili reazioni vaccinali in pazienti affetti da una malattia autoimmune come la miastenia. Ho quindi subito seguito con particolare attenzione questa nuova patologia infettiva rilevando invece come siano stati relativamente pochi i nostri pazienti miastenici che si sono ammalati e come questi abbiano poi comunque spesso superato molto bene l'infezione nella maggior parte dei casi. La maggior parte dei pazienti affetti da miastenia è in terapia cortisonica e, fin dall'inizio di questa problematica, il mio immediato rilievo è stato quello di constatare come in tutti i pazienti in trattamento cortisonico si realizzassero forme più modeste di malattia e come queste fossero superate facilmente. La mia immediata impressione è stata quindi che la terapia cortisonica, in atto per la miastenia, rendesse più semplice il trattamento anche di questa patologia proprio **perché riduceva nettamente il rischio dello sviluppo delle complicanze più gravi di questa infezione.**

La cosa positiva e interessante riguardo a questa infezione è stato infatti proprio **il rilievo della grande utilità anche della terapia cortisonica proprio nel contenimento delle complicanze determinate da questo virus.**

Purtroppo nel corso di questa infezione si verifica infatti proprio una sorta di "iperinfiammazione" che può evolvere anche in fibrosi polmonare, insufficienza respiratoria ed importanti **complicanze anche della coagulazione** con possibili eventi tromboembolici quali anche la grave Coagulazione Intravasale Disseminata (CID).

**Secondo la mia esperienza l'utilizzo anche del Cortisone, associato agli antibiotici, può invece ridurre nettamente queste rischiose evoluzioni ed aiutare fortemente il paziente verso un più rapido recupero. Il dosaggio utilizzato deve essere in genere medio-alto da valutare però in ogni singolo caso.**

Quanto da me rilevato già a giugno 2020 è stato poi confermato da numerosi studiosi che hanno pubblicato i positivi e benefici effetti del cortisone ed in particolare del Desametasone, anche nel controllo delle complicanze di questa infezione Covid-19.

Nelle situazioni più gravi, ancora oggi, nonostante l'avvento del vaccino, non sempre efficace, può quindi essere utile **sostituire temporaneamente il Deltacortene con Desametasone (Soldesam fiale) cortisonico particolarmente utile anche nel Covid.**

Lo stato infiammatorio eccessivo, che si verifica nel COVID-19, può poi portare anche a disturbi della coagulazione da trattare in modo preventivo associando al cortisone e alla terapia antibiotica di copertura anche **Enoxaparina** per ridurre così il rischio di eventuali possibili complicanze trombo-emboliche.

Nei pazienti con Miastenia, in caso di infezione, vi suggeriamo quindi, in accordo con il medico di base, di effettuare già a domicilio, un incremento immediato della terapia cortisonica in atto **sostituendo, se necessario, il Deltacortene con il Desametasone (Soldesam) in fiale in tutti i casi più gravi.** Grazie anche alla grande esperienza su tanti pazienti miastenici in terapia cortisonica sarà poi nostra cura suggerirvi il dosaggio più utile e raccomandarvi sempre **l'associazione con una terapia antibiotica di protezione** ed una eventuale terapia con **Enoxaparina** per evitare le possibili complicanze sulla coagulazione.

**Anche gli studi inglesi hanno poi, già dal giugno 2020, confermato la grande utilità del Desametasone (Soldesam) come valido aiuto per una più rapida risoluzione delle complicanze dell'infezione da Coronavirus.**

### **Vaccino anti covid e miastenia. Il ruolo del cortisone**

Come sapete, prima dell'arrivo del COVID avevamo sempre sconsigliato l'utilizzo delle vaccinazioni nei soggetti miastenici ma l'arrivo di questa sconosciuta ed inaspettata infezione ci ha costretti a rivedere la nostra negatività nei confronti dei vaccini. Nei pazienti con miastenia con anticorpi positivi, un possibile, anche se non certo, peggioramento della malattia post vaccino è possibile ma, di fronte all'attuale grave problema covid è ora difficile dare consigli categorici come facevamo prima quando dicevamo a tutti di evitare i vaccini quando possibile.

Molto dipende anche dall'età, dalle condizioni e dalle terapie del singolo paziente oltre che dalla personale reazione ai vaccini. Ognuno deve quindi affidarsi anche al proprio medico di base sull'indicazione vaccinale. Come sempre accade in queste patologie autoimmuni esistono poi grandi differenze da un individuo ad un altro nei confronti del vaccino. Alcuni lo tollerano bene, altri meno e possibili peggioramenti della miastenia sono stati rilevati in diversi casi. In chi assume cortisone il covid si manifesta, in genere, in forma molto più lieve anche se lo sviluppo degli anticorpi specifici può non verificarsi. **La cosa molto importante da segnalare è infatti che, molti pazienti che assumevano cortisone, non hanno sviluppato gli anticorpi specifici dopo il vaccino** o sono stati sviluppati a dosaggi molto bassi e non significativi. Anche in questa variabilità esiste poi una personale reazione diversa da caso a caso, diversità di cui non si riesce ancora a comprendere bene le motivazioni scientifiche in quanto spesso indipendente anche dal dosaggio di cortisone assunto. A causa di questa particolare risposta in numerose città italiane, come ad esempio Roma, non vengono effettuati vaccini anti covid in chi assume più di 10 mg di Deltacortene ritenendole inefficaci. Al momento noi non abbiamo invece rilevato sempre certezze assolute riguardo al quantitativo dei dosaggi assunti ma spesso solo imprevedibili variabilità personali.

Per le motivazioni descritte è poi quindi molto importante, dopo la vaccinazione anti COVID, **controllare sempre il sierologico** per vedere se sono stati sviluppati o no gli anticorpi specifici.

Va tenuto poi anche sempre presente che il vaccino, nel paziente miastenico, che non assume più cortisone o lo assume a dosaggi inferiori a 10 mg, può essere talvolta causa di temporanei peggioramenti della miastenia.

Ci auguriamo comunque che, in caso di infezione e delle sue tante varianti, il nostro "storico" **Cortisone** possa rappresentare sempre, per molti pazienti, un aiuto efficace per ridurre le possibili complicanze oltre che un valido supporto per un recupero migliore e più rapido.

