

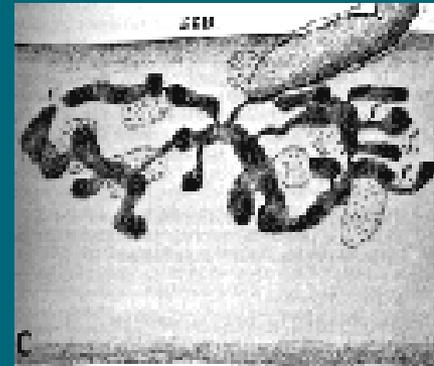
DICHIARAZIONE SUL CONFLITTO DI INTERESSI

Il sottoscritto Maurizio Inghilleri in qualità di relatore dell'evento «VII Congresso Nazionale Associazione Neurologia Emergenza Urgenza (ANEU)» ai sensi dell'art. 3.3 sul Conflitto di Interessi, pag. 18,19 dell'Accordo Stato-Regione del 19 aprile 2012

Dichiara che negli ultimi due anni ha avuto rapporti di finanziamento come Speaker/Consulente con:

Alexion Pharma Italy Srl

gMG: inquadramento clinico e terapeutico della crisi miastenica



Maurizio Inghilleri



SAPIENZA
UNIVERSITÀ DI ROMA

Dipartimento di Neuroscienze Umane
Centro Malattie Rare Neuromuscolari

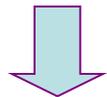
Malattie della giunzione neuro-muscolare (NMJ)

Disturbi eterogenei:

- congeniti
- autoimmuni
- tossici

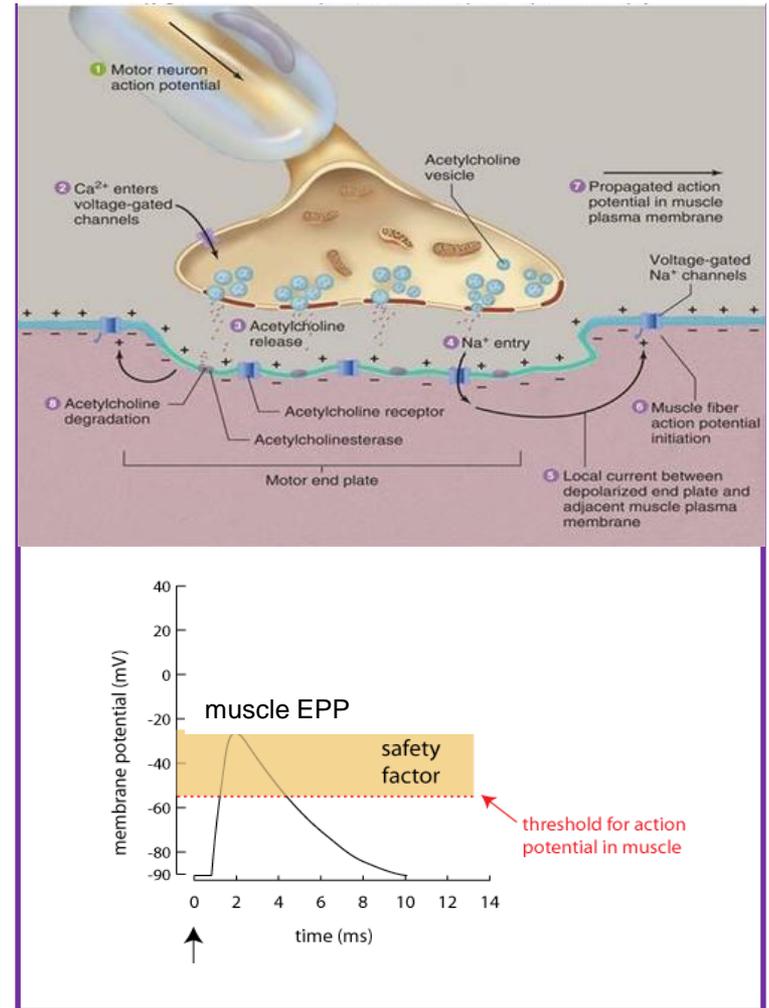
Alterazioni della NMJ a diversi livelli:

- pre-sinaptico
- sinaptico
- post-sinaptico

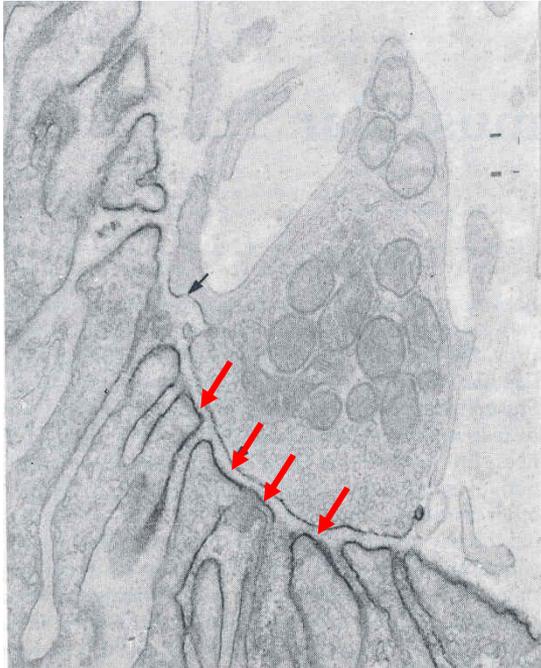


Riduzione del fattore di sicurezza

Deficit di forza esauribilità

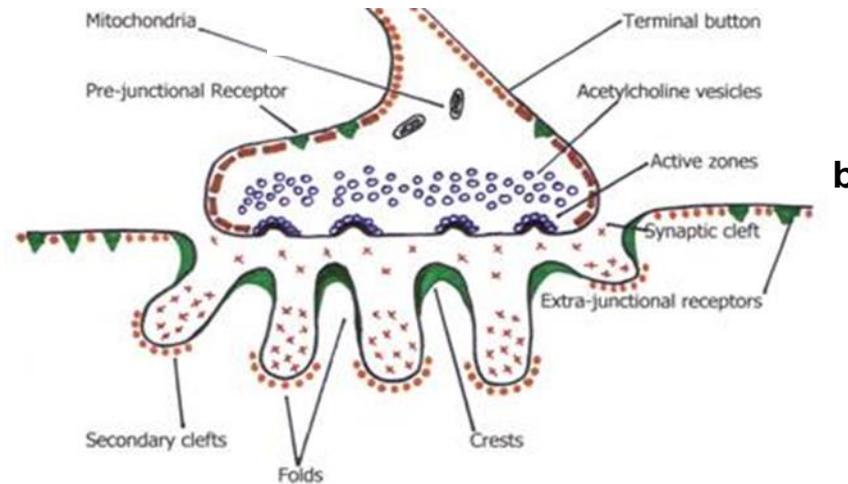


Versante post-sinaptico della NMJ



Localizzazione ultrastrutturale degli AChR a livello della membrana post-sinaptica.

La membrana muscolare in corrispondenza della giunzione ha una struttura specializzata



Le pieghe giunzionali aumentano l'area della membrana post-sinaptica. Sulle creste delle pieghe giunzionali sono addensati i recettori dell'acetilcolina ($10000/\text{mm}^2$), sul fondo si trovano i canali voltaggio-dipendenti del sodio.

La trasmissione neuromuscolare

Depolarizzazione del terminale nervoso pre-sinaptico

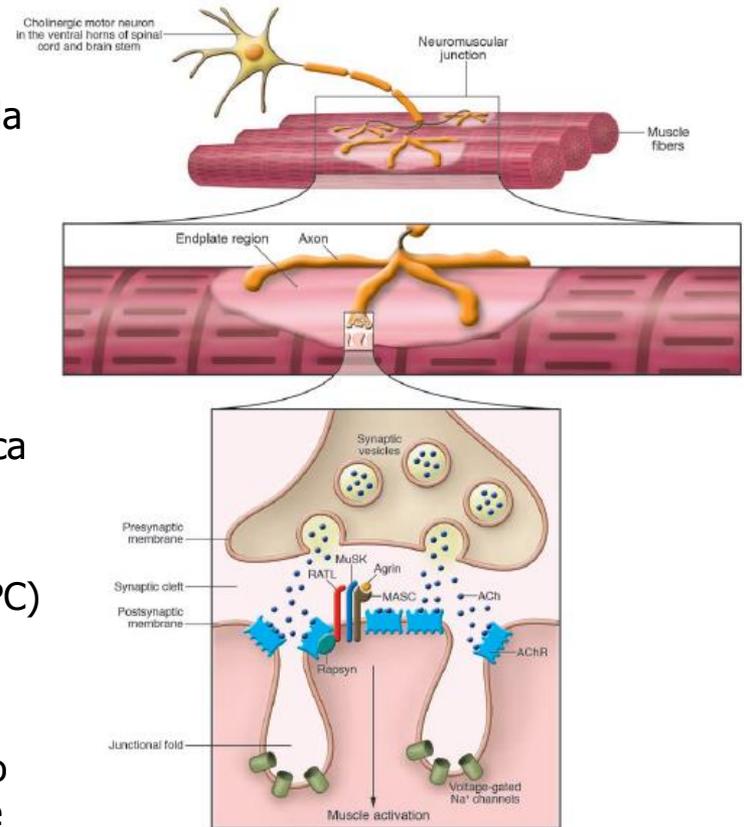
Apertura dei VGCC e ingresso di Ca^{2+} nel terminale con $>$ della probabilità di rilascio sinaptico (p)

Rilascio di un elevato numero di quanti (40-70) di ACh nello spazio sinaptico

Legame dell'ACh con i recettori e apertura simultanea di circa 250.000 AChR

L'ingresso di cariche positive in corrispondenza della placca (EPC) depolarizza la membrana (EPP)

