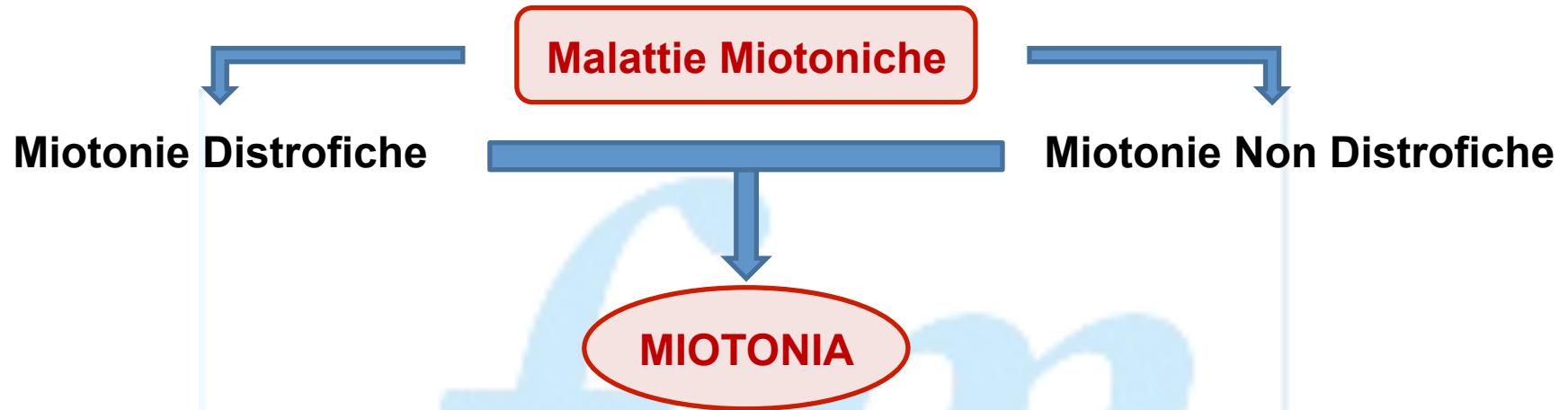


Punto di ascolto tra malati miotonici, medici e ricercatori
San Donato Mil. - 24 novembre 2018

Mexiletina e nuovi farmaci antimiotonici

Dott.ssa Laura Valentina Renna, PhD



- è un fenomeno in cui la **contrazione muscolare persiste anche dopo la cessazione dello stimolo volontario**, portando quindi ad un ritardo nel rilassamento dei muscoli dopo la contrazione.
- può interessare diversi muscoli, tra cui quelli degli **arti** che portano a difficoltà nelle azioni quotidiane e nella deambulazione, quelli **fonatori e masticatori**, con disturbi della parola e della deglutizione, quelli dell'**oculomozione** e gli elevatori della palpebra e quelli **intestinali**.

IN ALCUNI PAZIENTI AFFETTI DA MALATTIA MIOTONICA IL TRATTAMENTO FARMACOLOGICO DELLA MIOTONIA PUÒ MIGLIORARE SIGNIFICATIVAMENTE LA QUALITÀ DI VITA

Uno studio accurato della miotonia nelle malattie miotoniche deve essere fatto periodicamente per valutare eventuali approcci terapeutici.