### **Quale è l'impegno dell'Associazione MIAstenia (Associazione Italiana MIAstenia Onlus) per la conoscenza e la sensibilizzazione nei confronti di questa malattia?**

Questa associazione ha proprio, come fine elettivo, quello di diffondere la conoscenza della malattia sul territorio nazionale e di offrire assistenza e informazioni ai pazienti ed ai loro

familiari. Contribuisce anche a sostenere periodicamente, con contratti professionali, i nostri giovani neurologi che supportano l'attività assistenziale dei pazienti affetti da miastenia affluenti al nostro ambulatorio dell'ospedale di Pisa. Sostiene inoltre anche numerose altre importanti necessità del Percorso Miastenia dell'Azienda Ospedaliero Universitaria di Pisa, nei cui ambulatori affluiscono circa 8000 pazienti provenienti da tutta Italia e dall'estero, cercando anche di stimolare le Istituzioni Sanitarie affinché questa importantissima realtà possa essere sempre più adeguatamente sostenuta e supportata secondo le evidenti necessità di tutti questi ammalati. L'Associazione si fa poi spesso carico delle spese di viaggio e soggiorno per le visite dei pazienti veramente bisognosi e localizzati lontano. L'associazione continua inoltre poi a sostenere la ricerca per l'individuazione dei fattori genetici che possono predisporre lo sviluppo di questa malattia con una raccolta attiva di campioni di sangue e successiva estrazione di DNA.

**Questo fascicolo è stato realizzato dalla Dott.ssa Roberta Ricciardi per l'Associazione Italiana MIastenia Onlus.**

**L'Associazione è nata per diffondere sul territorio nazionale la conoscenza della malattia e delle sue problematiche tra il pubblico e gli operatori sanitari. Vuole anche rappresentare un mezzo importante di informazione sulle nuove conoscenze scientifiche in modo da renderle sempre più aggiornate e sempre migliore il trattamento della malattia.**

***ABBIAMO PERO' BISOGNO DELL'AIUTO DI TUTTI VOI !***

**Come aiutarci?**

- ❖ **con il vostro impegno e contributo personale all'Associazione**
- ❖ **diventando socio ordinari o sostenitori con un versamento annuale di € 30.00 (o socio sostenitore con quote superiori) con bollettino postale c/c 11722568 o bonifico bancario su c/c Bancoposta IBAN IT87 L076 0114 0000 0001 1722 568**
- ❖ **devolvendoci soprattutto il vostro 5 per mille - C.F. : 93023150506**

**Associazione Italiana MIastenia Onlus**

**Via G. Montanelli, 135 - 56121 - Pisa**

**Ricordiamo gli orari della nostra Segreteria: da lunedì al venerdì dalle ore 9:30 alle ore 12:30 allo 050/25217 oppure al 3270534207**

La Segreteria dell'Associazione è contattabile anche via e-mail all'indirizzo **[miaonlus@live.it](mailto:miaonlus@live.it)**

Le varie associazioni possono inviare le loro informazioni e i loro fascicoli informativi anche all'indirizzo **[associazionemia@live.it](mailto:associazionemia@live.it)**

**Sito web: [www.viverelamiastenia.it](http://www.viverelamiastenia.it) . Vi informiamo che il Sito è ora di nuovo attivo e che sarà regolarmente aggiornato.**

## **CONSIGLI PER L'UTILIZZO DEL MESTINON 60 mg e 180 mg a rilascio prolungato nei pazienti con Miastenia con positività del dosaggio degli Anticorpi Anti Recettore Acetilcolinico**

Il *Mestinon 60 mg cpr* ed il *Mestinon 180 mg cpr a rilascio prolungato* (Bromuro di Piridostigmina) sono farmaci puramente sintomatici che migliorano la contrazione muscolare e quindi la "forza" aumentando la disponibilità dell'acetilcolina che è il mediatore chimico grazie al quale si realizza il passaggio dell'impulso nervoso dal nervo al muscolo. Non agiscono sulle cause della malattia ma rappresentano comunque la "benzina" spesso indispensabile per far funzionare al meglio il "motore" del paziente affetto da miastenia gravis ma solo quello con positività degli Anticorpi Anti Recettore Acetilcolinico.

Anche se il *Mestinon* è solo un farmaco sintomatico, che va quasi sempre associato ad altre terapie (Cortisone, immunosoppressori come l'Azatioprina ecc ecc...), che agiscono invece sulle cause della miastenia e che quindi si propongono di contenere lo squilibrio immunologico responsabile della malattia, il suo buon utilizzo può spesso migliorare notevolmente la qualità della vita del paziente miastenico.

Il *Mestinon 60 mg* agisce in media dopo 45 minuti, dalla sua assunzione e raggiunge il massimo dell'efficacia dopo la prima ora e l'effetto comincia a decrescere nel corso della quarta. L'intervallo utile fra una dose e la successiva è quindi, in genere, di quattro ore. Le compresse da 60 mg sono divisibili in 4/4 in modo da consentire dosaggi "personalizzati", adeguati cioè alle condizioni ed alla necessità del singolo paziente.

Il *Mestinon da 180 mg cpr* è la formulazione a lento rilascio del Bromuro di Piridostigmina, la cui maggior durata d'azione (circa 8 ore) consente un riposo notturno senza interruzioni del sonno. Anche queste sono compresse divisibili per poter essere utilizzate alla dose necessaria. E' indicato l'utilizzo solo per la notte sia perché il pasto ne potrebbe ridurre notevolmente l'efficacia, sia perché il *Mestinon da 180 mg* rappresenta una specie di "ricarica" notturna da cui il paziente trae poi beneficio durante tutto l'arco della giornata.

L'attenta combinazione del *Mestinon 60 mg* durante il giorno e di quello da 180 mg durante la notte permette una totale copertura della giornata eliminando quei "vuoti" di somministrazione che spesso possono essere i responsabili di stati di inefficienza.

L'**orario di somministrazione** delle compresse di Mestinon da 60 mg, chiaramente ai dosaggi stabiliti nel singolo caso è, in genere, così suddiviso: ore 7-11-15-19. Alle ore 23 è invece opportuno assumere il Mestinon da 180 mg la cui maggiore durata d'azione copre perfettamente l'intervallo di tempo dalle ore 23 alle ore 7 del giorno successivo (8 ore). Il Mestinon da 180 mg non perde di efficacia con il frazionamento ma **non va utilizzato polverizzato e poi diluito per bocca o per la somministrazione per Sondino Nasogastrico**, perché così se ne invalida invece quasi totalmente l'efficacia.