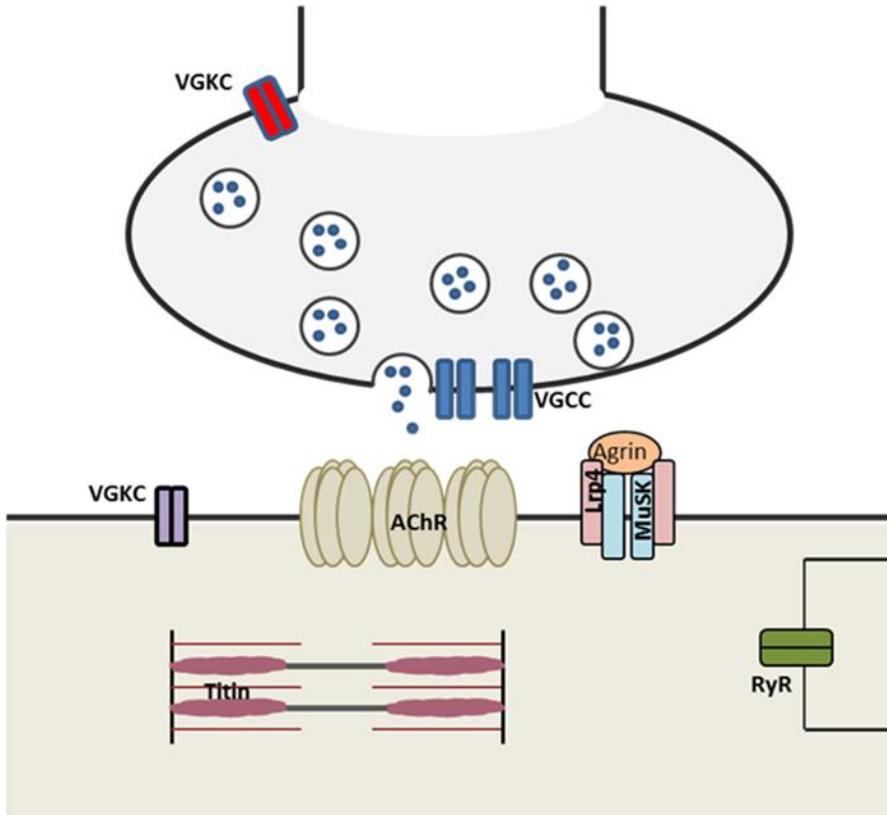
Se l'EPP raggiunge il valore soglia (da -90 a -55mV) vengono attivati i canali del Na^{2+} ed ha origine un potenziale d'azione propagato.



J. Clin. Invest. 116:2843-2854 (2006).

Ritardo sinaptico: 0.5-1 ms di origine prevalentemente pre-sinaptica

Antigeni giunzione neuromuscolare



Anticorpi patogeni contro antigeni della membrana post-sinaptica

- recettore dell'acetilcolina (**AChR**)
- tirosin-chinasi muscolo-specifica (**MuSK**)
- recettore di lipoproteine a bassa densità 4 (**LRP4**)

Questi anticorpi causano alterazioni morfologiche e funzionali responsabili del disturbo della trasmissione neuromuscolare

Anticorpi contro antigeni intracellulari

- Titina
- recettore della Rianodina

sono markers di associazione con timoma, ma non direttamente patogeni.

VGKC: canale voltaggio-dipendente del K

VGCC: canale voltaggio-dipendente del Ca

AChR: recettore dell'acetilcolina

MuSK: tirosinchinasi muscolo-specifica

LRP4: Low-density lipoprotein receptor-related protein

RyR: recettore della rianodina

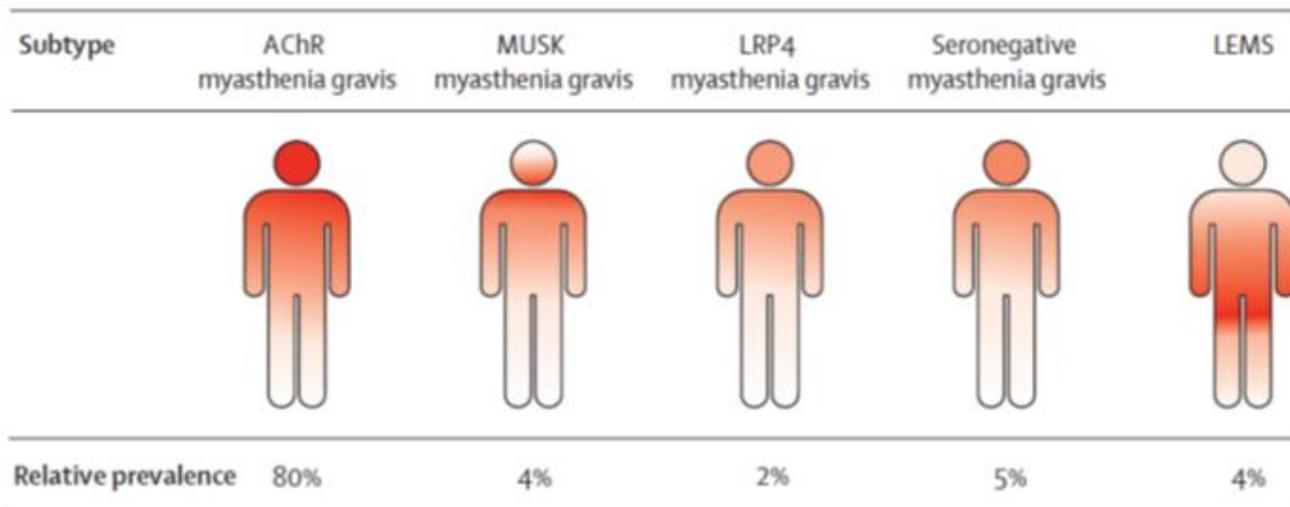
Miastenia gravis (MG)

Aspetti clinici:

- incidenza ~ 4-11/milione; prevalenza ~ 150/milione
- esordio a qualsiasi età dall'infanzia alla 10a decade
- picco di esordio: 20-30 aa. nella donne, 50-70 aa. nell'uomo
- deficit di forza ed esauribilità dei mm. scheletrici
- decorso fluttuante con fasi di remissione e recidive
- associazione con alterazioni timiche (iperplasia, timoma)

Classificazione MG rispetto al tipo di anticorpi

Percentage of patients	85%	~5%	~2%	~5%
Targeted populations	Early onset: F > M Late onset: F = M	Young females	Young females	Similar to solubilized AChR
Severity grade	All severity grades: ocular and generalized forms	Mainly severe form	Mainly mild form	Ocular and generalized forms
Pathogenicity	In vitro and in vivo	In vitro and in vivo	In vitro	In vitro
Isotypes	IgG1, IgG3	IgG4	IgG1	IgG1
Role of complement	Yes	No	Likely	Likely
Thymic pathology	Early onset: follicular hyperplasia Late onset: thymoma	No	?	Mild follicular hyperplasia
Correlation of ab titre with disease grade	No	Yes	?	?



MGFA Clinical Classification

Class I Debolezza muscolare oculare. Può essere presente debolezza nella chiusura degli occhi.

Class II Debolezza lieve che colpisce altri muscoli oltre quelli oculari

- *IIa Debolezza prevalentemente dei muscoli degli arti, assiali o entrambi. Può essere presente un minimo coinvolgimento dei muscoli orofaringei*
- *IIb Debolezza prevalente dei muscoli orofaringei, respiratori o entrambi. Può essere presente una debolezza degli arti e dei muscoli assiali*

Class III Debolezza moderata che colpisce tutti muscoli compresi quelli oculari

- *IIIa Debolezza prevalente agli arti, ai muscoli assiali o entrambi. Può essere presente un coinvolgimento dei muscoli orofaringei*
- *IIIb Debolezza prevalente dei muscoli orofaringei, respiratori o entrambi. Può essere presente un coinvolgimento dei muscoli degli arti, dei muscoli assiali o di entrambi*

Class IV Grave debolezza che colpisce i muscoli extraoculari. Possono essere presenti disturbi dell'oculomozione di qualsiasi entità

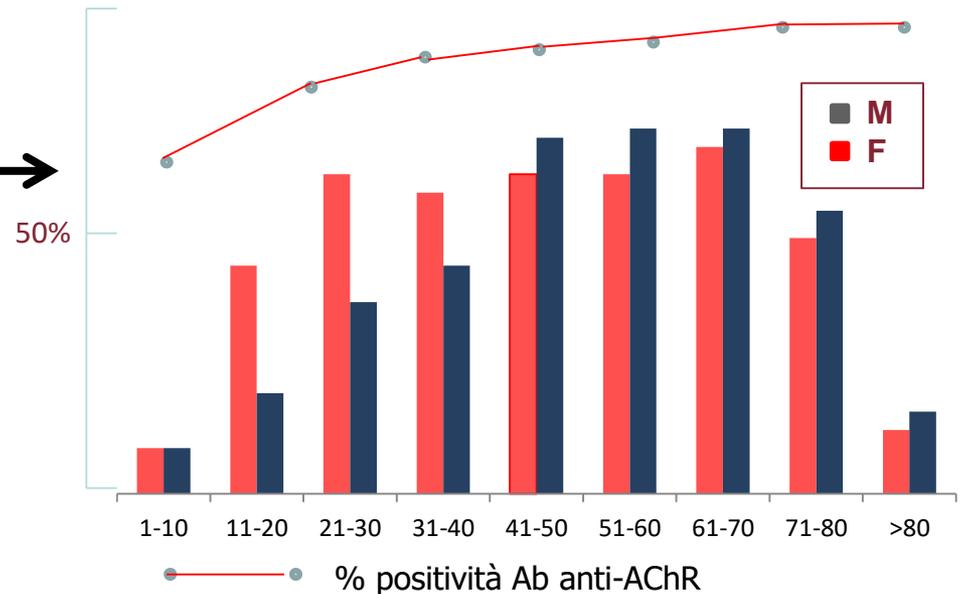
- *IVa Debolezza prevalentemente dei muscoli degli arti e/o assiali Può accompagnarsi ad modesto coinvolgimento dei muscoli orofaringei*
- *IVb Debolezza prevalente dei muscoli orofaringei, respiratori o entrambi. Può essere presente un coinvolgimento dei muscoli degli arti, degli assiali o di entrambi*

Class V Disturbo respiratorio con intubazione, con o senza ventilazione meccanica, tranne quando impiegato durante la gestione post-operatoria di routine. L'uso di un sondino senza intubazione pone il paziente in classe IVb.