visita neurologica

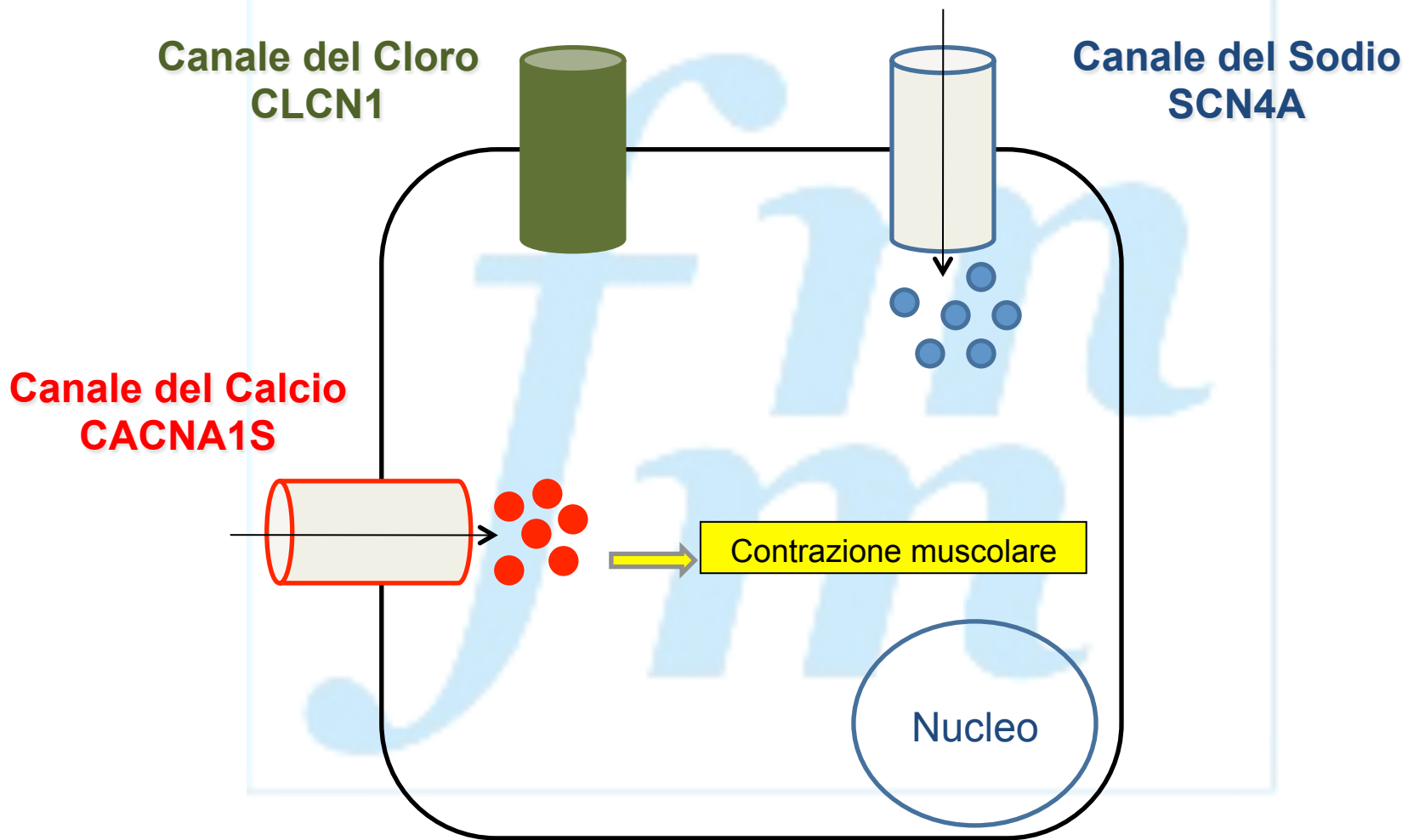
il medico “provoca” il fenomeno miotonico tramite la percussione muscolare diretta, ad esempio della lingua, provocando una contrazione prolungata.