**Il Mestinon da 60 mg, se utile ed efficace, va assunto preferibilmente a digiuno almeno 45 minuti o un'ora prima di mangiare** per poter avere così il massimo dell'efficacia.

**Il Mestinon NON deve essere assunto dai pazienti con positività degli Anticorpi Anti Musk né dai pazienti Sieronegativi perché in questi casi non migliora la malattia ma è solo causa di effetti collaterali colinergici negativi importanti.**

Anche nei pazienti con positività degli anticorpi Anti Recettore Acetilcolinico, il dosaggio del Mestinon deve essere stabilito con estrema attenzione in ogni singolo caso e variato anche dallo stesso paziente a seconda dell'andamento della malattia perché **l'utilizzo di dosaggi superiori a quelli necessari può essere causa sia di importanti effetti collaterali colinergici come anche di un anomalo indebolimento della forza muscolare che può essere confuso con l'esauribilità muscolare miastenica.**

<b>ESEMPI DI SOMMINISTRAZIONE DEL MESTINON</b> <b>per i pazienti con gli Anticorpi Anti Recettore Acetilcolinico positivi</b>
--

### Miastenia di lieve entità in ottimo compenso clinico

MESTINON 60 mg	$\frac{1}{4}$ cpr =15 mg	Ore 7-11-15-19
MESTINON 180 mg	$\frac{1}{8}$ cpr =22,5 mg	Ore 23

### Miastenia generalizzata di modesta entità

MESTINON 60 mg	$\frac{1}{2}$ cpr =30 mg	Ore 7-11-15-19
MESTINON 180 mg	$\frac{1}{4}$ cpr =45 mg	Ore 23

### Miastenia generalizzata di media entità

MESTINON 60 mg	$\frac{3}{4}$ cpr =45 mg	Ore 7-11-15-19
MESTINON 180 mg	$\frac{1}{3}$ cpr o $\frac{1}{2}$ cpr = 60 mg o 90 mg	Ore 23

### Miastenia generalizzata di discreta entità

MESTINON 60 mg	1cpr =60 mg	Ore 7-11-15-19
MESTINON 180 mg	$\frac{1}{2}$ cpr o $\frac{3}{4}$ cpr =90 mg o 135 mg	Ore 23

### Miastenia di grave entità, forme acute o gravi riacutizzazioni

MESTINON 60 mg	$1+\frac{1}{4}$ cpr o $1+\frac{1}{2}$ cpr =75 mg o 90 mg	Ore 7-11-15-19
MESTINON 180 mg	1cpr =180 mg	Ore 23

Anche se questi sono solo **semplici esempi di somministrazione**, è comunque opportuno sottolineare che mentre in casi molto particolari e selezionati è possibile aumentare le dosi del *Mestinon* da 60 mg anche a dosaggi superiori ai 60 mg per singola somministrazione, per quanto riguarda il *Mestinon da 180 mg* non è assolutamente consigliabile utilizzare dosaggi superiori ai 180 mg (1 cpr) **per la sola somministrazione notturna** (massimo dosaggio). Il *Mestinon da 180 mg* non perde la sua efficacia con il frazionamento in quarti e quindi può essere diviso tranquillamente a  $\frac{1}{4}$  cpr,  $\frac{1}{2}$  cpr e  $\frac{3}{4}$  ma **non può invece essere polverizzato per essere diluito in acqua e somministrato per Sondino Naso-Gastrico perché questa modalità ne invalida l'efficacia.**



## **GLI AGGIUSTAMENTI DELLA TERAPIA CON MESTINON nel paziente con positività del dosaggio degli Anticorpi Anti Recettore Acetilcolinico**

La Miastenia ha per sua caratteristica quella di essere una malattia ad andamento fluttuante. I peggioramenti e i miglioramenti della sintomatologia spesso si alternano nel singolo paziente a volte anche per lunghi periodi, soprattutto nei primi anni della malattia. Di conseguenza la terapia sintomatica con Mestinon potrà dover essere sottoposta ad aumenti o a riduzioni dei dosaggi a seconda dell'andamento variabile della malattia.

E' quindi importante informare il paziente sulla possibilità di comparsa di alcuni sintomi, **segno evidente di sovradosaggio** di questo tipo di terapia e che dovranno sempre comportare un'opportuna riduzione del dosaggio del Mestinon assunto.

### **Se il Mestinon assunto è troppo o se viene assunto da pazienti Sieronegativi o Anti Musk positivi compaiono effetti collaterali.**

#### **Questi sono i principali effetti collaterali del Mestinon :**

- Crampi muscolari, Fascicolazioni Muscolari
- Tremori
- Blocchi delle articolazioni delle dita delle mani o dei piedi
- Miochimie perioculari (Tremori dei muscoli intorno agli occhi)
- Diarrea, crampi addominali, Nausea, Vomito
- Incontinenza urinaria
- Aumento della sudorazione, aumento della salivazione e lacrimazione

Se il paziente riferisce anche la comparsa di uno solo di questi sintomi ma in modo importante, soprattutto diarrea o crampi muscolari, sarà infatti opportuno prendere subito in considerazione la **riduzione** della posologia del Mestinon assunto che, in molti casi, può arrivare anche alla sua sospensione.

*Se **per esempio** il paziente assumeva  $\frac{3}{4}$  di cpr (45 mg) di Mestinon 60 mg, ore 7-11-15-19, si provvederà alla riduzione a  $\frac{1}{2}$  cpr (30 mg), ore 7-11-15-19.*

*Se invece, per esempio, il paziente riferisce solo la comparsa di crampi muscolari notturni dopo la somministrazione di  $\frac{1}{2}$  cpr (90 mg) di piridostigmina 180 mg, alle ore 23, si ridurrà questa dose a  $\frac{1}{4}$  di cpr (45 mg) alle ore 23.*

### **Se il paziente risulta Sieronegativo (Anticorpi Anti Recettore Acetilcolinico) o Anti Musk positivo il Mestinon va sempre subito sospeso.**

#### **Se il Mestinon invece è poco:**

Non verrà riferito alcuno degli effetti collaterali sopra descritti ma saranno presenti solo sintomi legati all'esauribilità muscolare e quindi ad un peggioramento della debolezza miastenica. Si dovrà quindi provvedere a un **aumento** della terapia, sia di quella anticolinesterasica con Mestinon che delle altre terapie associate (in particolare **il cortisone**).