MG con anticorpi anti-AChR (*AChR-MG*)

Caratteristiche cliniche:

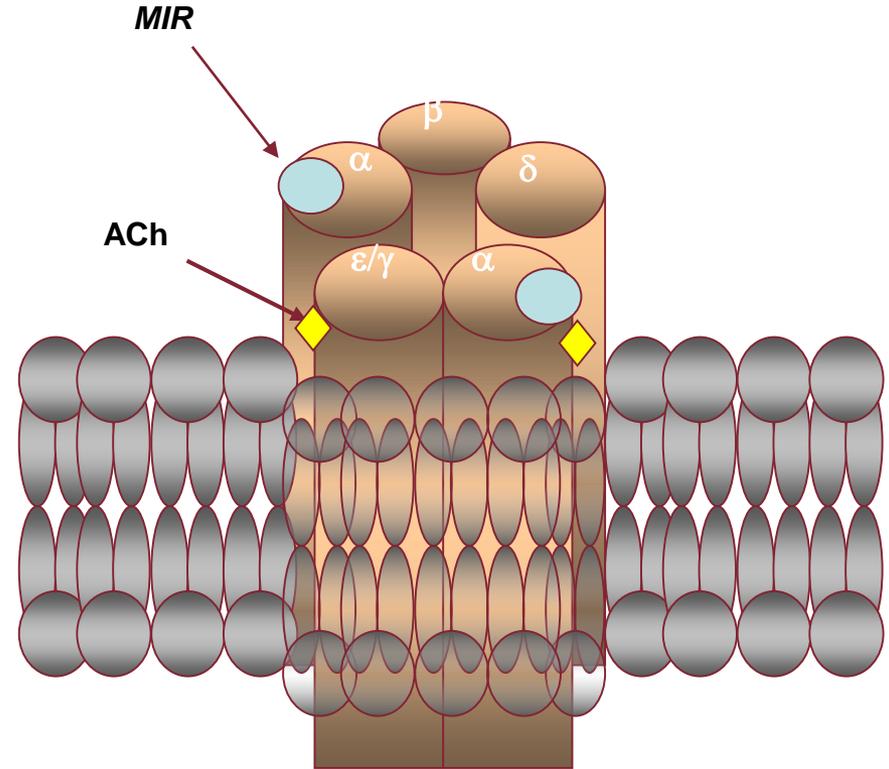
- esordio a qualsiasi età
- la positività anticorpale aumenta con l'età di esordio
60-70% nella miastenia tra 20-40 aa
>95% nei casi con esordio >70 aa.
- marcata variabilità del quadro clinico
- frequente associazione con anomalie timiche
iperplasia linfo-follicolare
timoma



Il AChR è il principale antigene nella MG

Ab anti-AChR sono presenti:

- nel 85-90% dei pazienti con MG generalizzata
- nel 50% dei casi con sintomi puramente oculari

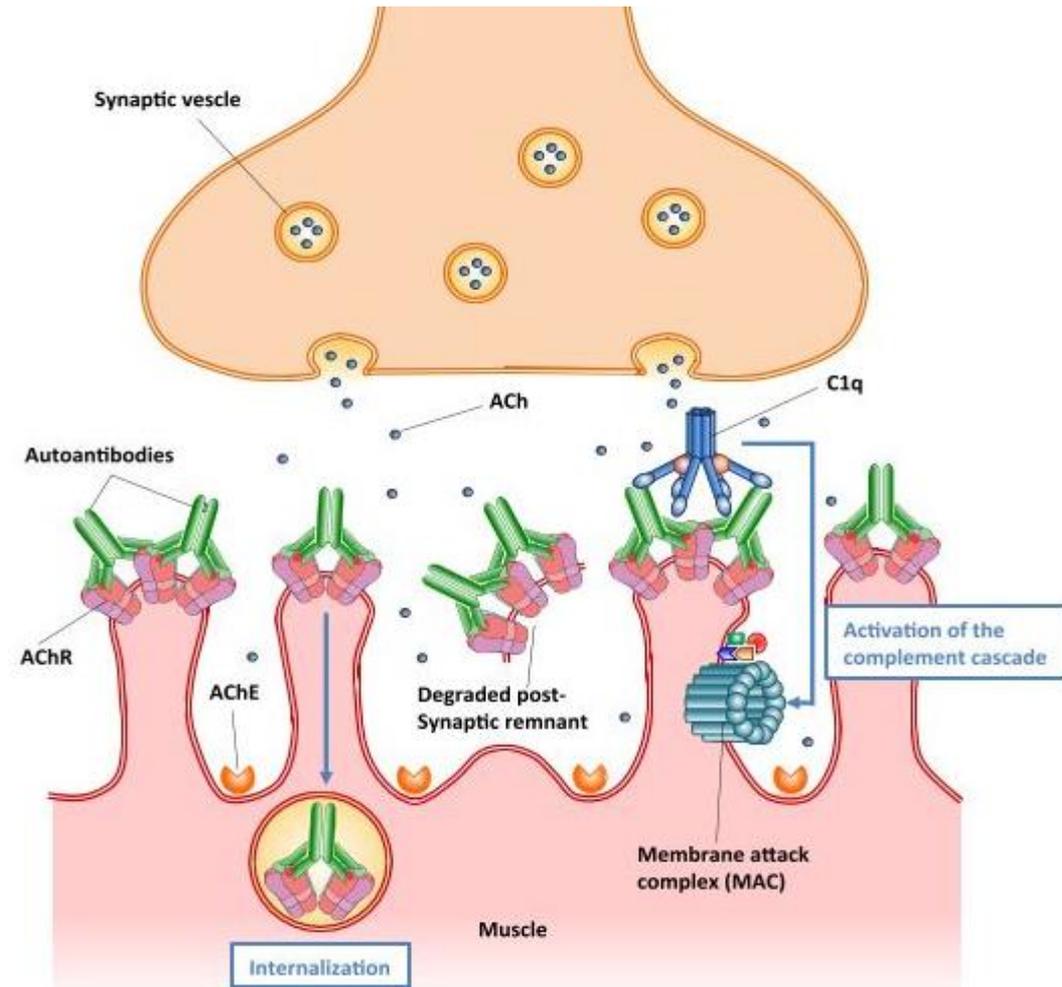


Anticorpi anti-AChR:

- appartengono alle sottoclassi IgG1 e IgG3
- prevalentemente contro la subunità α (*main immunogenic region MIR*)
- causano una marcata riduzione di AChR

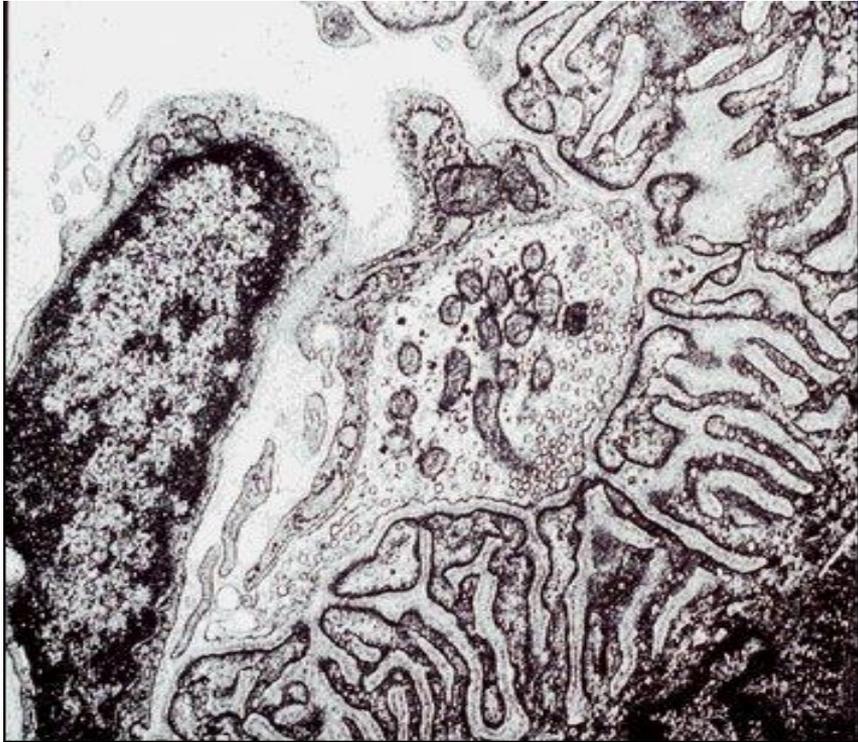
Meccanismi patogenetici degli anti-AChR Ab

- ✓ Attivazione del complemento e distruzione focale della membrana post-sinaptica
- ✓ Formazione di complessi Ag-Ab, internalizzazione e degradazione del recettore dell'acetilcolina