*Per esempio, se il paziente assumeva  $\frac{1}{2}$  cpr (30 mg) di Mestinon 60 mg, ore 7-11-15-19, si provvederà ad aumentare la dose a  $\frac{3}{4}$  cpr (45 mg), agli stessi orari e, se non sufficiente, si passerà a 1 cpr (60 mg), rispettando sempre gli stessi intervalli fra una somministrazione e l'altra. Se invece, per esempio, il paziente riferisce un aumento della "debolezza" notturna dopo la somministrazione di  $\frac{1}{2}$  cpr (90 mg) di Mestinon 180 mg alle ore 23, si aumenterà questa dose a  $\frac{3}{4}$  di cpr (135 mg) alle ore 23 e se non sufficiente si passerà a 1 cpr = 180 mg.*

## **Miastenia Oculare Sieronegativa.**

E' caratterizzata da disturbi solo oculari molto variabili da caso a caso. Può essere presente **diplopia** ( visione doppia ) **e/o ptosi palpebrale** ( abbassamento di una o ambedue le palpebre ); è prevalentemente monolaterale e spesso fluttuante. Molti pazienti con forme modeste di malattia possono quindi anche convivere con il disturbo senza interventi terapeutici mirati.

**Il dosaggio degli anticorpi specifici Anti Recettore acetilcolinico è negativo o comunque sempre inferiore a 1 e sempre negativo è poi il dosaggio degli Anticorpi anti Musk.**

La gravità del disturbo è variabile. Abbiamo infatti forme molto modeste di malattia con ptosi palpebrale mono laterale fluttuante e forme più importanti in cui la ptosi o la diplopia possono associarsi anche a disagi rilevanti per il paziente.

Nelle forme più importanti è quindi necessario intervenire terapeuticamente.

**La Miastenia oculare risponde in maniera elettiva al cortisone** e, nelle forme più resistenti, anche alle Immunoglobuline endovena.

Nella maggior parte dei casi l'utilizzo del cortisone, ed il dosaggio necessario da utilizzare, sono correlati all'importanza del disturbo. Solo nei casi più gravi ci può essere tendenza alla dipendenza dal cortisone.

**Nella maggior parte dei casi, una volta raggiunto il compenso del disturbo, il cortisone può invece essere ridotto** e utilizzato anche a dosaggi molto bassi.

**Nelle forme sieronegative sono inefficaci sia il Mestinon che la timectomia.**

**E' quindi fondamentale evitare sempre l'utilizzo del Mestinon che nella Miastenia oculare sieronegativa è solo causa di tanti effetti collaterali colinergici importanti come ad esempio i crampi muscolari, i blocchi articolari, i tremori, la sudorazione, disturbi intestinali ecc ecc**

Quindi nella Miastenia Oculare Sieronegativa:

**SI a:**

Cortisone

Immunoglobuline Endovena (solo nelle forme resistenti)

**NO a:**

Anticolinesterasici (Mestinon)

Immunosoppressori

Timectomia

## MIASTENIA CON ANTICORPI ANTI MUSK POSITIVI

Rappresenta circa il 10% delle forme di miastenia che fino a pochi anni fa venivano definite "sieronegative". C'è una predominanza di pazienti con disturbi di tipo bulbare ed infatti le difficoltà a deglutire, a masticare e a parlare sono spesso importanti in questo tipo di malati. Anche i problemi oculari possono essere presenti con ptosi palpebrale e diplopia anche importante. **La terapia cortisonica rappresenta un trattamento molto importante ed efficace in questa forma di Miastenia.**

A differenza di quanto accade nei pazienti con Anticorpi AchR positivi il miglioramento clinico, che si ottiene con la terapia, si correla spesso a una riduzione del dosaggio anticorpale. **Non essendoci un blocco del recettore nicotinico, da parte dell'anticorpo, l'utilizzo della terapia anticolinesterasica con Mestinon è inutile e dannoso e causa importanti disturbi collaterali colinergici. Non va quindi mai usato il Mestinon nei pazienti Anti Musk positivi!**

E' stato inoltre scoperto che l'anticorpo anti Musk interferisce proprio con la colinesterasi il che giustifica ulteriormente i gravi fenomeni di intolleranza e di ipersensibilità che questi pazienti manifestano in seguito all'assunzione del Mestinon.

**Questo tipo di Miastenia risponde molto bene al cortisone e infatti spesso rappresenta il trattamento migliore nella maggior parte di questi pazienti a volte unitamente a cicli periodici di Immunoglobuline endovena. Molti immunosoppressori risultano invece scarsamente efficaci. Recentemente sono invece sempre più spesso stati rilevati risultati positivi con l'utilizzo degli Anticorpi Monoclonali. In particolare l'utilizzo del Rituximab sembra evidenziare risultati positivi nella maggior parte dei casi di pazienti anti Musk trattati.**

**L'intervento di Timectomia risulta invece inutile nella Miastenia Anti Musk.**

In genere in molti pazienti Anti Musk positivi si rileva spesso un livello soglia di cortisone al di sotto del quale i disturbi possono ripresentarsi anche in modo importante.

Il dosaggio quindi ideale è variabile da caso a caso ma spesso può arrivare ad essere anche molto basso.

In questi pazienti Anti Musk è importante anche **controllare sempre periodicamente la funzionalità respiratoria** che è particolarmente "fragile" in questa forma di Miastenia.

Quindi:

**SI a:**

- Cortisone
- Immunoglobuline endovena (nelle situazioni di aggravamento importante)

**NO a:**

- Anticolinesterasici: (Mestinon)
- Timectomia

## LA TERAPIA CORTISONICA personalizzata per la cura della Miastenia (Brevi consigli)

La Terapia cortisonica rappresenta ancora oggi il presidio terapeutico più importante e più comunemente impiegato nel trattamento della Miastenia. Il **PREDNISONE (Deltacortene)** è in genere il farmaco di prima scelta per le forme di malattia non controllabili in modo soddisfacente con i soli farmaci sintomatici, gli Anticolinesterasici (Mestinon) nella miastenia con Anticorpi Anti Recettore Acetilcolinico positivi. **Il Deltacortene è disponibile sia in compresse da 25 mg che da 5 mg.** Questo facilita la costruzione di terapie a dosaggi personalizzati e la successiva lenta e attenta riduzione del farmaco una volta raggiunto il miglioramento stabile della malattia.

Nel trattamento della Miastenia la terapia steroidea va effettuata preferibilmente **alle ore 8, dopo colazione, in dose unica mattutina**, a dosaggi che variano da caso a caso a seconda della gravità di malattia. Quando il dosaggio prescritto è abbastanza elevato è preferibile raggiungerlo nell'arco di qualche giorno allo scopo di ridurre al minimo la possibilità di comparsa del transitorio peggioramento che l'inizio della terapia cortisonica può, in alcuni casi, comportare.

**In casi particolarmente gravi** e nei pazienti critici, in cui è importante ottenere un rapido miglioramento, il Prednisone può essere temporaneamente sostituito con il **Desametasone** in fiale per via intramuscolare o endovenosa. L'equivalenza è semplice da attuare dato che **25 mg di Deltacortene corrispondono perfettamente a 4 mg di Desametasone** (Soldesam o Decadron fiale) ma l'efficacia di questo tipo di cortisone è sicuramente molto più rapida e a volte maggiore.

**Una volta raggiunta la stabilizzazione della malattia si procede quindi a una graduale e lentissima riduzione del Prednisone fino al raggiungimento della dose minima sufficiente a contenere la miastenia.** La terapia cortisonica va però sempre effettuata ai dosaggi utili e per i tempi che in ogni caso si rendono necessari. La rapida riduzione o la brusca interruzione di questa terapia possono infatti determinare peggioramenti, anche gravi, della sintomatologia miastenica.

**Nei casi di pazienti sottoposti anche a timectomia, quando questo intervento risulta efficace, si può riuscire ad arrivare, nel tempo, anche alla sospensione sia del Mestinon che del Deltacortene e quindi ad uno stato di remissione completa della malattia.**

La **dieta iposodica** è fondamentale per chi assume cortisone a lungo termine. Oltre che povera di sale è importante che la dieta non ecceda mai nemmeno nell'uso né dei carboidrati né dei grassi.

Utile invece è una dieta abbastanza a favore delle **proteine**.

Alla terapia cortisonica è poi consuetudine associare sempre un **gastroprotettore** da assumere preferibilmente la sera alle ore 22 circa. Nei soggetti **ipertesi o diabetici** l'introduzione di una terapia cortisonica rende necessario anche un aggiustamento della terapia anti ipertensiva o antidiabetica in atto. Chi assume cortisone dovrà poi controllare regolarmente anche tutti quei parametri che possono essere suscettibili di alterazioni legate all'uso di questo farmaco (**glicemia, colesterolo, trigliceridi**).

In caso di Ipopotassiemia è poi sempre molto utile somministrare **Potassio**, se necessario, cercando di mantenere i valori della potassiemia a dosaggi non inferiori a 4 nmol/l. Per chi assume cortisone Integrare poi la dieta anche con **calcio e Vitamina D3 oltre a fare ogni anno una Densitometria Ossea femorale e vertebrale e sottoporla a specialista.**

## L'AZATIOPRINA (Brevi consigli)

L'Azatioprina è il farmaco immunosoppressore il cui impiego nella cura della Miastenia risuota ancora i maggiori consensi. Può essere utilizzata come monoterapia immunosoppressiva nelle forme non gravi di malattia o quando esiste una controindicazione assoluta all'uso del cortisone. L'Azatioprina si utilizza però spesso anche in associazione al cortisone quando questo non è in grado, da solo, di contenere la sintomatologia in maniera soddisfacente o per ridurre le dosi del Deltacortene.

**Il dosaggio di 100 mg/die, diviso in due somministrazioni appare essere, nella maggior parte dei casi, il dosaggio sufficiente a contenere la malattia, sempre se il paziente è sensibile a questo tipo di trattamento.**

L'Azatioprina non è infatti efficace in tutti i pazienti ma lo è, in genere, in circa il 60% dei casi.

Ad eccezione di alcune rare situazioni, dosaggi superiori non sembrano incrementare il successo terapeutico a discapito invece di una quasi certa maggiore possibilità di comparsa di effetti collaterali importanti (anemia, leucopenia, piastrinopenia o alterazioni gravi degli indici di funzionalità epatica).

Aspetti negativi dell'Azatioprina sono rappresentati dalla **lunga latenza (in media circa 9 mesi) necessaria per raggiungere l'effetto terapeutico, dalla possibile comparsa di effetti collaterali indesiderati (leucopenia, trombocitopenia, piastrinopenia, disturbi gastrointestinali, maggiore suscettibilità alle infezioni e aplasia midollare, anche se abbastanza rara) e dalla comparsa di "intolleranza epatica"** di alcuni soggetti spesso rilevabile dall'innalzamento dei valori ematici degli indici di funzionalità epatica già dopo poche somministrazioni del farmaco e spesso in modo apparentemente anche del tutto asintomatico. Da qui l'importanza di **effettuare, soprattutto nel primo mese di trattamento, controlli ravvicinati degli indici di funzionalità epatica oltre che dell'emocromo** (emocromo, transaminasi GOT e GPT, fosfatasi alcalina, bilirubina, gamma GT). Si consiglia di eseguire questi esami ogni settimana nel primo mese di terapia e di ripeterli poi ogni mese. Intolleranze e alterazioni della funzionalità epatica tardive sono infatti possibili. Va inoltre detto che molto spesso alla terapia con Azatioprina è necessario aggiungere una terapia cortisonica, anche se a basso dosaggio, per ottenere il miglioramento necessario.

Quando l'Azatioprina è efficace rappresenta spesso ancora il miglior trattamento immunosoppressivo per la Miastenia ma, purtroppo, c'è anche un discreto numero di pazienti in cui questo tipo di terapia non ha invece efficacia sulla malattia.