Ludwig et al, 2017

Giunzione n-m normale



Giunzione n-m MG



Miastenia oculare

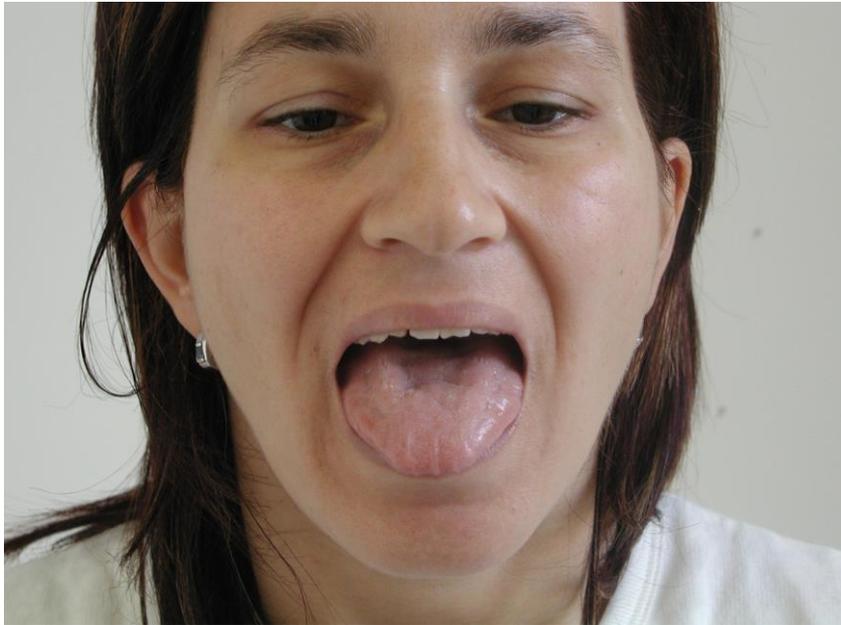
L'interessamento dei mm. oculari estrinseci è molto frequente

La sintomatologia rimane esclusivamente oculare nel 12-15% dei casi



MG generalizzata anti-AChR+ ad esordio precoce (EARLY-ONSET MG)

- più frequente nel sesso femminile (F:M = 4:1)
- forme prevalentemente generalizzate
- marcata variabilità clinica:
da modesti deficit degli arti a gravi disturbi bulbari e respiratori



La timectomia in assenza di timoma si effettua prevalentemente in questi casi ed è associata ad un migliore compenso clinico ed una ridotta necessità di terapia immunosoppressiva.

Questa forma di MG ha la prognosi migliore

gMG anti-AChR+ ad esordio tardivo

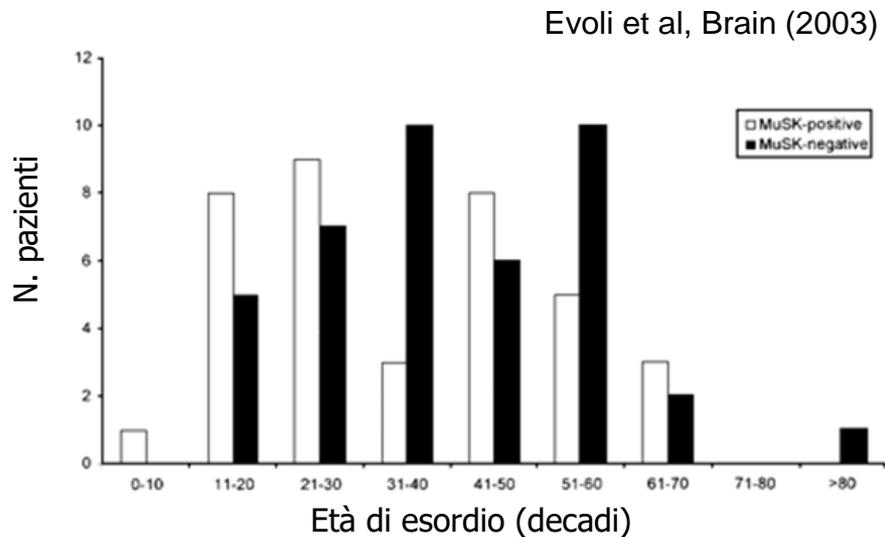
Caratteristiche cliniche:

- più frequente nel sesso maschile (M:F=1.8:1)
- deficit prevalenti nel settore bulbare
- timo normale-per-l'età (involuzione adiposa)

Significativo incremento di
frequenza nelle ultime decadi



MG con anticorpi anti-MUSK

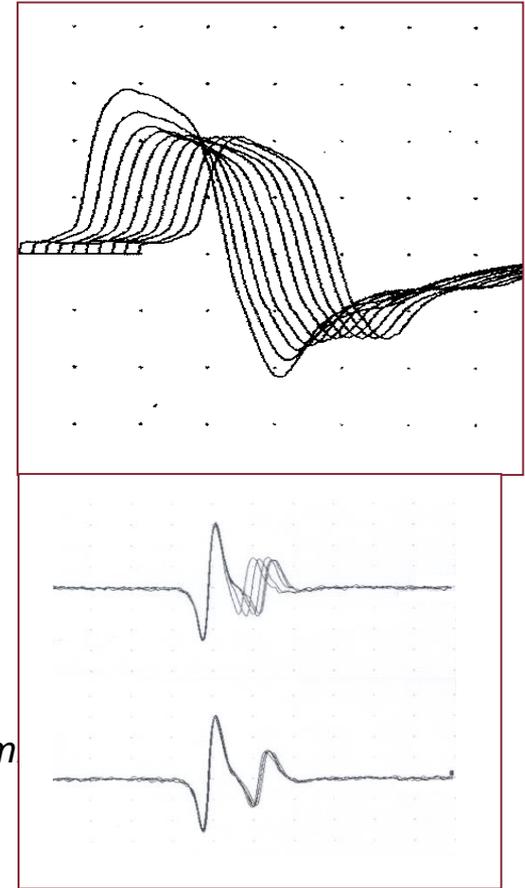


Rodolico et al, 2020

- la MG è quasi sempre generalizzata
 - i sintomi sono più focali che nella MG AChR-MG positiva con prevalente coinvolgimento dei mm. bulbari, assiali e respiratori
 - i mm. degli arti possono essere del tutto risparmiati
 - la risposta agli anticolinesterasici è scarsa con frequenti segni di ipersensibilità colinergica
 - patologia timica assente
- Ab anti-MuSK si riscontrano nel 5-8% dei pazienti miastenici (~40% dei casi anti-AChR negativi)

Miastenia gravis: *criteri diagnostici*

- Dati clinici:
 - Anamnestici
 - Obiettivi
- Immunologici:
 - Riscontro di anticorpi sierici specifici
- Elettrofisiologici:
 - Stimolazione ripetitiva (SNR)
 - EMG di singola fibra (SF-EMG)
- Farmacologici:
 - Risposta positiva alla somministrazione di anticolinesterasici (ACHE) (*Edrofonio e.v.*, *Neostigmina i.m.*)



Miastenia gravis: criteri diagnostici

- Farmacologico:
 - **Risposta positiva agli ACHE**
(Tensilon e.v., Prostigmina i.m.)

Non specifico di miastenia gravis

Una marcata risposta non distingue:

- la MG dalle forme congenite

Una risposta meno evidente in:

- Sclerosi laterale amiotrofica
- Sindr. di Guillain-Barrè
- Mitocondriopatie
- Lesioni del S.N.C.



Bedside Tests

Ice Pack Test



CONDIZIONE BASALE



2 MINUTI



POST

Attuale trattamento

Terapia sintomatica: anticolinesterasici

- primo approccio terapeutico

Timectomia:

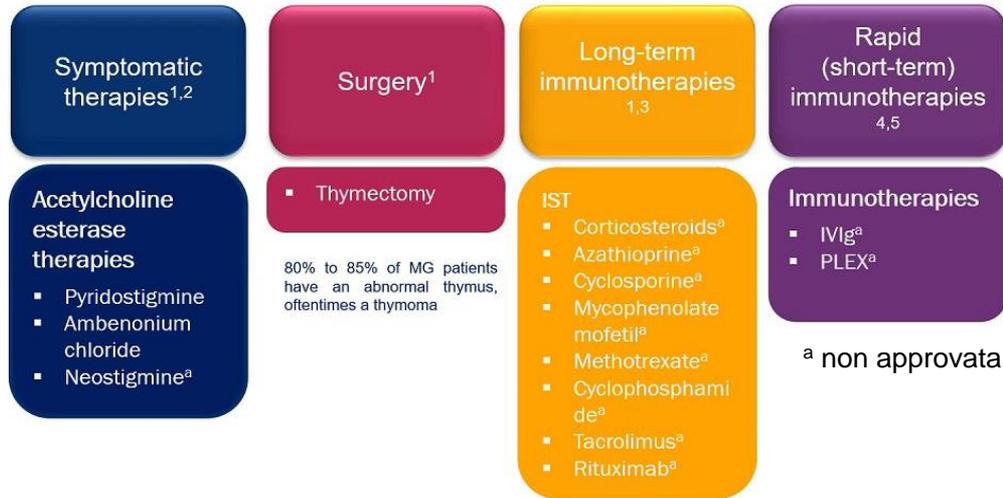
- nella MG anti-AChR positiva
- nella MG associata a timoma

Terapia immunosoppressiva a lungo termine:

- nei pazienti con sintomi invalidanti non compensati dagli ACHE
 1. corticosteroidi (prednisone) (dose iniziale fino a 1-1,5 mg/kg/die)
 2. azatioprina (dose iniziale: 2,5-3 mg/kg/die; dose di mantenimento: 1mg/kg)
 3. ciclosporina (dose iniziale 3-4 mg/kg/die; mantenimento basato sul livello plasmatico)
 4. micofenolato mofetile (2-2,5 gr/die), tacrolimo, ciclofosfamide
 5. farmaci biologici (eculizumab e rituximab off-label) nella miastenia refrattaria

Trattamenti immunosoppressivi “breve termine”: plasmaferesi/IVIG/Eculizumab?