## LE IMMUNOGLOBULINE ENDOVENA ( Brevi consigli )

La somministrazione per via endovenosa di alte dosi di **Immunoglobuline** rappresenta un importantissimo presidio terapeutico per quanto riguarda il trattamento di prima scelta non solo della crisi miastenica ma anche di tutte quelle condizioni di importante aggravamento della malattia in cui è necessario mettere il paziente in uno stato di sicurezza per quanto riguarda le funzioni vitali (deglutizione, fonazione, respirazione). Risultano utilissime anche in tutte quelle situazioni di peggioramento della malattia in cui si debba cercare di evitare incrementi troppo elevati della terapia cortisonica. Nel trattamento della miastenia le **Immunoglobuline endovena** trovano oggi sempre maggiori consensi, in associazione alla terapia, anche per la loro facilità di somministrazione e la bassa incidenza di effetti collaterali. **Il protocollo più utile nella miastenia, anche secondo la nostra esperienza, è quello di 0,4 gr/kg peso al giorno per 5 giorni** e, nelle situazioni critiche, l'intervallo medio, tra un ciclo e l'altro è, in genere, di 30 giorni fino al raggiungimento del miglioramento clinico stabile e quindi poi della loro conseguente sospensione. In ogni paziente gli intervalli possono però essere anche più lunghi in seguito alla risposta positiva al trattamento, fino alla loro sospensione quando non più necessarie. E' molto importante anche una giusta velocità di infusione che deve essere di circa 5 grammi ogni ora.

**Una nostra grande vittoria era stata poi la sofferta conquista dell'inserimento delle Immunoglobuline endovena (IGIV) come trattamento (istituzionalmente riconosciuto da AIFA) da utilizzare nelle forme importanti di Miastenia. Sono state infatti inserite nell'elenco istituito ai sensi della Legge n. 648/96 per il trattamento della miastenia gravis.** Purtroppo a causa dei costi elevati e della loro ridotta disponibilità la loro somministrazione è ora invece spesso difficoltosa. Ci auguriamo quindi che, vista l'importante efficacia di questo tipo di trattamento ne venga presto di nuovo facilitata la sua importante somministrazione nelle situazioni critiche della miastenia,

Noi crediamo da anni nella grande efficacia di questo tipo di trattamento nelle situazioni critiche della Miastenia e quindi **il raggiungimento di questo traguardo, ottenuto grazie al nostro particolare impegno, è stato, per la scuola pisana, motivo di grandissima soddisfazione professionale ed umana.** Questo grande risultato era arrivato infatti proprio in seguito alle nostre ripetute insistenze, dalla Commissione consultiva Tecnico-Scientifica (CST) dell'AIFA che, nelle sedute del 5,6,7 e 8 Marzo 2019, ha ritenuto i nostri dati idonei all'inserimento nelle liste 648 delle Immunoglobuline per via endovenosa (IGIV) **per le indicazioni da noi suggerite e ora riportate anche nelle linee guida internazionali:**

- **Crisi Miastenica** (in alternativa alla Plasmaferesi)
- **Forme di malattia rapidamente ingravescenti** e nelle fasi di riacutizzazione della malattia, quando è necessario un miglioramento rapido della forza muscolare per ridurre al minimo il rischio di paralisi bulbare o di insufficienza respiratoria
- **Fasi iniziali di malattia**, in attesa dell'effetto della terapia cortisonica e/o immunosoppressiva
- **Come preparazione alla timectomia**, nei pazienti non sufficientemente compensati dalle terapie specifiche di base
- **In pazienti non responsivi alle terapie** farmacologiche steroidee e/o immunosoppressive oppure aventi controindicazioni al loro utilizzo.

Purtroppo gli attuali problemi sanitari ed economici post Covid hanno attualmente ridotto nettamente l'utilizzo delle immunoglobuline endovena in tutte le condizioni in cui sarebbero invece necessarie. Noi siamo però fiduciosi in una di nuovo loro più semplice diffusione.

Secondo la nostra esperienza le Immunoglobuline endovena sono infatti un trattamento davvero fondamentale per la loro potenzialità terapeutica in questo tipo di malattia e in altre patologie autoimmuni. **Rappresentano infatti una delle chiavi indispensabili per aprire la porta dell'immunomodulazione che sicuramente rappresenta il futuro della terapia, non solo della Miastenia ma anche di tante altre malattie autoimmuni.**

## LA TIMECTOMIA

Il **TIMO** gioca un ruolo molto importante nell'innescare della malattia e infatti, nella maggior parte dei pazienti, si rileva un'alterazione di questa ghiandola: **Iperplasia o Timoma**.

**Il ruolo della timectomia nel trattamento della Miastenia con Anticorpi Anti Recettore Acetilcolinico positivi** è ormai stato confermato anche dai numerosi successi clinici che la Timectomia ha, nel tempo, determinato. Il ruolo della Timectomia è infatti quello di poter indurre la remissione della Miastenia ponendosi come l'unico intervento veramente strategico nella storia naturale di questa malattia. La Timectomia incrementa infatti sicuramente le possibilità di successo nella cura di questa malattia. La percentuale di pazienti che va incontro a remissione di malattia aumenta infatti vertiginosamente nei pazienti operati rispetto a quelli non sottoposti a timectomia. La Timectomia si rende sempre necessaria in caso di **Timoma** mentre negli altri casi e in particolare nella **Iperplasia Timica** occorre valutare l'opportunità di intervenire chirurgicamente in base alle caratteristiche cliniche del paziente. **La Timectomia non è invece assolutamente indicata nei pazienti Anti Musk Positivi e nei Pazienti Sieronegativi.**

Anche le tecniche chirurgiche per la Timectomia si sono molto evolute e oggi possiamo quindi effettuare anche scelte chirurgiche adeguate a seconda delle dimensioni e delle caratteristiche della patologia timica presente. Indipendentemente dal tipo di approccio chirurgico, nel paziente con miastenia, la Timectomia deve essere sempre di tipo radicale, comprendente oltre al timo anche il grasso mediastinico che si estende fino alla base del collo e verso il diaframma, dove è possibile riscontrare residui timici.