- in fasi di peggioramento della MG
- in preparazione alla timectomia



1. Jayam Trough A, et al. *Autoimmune Dis.* 2012;2012:874680. 2. Colovic MB et al. *Curr Neuroparmacol.* 2013;11(3):315-335. 3. Azathioprine. U.S. National Library of Medicine Website. 2014. Accessed December 15, 2016. 4. Bird SJ. Treatment of myasthenia gravis. [webpage]. May 15, 2015; UpToDate (Wolters Kluwer). Available at: <http://www.uptodate.com/contents/treatment-of-myasthenia-gravis>. Accessed April 14, 2016. 5. Mantegazza R, et al. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2011;7:151-160.

Definizione di MG refrattaria al trattamento

Manca una definizione universalmente accettata.

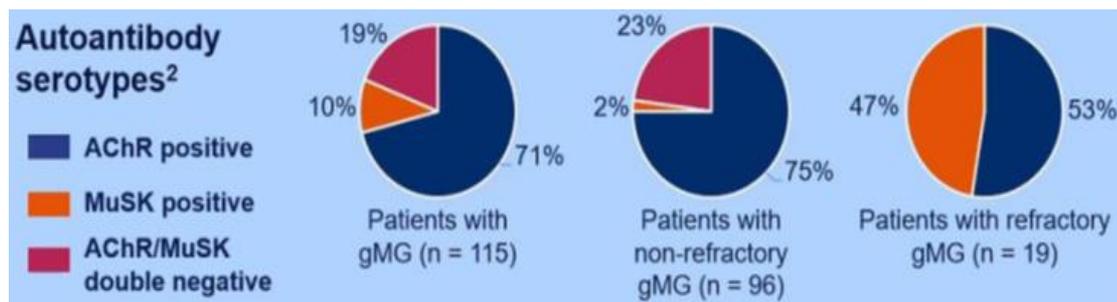
Negli studi clinici viene definita:

- Fallimento nella risposta alle terapie convenzionali.
Persistenza di un deficit moderato/grave dopo terapia con steroidi ed 1 immunosoppressore
- Impossibilità alla riduzione della terapia immunosoppressiva o necessità di utilizzare terapie di emergenza
- Gravi o intollerabili effetti collaterali della terapia immunosoppressiva
- Comorbidità che riducono l'utilizzo delle terapie convenzionali
- Frequenti crisi miasteniche

Mantegazza et al, Ther Adv Neurol Disord, 2018

MG refrattaria:

- 10%-15% dei pazienti ha persistenza dei sintomi o effetti collaterali importanti
- E' piu' frequente:
Sesso femminile
Età giovanile
Storia di timoma



Crisi miastenica

- è un'emergenza medica che si verifica quando i muscoli degli arti e quelli che controllano la respirazione si indeboliscono al punto che gli individui richiedono un ventilatore per aiutarli a respirare.
- Può essere innescato da infezioni, stress, interventi chirurgici o reazioni avverse ai farmaci.
- Circa il 15-20% delle persone con miastenia grave sperimenta almeno una crisi miastenica nella loro vita.
- Alcuni farmaci hanno dimostrato di causare miastenia grave.

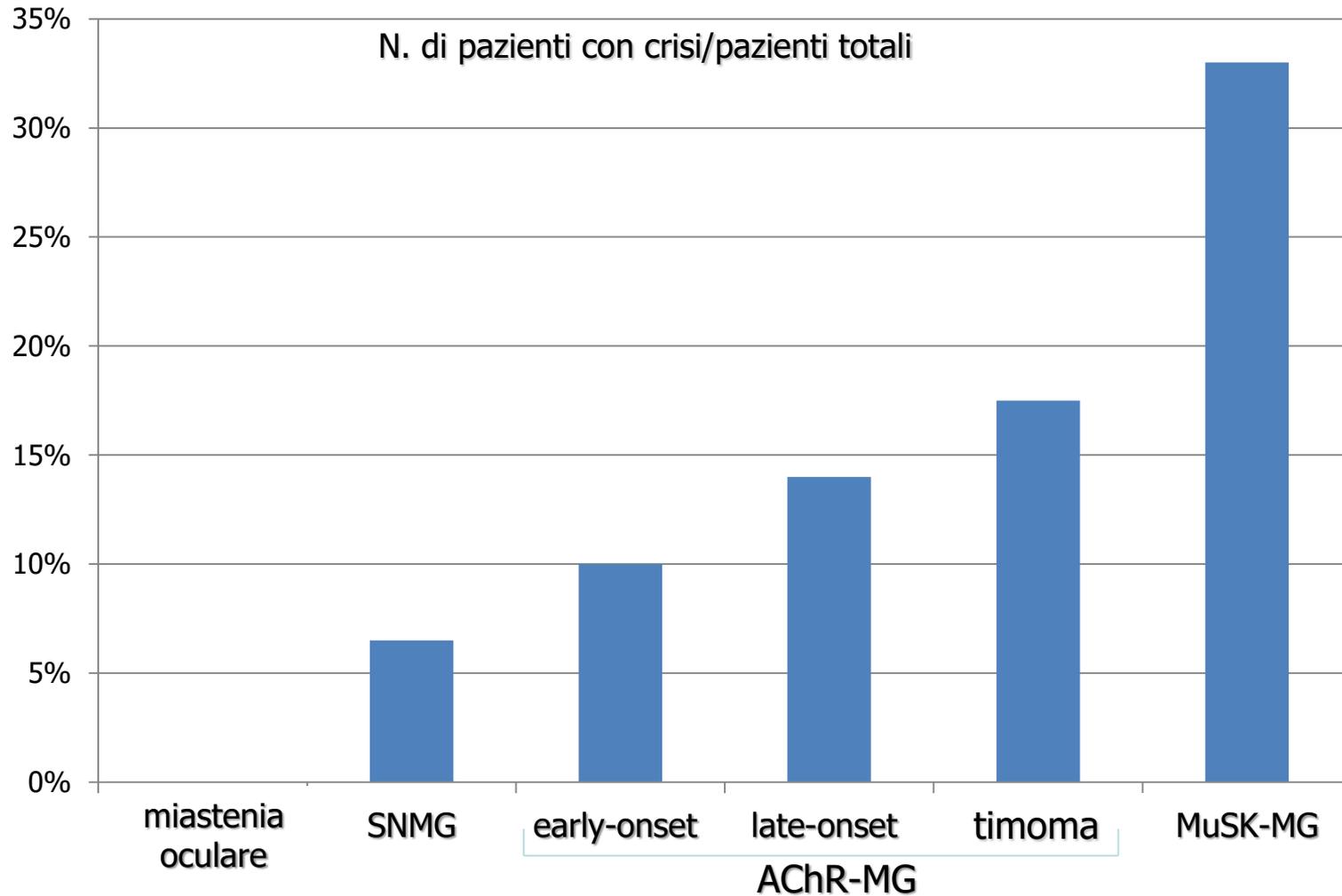
Diagnosi differenziale

Crisi colinergica

Eccessiva stimolazione alla giunzione neuromuscolare da parte dell'acetilcolina che porta a un abnorme aumento della risposta colinergica.

- sintomi gastrointestinali: vomito, diarrea, crampi
- miosi
- aumenta la salivazione e lacrimazione visione offuscata e aumenta le secrezioni respiratorie.
- fascicolazione/crampi/debolezza
- bassa pressione arteriosa e frequenza cardiaca

Frequenza di crisi in diverse forme di MG



* SNMG: miastenia sieronegativa (anti-AChR e anti-MuSK negativa)

Crisi Miastenica

Il 15-20% dei pazienti MG hanno esperienza di una crisi miastenica che richiede il ricovero



Comparative Analysis of Therapeutic Options Used for Myasthenia Gravis

Aditya Mandawat, BS,¹ Henry J. Kaminski, MD,² Gary Cutter, PhD,³
Bashar Katirji, MD,¹ and Amer Alsheklee, MD, MSc²

- Tasso di mortalità e complicanze più alti nella crisi miastenica (4.4% vs. 0.4% e 26% vs. 11%) in oltre 1600 pazienti con MG
- Tasso di mortalità associato a complicanze cardiache maggiori, insufficienza respiratoria, e IRA
- Età e insufficienza respiratoria associate a un più alto tasso di complicanze
- Tasso di complicanze nei pazienti con crisi miastenica trattati con PE più alto di quelli trattati con IVIg (30% vs. 15%)
- Durata del ricovero e costi maggiori nei pazienti trattati con PE

Annals of Neurology 2010

Crisi Miastenica

- Provare test con anticolinesterasici (Tensilon..)
- Mantenere un'adeguata funzione respiratoria.
- Farmaci inibitori della colinesterasi vengono sospesi perché aumentano le secrezioni respiratorie e di solito sono inefficaci per i primi giorni dopo l'inizio della crisi.

Plasmaferesi

- Lo scambio di plasma è raccomandato come trattamento a breve termine nella MG, specialmente nei casi gravi di remissione indotta e in preparazione all'intervento chirurgico (*livello B*)
- L'uso dello scambio plasmatico ripetuto per un lungo periodo nella MG refrattaria non ha mostrato alcun beneficio cumulativo a lungo termine dello scambio plasmatico in combinazione con farmaci immunosoppressori rispetto al solo trattamento con immunosoppressori (*evidenza di classe II*)

Cochrane Database Syst Rev 2002

IGev

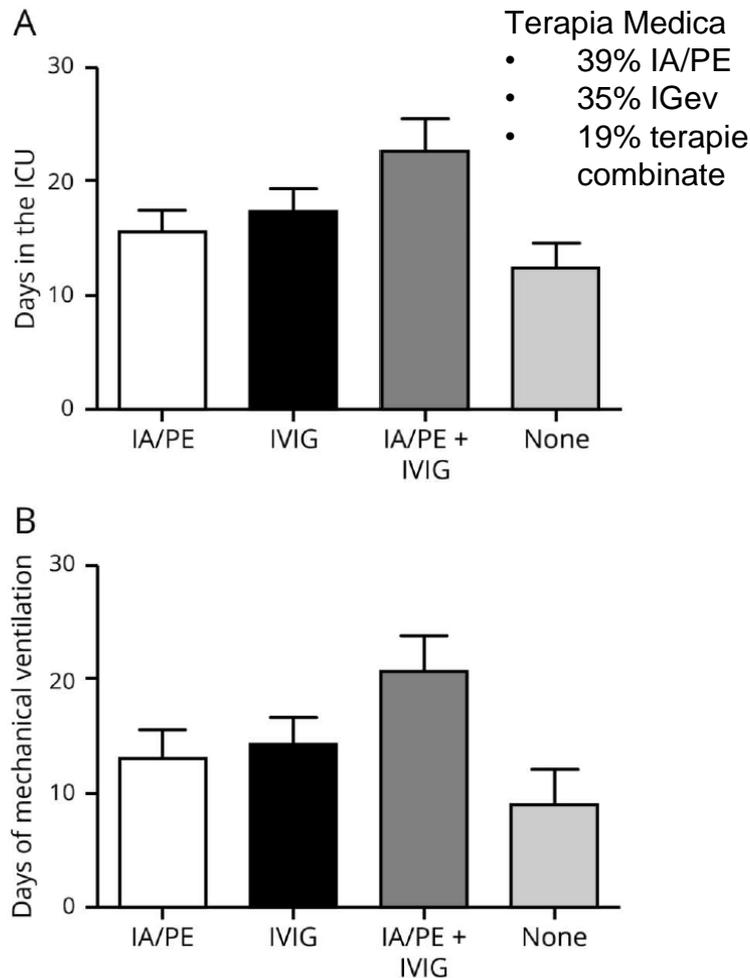
- Nessuna differenza significativa tra IGev e plasmaferesi
- Meno effetti collaterali, si preferisce IGev
- Nessuna evidenza di miglioramento dell'esito funzionale o dell'effetto di risparmio di steroidi con l'uso ripetuto di IGev nella MG stabile moderata o grave
- **Esperienza clinica:** utile nella MG grave che non risponde alla dose massima tollerata di corticosteroidi e/o agenti immunosoppressivi

Myasthenic crisis demanding mechanical ventilation

A multicenter analysis of 250 cases

Neurology® 2020;94:1-15

Patients ventilated for more than 15 days were significantly older ($p = 0.001$), more often had late-onset MG ($p = 0.0001$; OR 4.5), had a higher MGFA class before crisis ($p = 0.0001$ for IVb; OR infinite), and more frequently had at least 3 chronic diseases (especially cardiac disease and diabetes mellitus) ($p = 0.02$; OR 2.99)



La crisi miastenica spesso si verifica come prima manifestazione di MG, i pazienti sono più anziani e prevalentemente maschi, l'insorgenza di MG è dopo i 60aa, la classe MGFA prima della crisi è elevata e sono presenti comorbidità.

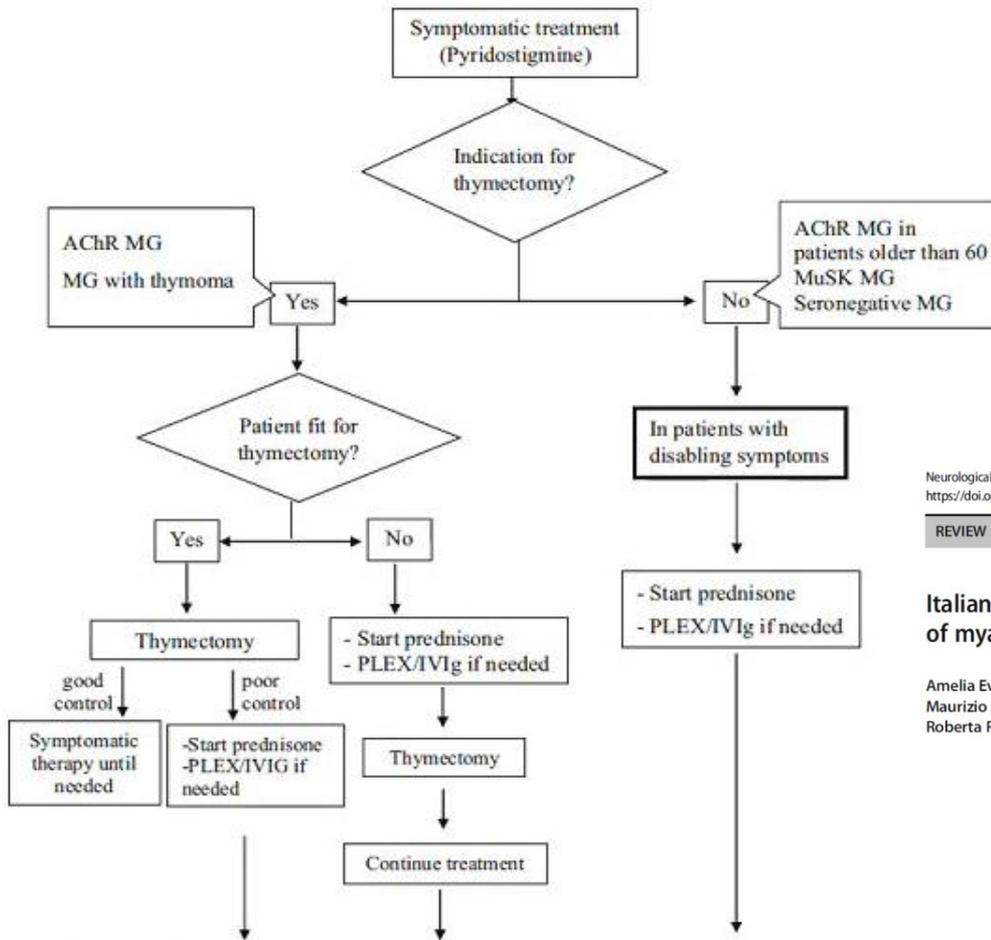
- Il trattamento combinato IGev PE/IA è stato applicato soprattutto nei casi in cui la durata della ventilazione e del ricovero erano più lunghi
- I pazienti in NIV avevano una più bassa probabilità di passare alla ventilazione forzata se sottoposti a PE/IA

Fattori che possono indurre crisi miasteniche

	%	no
Polmoniti	40	8
Bronchiti	30	6
Infezioni urinarie	5	1
Sepsi	15	3
Interventi chirurgici	10	2
Altri	15	3

Farmaci che interferiscono con la trasmissione sinaptica NM

	Farmaci
Antibiotici	<i>Aminoglicoside, fluoroquinolone, tetraciclina, sulfamidici, penicillina, macrolidi, lincomicina, colistina, polimixina, chinocrina, cloroquina</i>
CNS	<i>Benzodiazepine, Barbiturici, Anticonvulsanti, Litio, Sali di Mg, TCA, Aloperidolo</i>
Anestetici	<i>Alotano, Etere, Tricloroetilene</i>
CV	<i>B-bloccanti, Verapamil, Quinidine, Procainamide</i>
Altri	<i>Narcotici, Penicillamine, Mezzi di contrasto iodato</i>



Neurological Sciences (2019) 40:1111–1124
<https://doi.org/10.1007/s10072-019-03746-1>

REVIEW ARTICLE

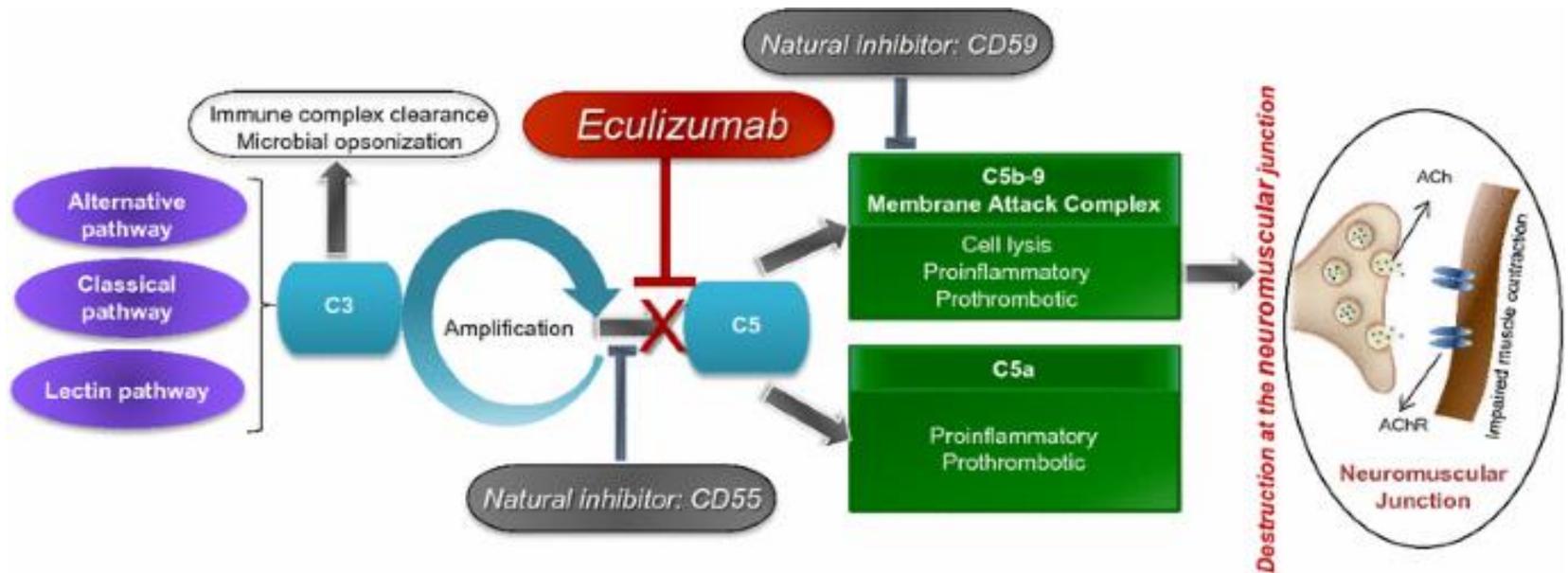


Italian recommendations for the diagnosis and treatment of myasthenia gravis

Amelia Evoli^{1,2} • Giovanni Antonini³ • Carlo Antozzi⁴ • Antonio DiMuzio⁵ • Francesco Habetswallner⁶ • Cesare Iani⁷ • Maurizio Inghilleri⁸ • Rocco Liguori^{9,10} • Renato Mantegazza⁴ • Roberto Massa¹¹ • Elena Pegoraro¹² • Roberta Ricciardi¹³ • Carmelo Rodolico¹⁴