Le vie di accesso chirurgico più utilizzate per questo tipo di intervento sono:

- **Sternotomia** (attraverso lo sterno, in caso di timomi di discrete dimensioni),
- **Transcervicale** con sezione del manubrio sternale,
- **Cervicale** (taglio alla base del collo),
- **Con incisione "cosmetica"** (inframammaria e video assistita),
- **Cervicotomia e Toracosopia monolaterale,**
- **Cervicotomia e Toracosopia bilaterale,**
- **Video Toracosopia robot assistita.** Questo tipo di timectomia mini invasiva viene regolarmente effettuata a Pisa in caso di iperplasia timica o di piccoli timomi

Pisa è oramai da tempo un centro di rilevanza nazionale e internazionale per la cura della Miastenia Gravis, grazie proprio anche a un percorso integrato sia neurologico che chirurgico ed infatti, da molti anni, a Pisa, vengono a curarsi e ad operarsi di timectomia, pazienti provenienti da tutt'Italia e dall'estero. La nostra collaborazione operativa tra Neurologi, Chirurghi Toracici ed Oncologi ( in caso di Timoma ) è infatti proprio uno dei principali elementi alla base dei nostri risultati nella cura della Miastenia.

**A Pisa, a seconda della tipologia del timo e delle sue dimensioni, gli interventi di timectomia vengono attualmente effettuati principalmente per via sternotomica o endoscopica (Prof. Marco Lucchi) o per via Robotica Mini-Invasiva (Prof.ssa Franca Melfi).** Queste modalità chirurgiche ci consentono l'asportazione radicale del timo e del grasso peritimico **per via sternotomica** tradizionale (timomi di notevoli dimensioni o infiltranti) o **per via endoscopica o mini invasiva** (in caso di iperplasia o di piccoli timomi) senza taglio dello sterno. Anche le timectomie tradizionali per via sternotomica sono sempre comunque particolarmente curate anche dal punto di vista estetico grazie a tagli piccoli quanto possibile e anche alla sutura intradermica.

Continuiamo poi costantemente a sottolineare l'importanza fondamentale di associare sempre alla Timectomia anche un corretto trattamento neurologico specifico e a ribadire

l'importanza di personalizzare al massimo l'impostazione di ogni trattamento. La costruzione di una terapia modellata su ciascun paziente rappresenta infatti un elemento distintivo fondamentale nella cura della Miastenia da parte della scuola pisana.

**A Pisa anche la terapia neurologica personalizzata viene infatti sempre associata brillantemente alla metodica chirurgica sia per quanto riguarda la Timectomia attraverso lo sterno o per via endoscopica sia per la Timectomia per via mini invasiva effettuata nel Centro robotico specialistico mini invasivo.**

È però importante ribadire sempre che la Timectomia sia per via sternotomica o endoscopica che per via Robotica mini invasiva deve essere comunque un intervento limitato a precise indicazioni.

Evidenziamo quindi quelle che sono le più importanti indicazioni per l'intervento di Timectomia e quelle che invece sono le condizioni in cui la Timectomia non appare indicata nei pazienti affetti da miastenia:

**SI' alla timectomia:**

- Nei pazienti con Timoma.
- In pazienti con iperplasia timica e con positività degli Anticorpi Anti Recettore per l'acetilcolina con età inferiore a 70 anni e senza malattie generali importanti che possano rappresentare una controindicazione all'intervento.

**La timectomia NON è invece consigliata:**

- Nei pazienti con dosaggio anticorpi Anti Musk positivo;
- Nelle forme di Miastenia solo Oculare con dosaggio Anticorpi Anti Recettore per l'acetilcolina negativo;
- Nei rari pazienti con modeste forme di Miastenia generalizzata ma con dosaggio degli Anticorpi Anti Recettore per l'acetilcolina negativo (Pazienti Sieronegativi);
- Nei pazienti con più di 60 anni, senza timoma, salvo situazioni particolari.

E' poi da sottolineare che l'efficacia della Timectomia nella Miastenia non è mai immediata dopo l'intervento ma si realizza sempre dopo un tempo variabile in media di circa tre o più anni.



## GLI ANTICORPI MONOCLONALI

### **Il Rituximab**

L'avvento del Rituximab, che è un Anticorpo Monoclonale, ha creato nuove speranze di cura anche nelle forme di miastenia refrattarie alle cure abituali. L'utilizzo del Rituximab rappresenta oggi sicuramente un'opportunità terapeutica in più anche nelle forme refrattarie di miastenia. Questa strategia terapeutica si basa sulle cellule B autoreattive che hanno un chiaro ruolo patogenetico anche nello sviluppo della miastenia. La terapia mirata alle cellule B si è imposta come un trattamento efficace nella gestione di diverse malattie autoimmuni. Rituximab è un anticorpo monoclonale che spesso è in grado di determinare un miglioramento significativo anche nel trattamento della miastenia con conseguente possibilità di riduzione delle terapie specifiche di base. La risposta terapeutica è però purtroppo molto variabile da caso a caso anche riguardo alla durata dell'effetto terapeutico.

Anche alcuni casi di **Miastenia Anti Musk positiva**, e refrattaria, hanno ben risposto al trattamento con Rituximab anche se è però sempre presente una costante variabilità per quanto riguarda sia la positività della risposta che la durata dell'effetto del trattamento.

### **Eculizumab**

Anche il trattamento con Eculizumab viene associato ad un buon miglioramento della miastenia generalizzata importante ed associata a positività degli anticorpi anti recettore acetilcolinico. Eculizumab non agisce sulle cellule B ma sul Complemento.

Oggi abbiamo poi a disposizione anche **Efgartigimod**, un frammento anticorpale progettato per ridurre gli anticorpi patogeni e che appare essere efficace soprattutto nella forma di miastenia caratterizzata dagli anticorpi anti recettore acetilcolinico.

Uno studio positivo in corso si sta rilevando essere anche quello relativo all'utilizzo dell'anticorpo monoclonale **Rozanolizumab di Ucb** che appare indicativo di miglioramenti statisticamente significativi e clinicamente rilevanti nei pazienti oggi trattati anche se ancora in via sperimentale.