In chronic treatment:

- **IST** are associate as steroid-sparing agents and can replace steroids
- In patients at high risk for steroid AEs, combined treatment should be used since the beginning in order to reduce the exposure to prednisone
- PLEX or IVIg can be used to treat disease deteriorations
- **Biologics** (RTX, Ecu) are currently used for refractory disease



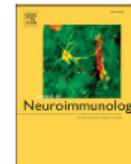
Journal of Neuroimmunology 362 (2022) 577767



Contents lists available at ScienceDirect

Journal of Neuroimmunology

journal homepage: www.elsevier.com/locate/jneuroim



Review Article

Eculizumab treatment for myasthenia gravis subgroups: 2021 update

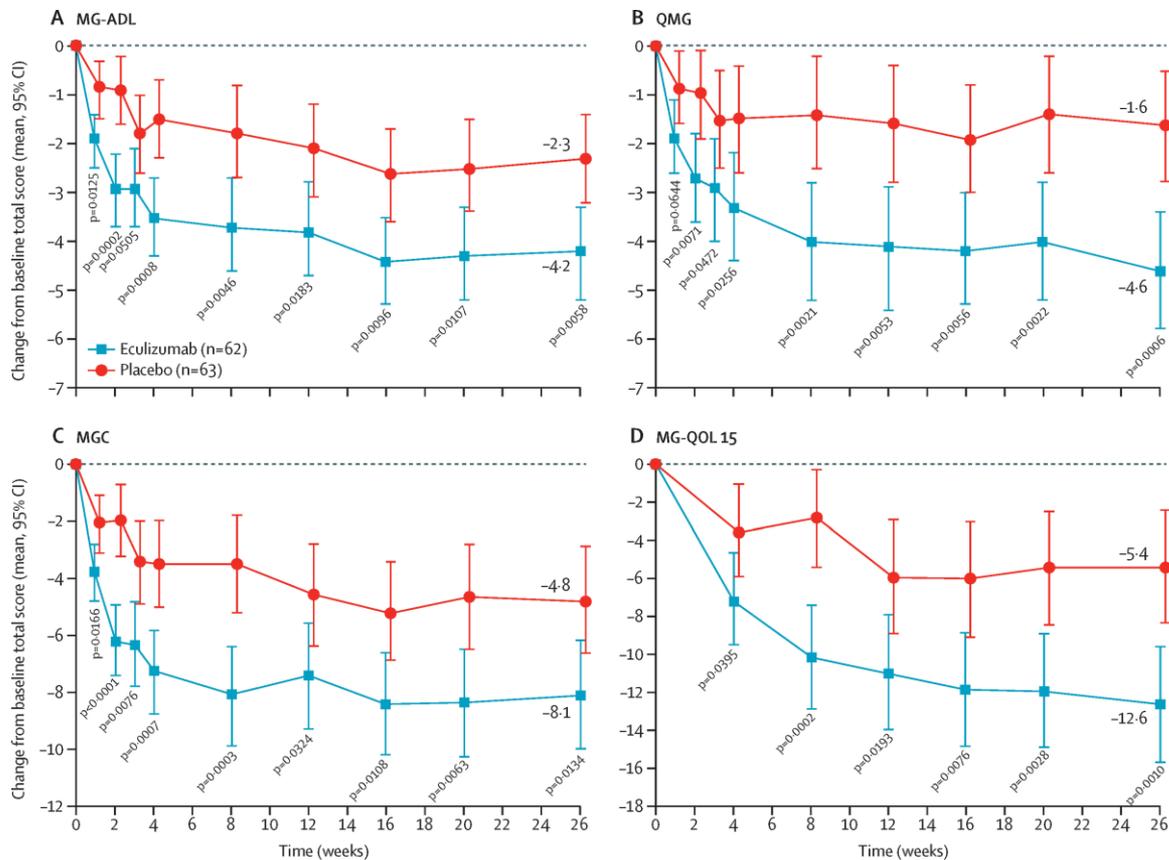
Li Jiao, Honghao Li, Shougang Guo*



Safety and efficacy of eculizumab in anti-acetylcholine receptor antibody-positive refractory generalised myasthenia gravis (REGAIN): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre study

James F Howard Jr, Kimiaki Utsugisawa, Michael Benatar, Hiroyuki Murai, Richard J Barohn, Isabel Illa, Saiju Jacob, John Vissing, Ted M Burns, John T Kissel, Srikanth Muppidi, Richard J Nowak, Fanny O'Brien, Jing-Jing Wang, Renato Mantegazza, in collaboration with the REGAIN Study Group*

Lancet Neurol 2017



Complement is likely to have a role in refractory generalised myasthenia gravis, but no approved therapies specifically target this system. Results from a phase 2 study suggested that eculizumab, a terminal complement inhibitor, produced clinically meaningful improvements in patients with anti-acetylcholine receptor antibody-positive refractory generalised myasthenia gravis.

Emerging therapies for autoimmune myasthenia gravis: Towards treatment without corticosteroids

Martijn R. Tannemaat*, Jan J.G.M. Verschuuren

Department of Neurology, Leiden University Medical Center, Albinusdreef 2, 2333 ZA Leiden, the Netherlands

Time frame of the efficacy of various treatment options for MG.

Hours	Days	Weeks	Months	Years
Pyridostigmin 3,4-DAP	Intravenous IgG Plasmapheresis <i>Eculizumab / other complement inhibitors</i> <i>FcRn blocking</i>	Prednisone	Azathioprine MMF Methotrexate Ciclosporine Rituximab Thymectomy	

Faster-acting drugs may become alternatives to induction therapy with prednisone. Bold: positive result for AChR or MuSK MG in a randomized controlled trial. Emerging treatments are printed in italic.



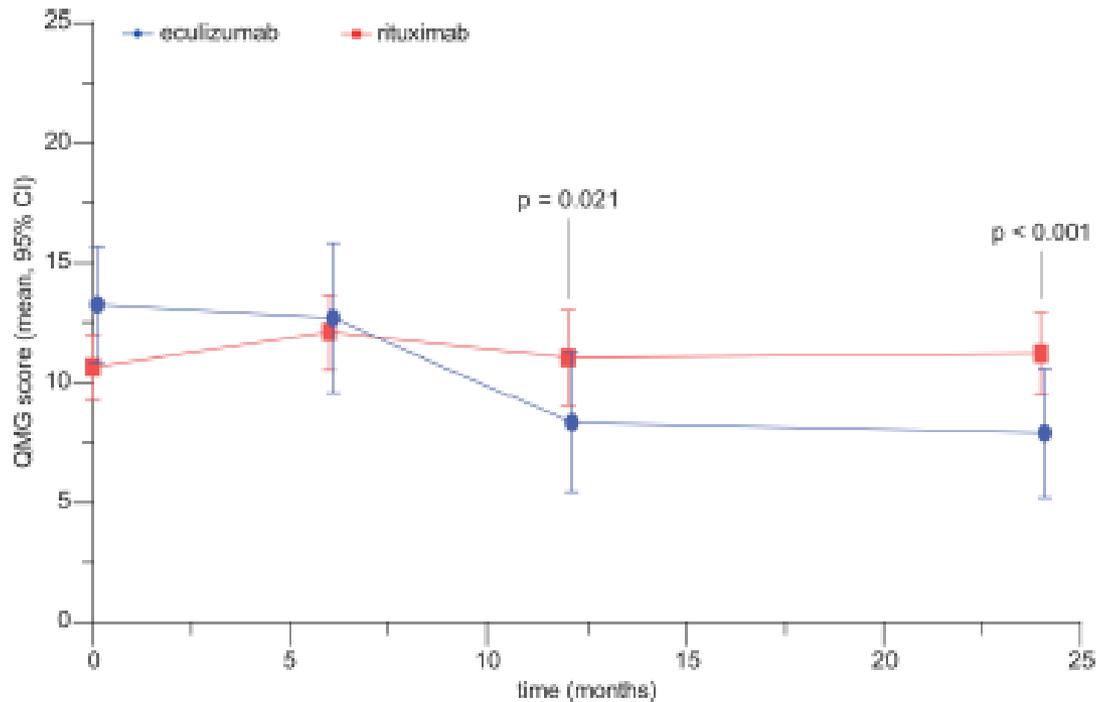
Original research

Eculizumab versus rituximab in generalised myasthenia gravis

Christopher Nelke ¹, Christina B Schroeter,¹ Frauke Stascheit ^{2,3}, Marc Pawlitzki,^{1,4} Liesa Regner-Nelke,¹ Niklas Huntemann,¹ Ercan Arat,¹ Menekse Öztürk,¹ Nico Melzer,¹ Philipp Mergenthaler ^{2,3}, Asmae Gassa,⁵ Henning Stetefeld,⁶ Michael Schroeter,⁷ Benjamin Berger,⁸ Andreas Totzeck,⁹ Tim Hagenacker,⁹ Stefanie Schreiber ¹⁰, Stefan Vielhaber,¹¹ Hans-Peter Hartung,¹ Andreas Meisel,^{2,3,12} Heinz Wiendl,¹³ Sven G Meuth,¹ Tobias Ruck¹

Nelke C, et al. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2022;**93**:548–554. doi:10.1136/jnnp-2021-328665

The results of this retrospective, observational study support the treatment of refractory, anti-AChR-ab MG with eculizumab and indicates certain advantages compared with rituximab in this subgroup.

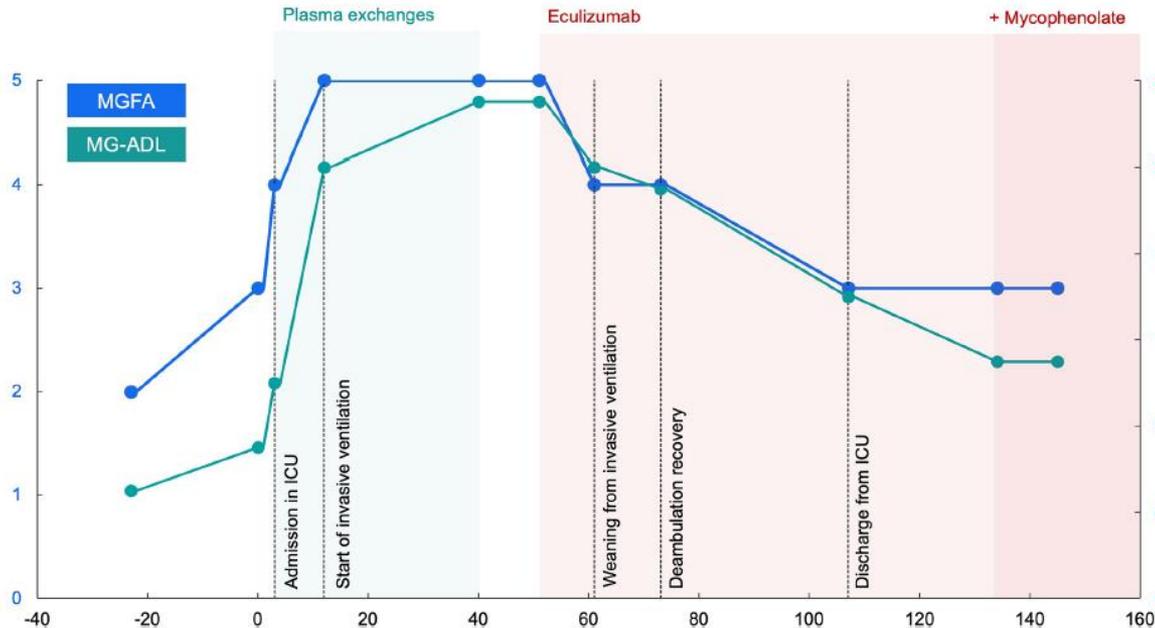


Changes to baseline QMG score. QMG scores were assessed at 6, 12 and 24 months. Baseline is defined as start of rituximab or eculizumab therapy. (A) Change to baseline QMG score after 12 months of treatment. (B) Change to QMG score at baseline after 24 months.



Eculizumab as a fast-acting rescue therapy in a refractory myasthenic crisis: a case report

Camilla M. M. Strano^{1,2} · Benedetta Sorrenti^{1,2} · Luca Bosco^{1,2} · Yuri M. Falzone¹ · Raffaella Fazio¹ · Massimo Filippi^{1,2,3,4,5}



Ipotesi di un plausibile ruolo competitivo di Eculizumab con le attuali terapie di salvataggio (IVIg e PLEX) utilizzate per il trattamento della crisi miastenica, soprattutto per i casi refrattari

Considerando le evidenze preliminari fornite dai suddetti rapporti di letteratura, non si può escludere che una precedente somministrazione di Eculizumab nel nostro paziente possa aver ulteriormente aumentato le probabilità di una migliore guarigione

Soliris è rimborsato nel trattamento della miastenia gravis generalizzata (MGg) refrattaria in pazienti positivi agli anticorpi anti-recettore dell'acetilcolina (AChR) con le seguenti caratteristiche:

- Severità di malattia almeno di grado III alla MGFA;
- Punteggio MG-ADL ≥ 6 ;
- Presenza di almeno uno tra i seguenti criteri, nonostante il trattamento standard (timectomia se indicata; corticosteroidi e almeno altri due agenti immunosoppressori, utilizzati a dosaggi adeguati e per una durata adeguata):

- Almeno una crisi miastenica o evento di esacerbazione importante per anno (eventi caratterizzati da debolezza o paralisi respiratoria o bulbare, tali da richiedere ospedalizzazione; non correlati a scarsa aderenza alla terapia, infezioni o uso di farmaci che possono indurre deterioramento della MG) con necessità di ricorrere a plasmaferesi o immunoglobuline; oppure
- Necessità di ricorrere a plasmaferesi o immunoglobuline iv ad intervalli regolari oppure
- Effetti collaterali non tollerabili / comorbidità che limitano o controindicano l'uso di immunosoppressori.

Determinazione n° 596/2022 pubblicata sulla GU n°210 del 8/9/2022.

22A05102

DETERMINA 5 settembre 2022.

Regime di rimborsabilità e prezzo, a seguito di nuove indicazioni terapeutiche, del medicinale per uso umano «Soliris». (Determina n. 596/2022).

Effects of 3,4-diaminopyridine on myasthenia gravis: Preliminary results of an open-label study

Marco Ceccanti¹, Laura Libonati¹, Gabriele Ruffolo^{2,3}, Pierangelo Cifelli⁴, Federica Moret¹, Vittorio Frasca¹, Eleonora Palma², Maurizio Inghilleri¹ and Chiara Cambieri^{1*}

¹Neuromuscular Disorders Unit, Department of Human Neurosciences, Sapienza University, Rome, Italy, ²Department of Physiology and Pharmacology, Institute Pasteur- Fondazione Cenci Bolognetti, University of Rome Sapienza, Rome, Italy, ³IRCCS San Raffaele Pisana, Rome, Italy, ⁴Department of Applied Clinical and Biotechnological Sciences, University of L'Aquila, L'Aquila, Italy

 **frontiers** | Frontiers in Pharmacology

TYPE Original Research
PUBLISHED 16 August 2022
DOI 10.3389/fphar.2022.982434

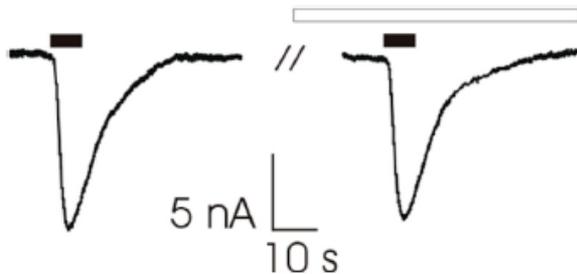
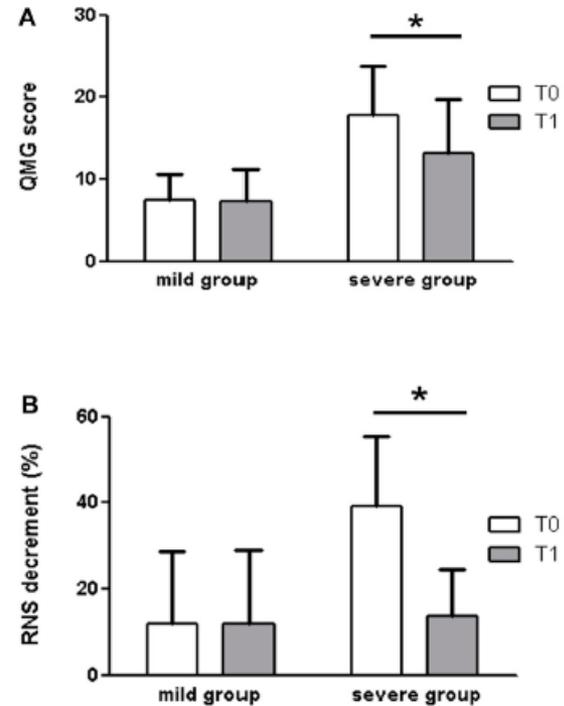


FIGURE 4
Representative traces of ACh-evoked currents (200 μ M, 7s, black bars) recorded from *Xenopus* oocytes microtransplanted with muscle tissue (tibialis anterior muscle; 2 individuals) before (Left) and after (Right) 120 s of pre-incubation with 3,4-DAP (100 ng/ml, white bar). Holding potential (V_h) was -60 mV. Note that 3,4-DAP did not affect ACh-evoked current's amplitude (13.1 ± 2.6 nA versus 12.2 ± 2.3 before and after pre-incubation respectively, $n = 12$; $p = 0.256$, Wilcoxon signed rank test).



Our study suggested that 3,4-DAP is well tolerated and determines a significant clinical and electrophysiological effect in more severely affected patients with AChR-MG patients, likely due to a different action than that exerted by AChE inhibitors. This medication could represent a valuable addition therapy, especially while waiting for immunomodulatory or immunosuppressive therapy to take effect, or in those patients who show poor tolerance to AChE inhibitors because of side effects

GRAZIE PER L'ATTENZIONE

Team neuromuscolare

Chiara Cambieri
Marco Ceccanti
Vittorio Frasca
Laura Libonati
Federica Moret
Giorgio Tartaglia

Roberta Ghezzi
Vita Cesario



malattieneuromuscolari@uniroma1.it