**Ci sono poi altri Anticorpi Monoclonali in via di realizzazione con diversità di campi di azione e in fase di studi più approfonditi proprio per rilevare le loro indicazioni elettive.**

## ALCUNI CONSIGLI GENERALI

- **Non esistono controindicazioni all'uso di mezzi di contrasto anche iodati per gli esami radiologici se il paziente è in buon controllo di malattia e non riferisce particolari personali allergie al mezzo di contrasto.**
- **Non si deve avere paura di assumere gli antibiotici**, evitando chiaramente quelli controindicati. Ricordare sempre che chi assume il cortisone raramente può avere la febbre e se ci sono ad esempio infezioni delle vie aeree con tosse e catarro assumere antibiotici anche per via i.m. o ev, se necessari. Possono essere assunti tranquillamente antibiotici come per esempio Cefalosporine tipo Ceftriaxone come il Rocefin per via i.m. Oraxim 500 mg 1 cpr due volte al giorno, Cronocéf, Ceporex, Keforal, Claforan ecc.. Nelle leggere infezioni, sempre delle vie aeree, si possono utilizzare anche alcuni Macrolidi come per es Assoral 300 mg ecc 1 cpr /die.
- **Come antidolorifici, antipiretici, antiinfiammatori**, utilizzare: Fans (Voltaren, Orudis, Nimesulide ecc.) o Acido Acetilsalicilico (Aspirina) o Paracetamolo (Efferalgan, Tachipirina, Tachipirina orosolubile 1000 mg granulato in bustine)
- **Non esistono controindicazioni all'impiego di anestetici locali** (Lidocaina, Tetracaina, Carbocaina, Mepivacaina ecc.) per piccoli interventi chirurgici e odontoiatrici in anestesia locale. Da evitare, se possibile, la Procaina.
- **Evitare le vaccinazioni non indispensabili, quando possibile.**
- **Utilizzare con una certa precauzione (anche se modesta) i contraccettivi ormonali** e i progestinici in generale. Quando necessari utilizzare preferibilmente preparazioni a basso dosaggio.
- **I farmaci lassativi e alcuni diuretici** debbono essere usati con cautela solo perché possono indurre una perdita di potassio ma non sono controindicati di per sé. Se assunti basta quindi controllare il valore della Potassiemia.
- **Come bevande sono da evitare gli "analcolici"** contenenti estratti di china (il cosiddetto "amaricante"): china, acqua brillante, acqua tonica, bitter, crodino ecc.
- **Evitare di mangiare la liquirizia in abbondanza** perché la liquerizia fa trattenere sodio e di conseguenza fa diminuire la concentrazione ematica del Potassio.
- Si consiglia una **dieta rigorosamente iposodica** per chi è in terapia cortisonica.
- **Evitare l'uso di integratori contenenti Magnesio.**

# **CONSIGLI DIETETICI PER IL PAZIENTE IN TERAPIA CORTISONICA**

- **DIETA RIGOROSAMENTE IPOSODICA**

(ridurre drasticamente il sale e l'utilizzo di cibi salati)

- **RIDURRE L'ASSUNZIONE DEI CARBOIDRATI**

(pasta, pane, dolci, zucchero ecc...)

- **RIDURRE L'ASSUNZIONE DEI GRASSI**

(formaggi, burro, salumi, latte intero ecc...)

- **AUMENTARE L'ASSUNZIONE DI PROTEINE**

(carne, pesce, legumi) senza però eccedere nei pazienti sottoposti a Timectomia per Timoma

---

## FARMACI DA EVITARE O DA USARE CON CAUTELE NELLA MIASTENIA GRAVIS

1. **Chinino e chinidina** (bibite analcoliche amaricanti)
  2. **Procainamide**
  3. **Anestetici** (curari e anestetici volatili)
  4. **Barbiturici**, benzodiazepine e tranquillanti maggiori
  5. **Morfina\*** ( usare solo piccoli dosaggi se necessari)
  6. **Penicillamina, Cloroquina**
  7. **Magnesio**
  8. **Antibiotici controindicati:**
    - Ampicillina
    - Aminoglicosidi (Streptomycina, Kanamicina, Neomicina ecc.)
    - Viomicina, Paramomicina, Colistina, Lincomicina, Clindomicina
    - Tetracicline
    - Polimixina A e B
    - Alcuni Chinolonici\*: levofloxacina, ciprofloxacina [sporadici peggioramenti]
    - Telitromicina
    - Amoxicillina (Augmentin)
    - Azitromicina
  9. **Sulfamidici\***
  10. **Antipertensivi:**
    - Beta-bloccanti
    - Ganglioplegici
    - Guanetidina
    - Omatropina
    - Diuretici depletori di Potassio\* [segnalati sporadici peggioramenti]
    - Calcio-antagonisti\* [segnalati sporadici peggioramenti]
  11. **Antistaminici\***
  12. **Sedativi per la tosse\***
  13. **Timololo** (Timoptol collirio)
  14. **Miorilassanti** (Muscoril, Lyseen)
  15. **Interferoni**
  16. **Antiepilettici** (Fenobarbital, Fenitoina, Etosuccimide)
  17. **Tossina botulinica**
  18. **Mezzi di contrasto iodati\***
  19. **Metoclopramide cloridrato** (Plasil)
- \* controindicazione relativa

---

*a cura della dott.ssa Roberta Ricciardi*

## **ESAMI EMATOCHIMICI**

**Sono consigliati ogni 60 giorni ai pazienti in terapia cortisonica e ogni 30 giorni nei pazienti in terapia immunosoppressiva cronica.**

### **Si richiede:**

- Emocromo con formula leucocitaria
  - VES
  - Glicemia
  - Elettroliti (Ca, Na, K, P, Mg)
  - Transaminasi (GOT, GPT)
  - Gamma - GT
  - Fosfatasi alcalina
  - Biliburina totale, diretta ed indiretta
  - Colesterolo totale e Colesterolo - HDL
  - Trigliceridi
  - Dosaggio immunoglobuline
  - Amilasemia
  - Creatininemia ed Azotemia
- 
- Esame completo urine
- 
- ✓ Per chi assume cortisone effettuare Densitometria ossea vertebrale e femorale basale e da ripetere ogni 12 mesi
  - ✓ Per chi assume Azatioprina effettuare esami funzionalità epatica ed emocromo inizialmente ogni settimana per il primo mese e poi ogni mese per tutta la durata della terapia.