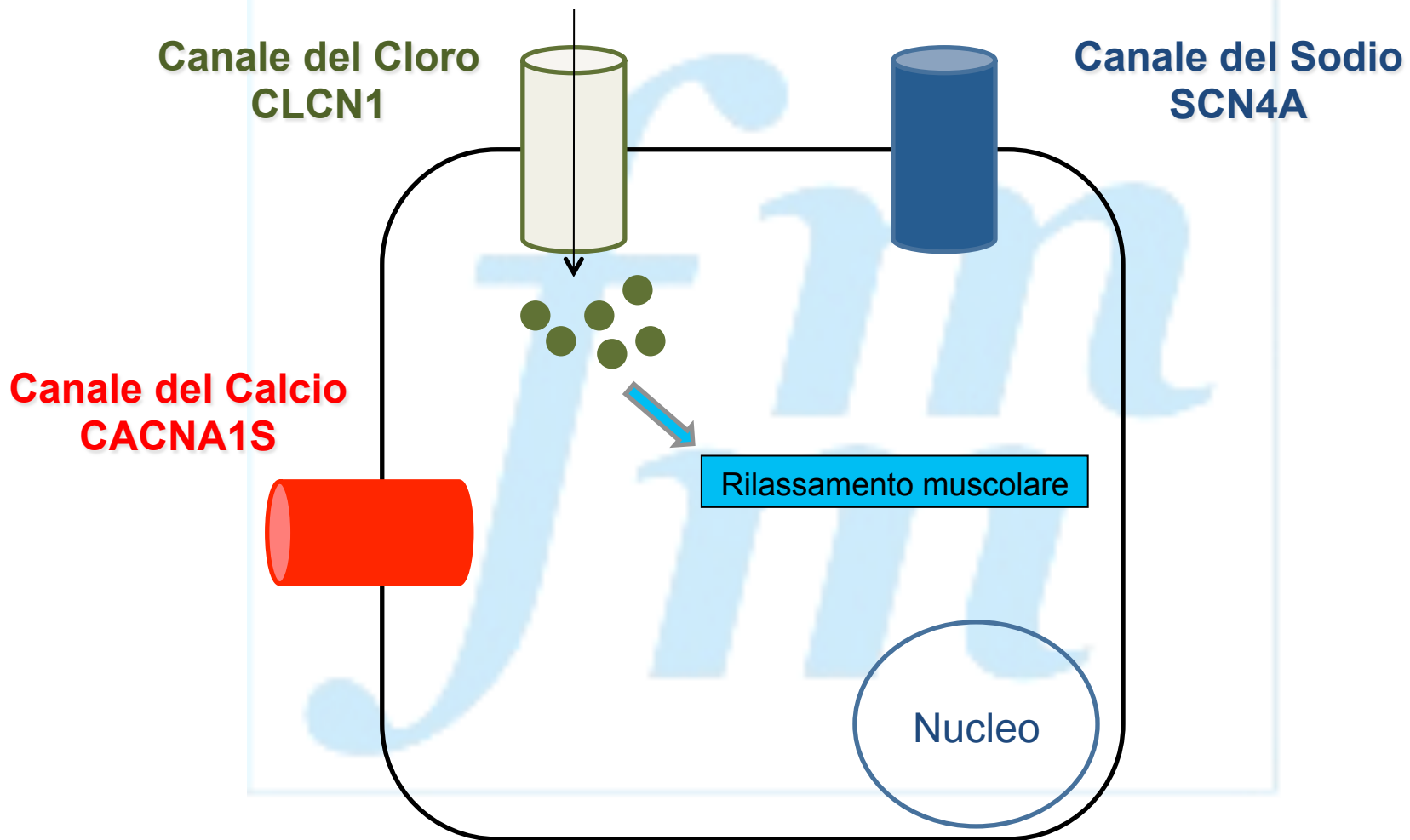


la miotonia può manifestarsi soltanto durante un esame specialistico più approfondito, l'elettromiografia, in cui tramite l'utilizzo di aghi può manifestarsi la scarica miotonica.



Ma che trattamenti farmacologici ci sono per la miotonia?





LE MALATTIE MIOTONICHE

Canale del Cloro
CLCN1



Canale del Sodio
SCN4A



Mutazioni puntiformi o delezioni nei geni che codificano per il canale del sodio **SCN4A** o per il canale del cloro **CLCN1**

CANALOPATIE

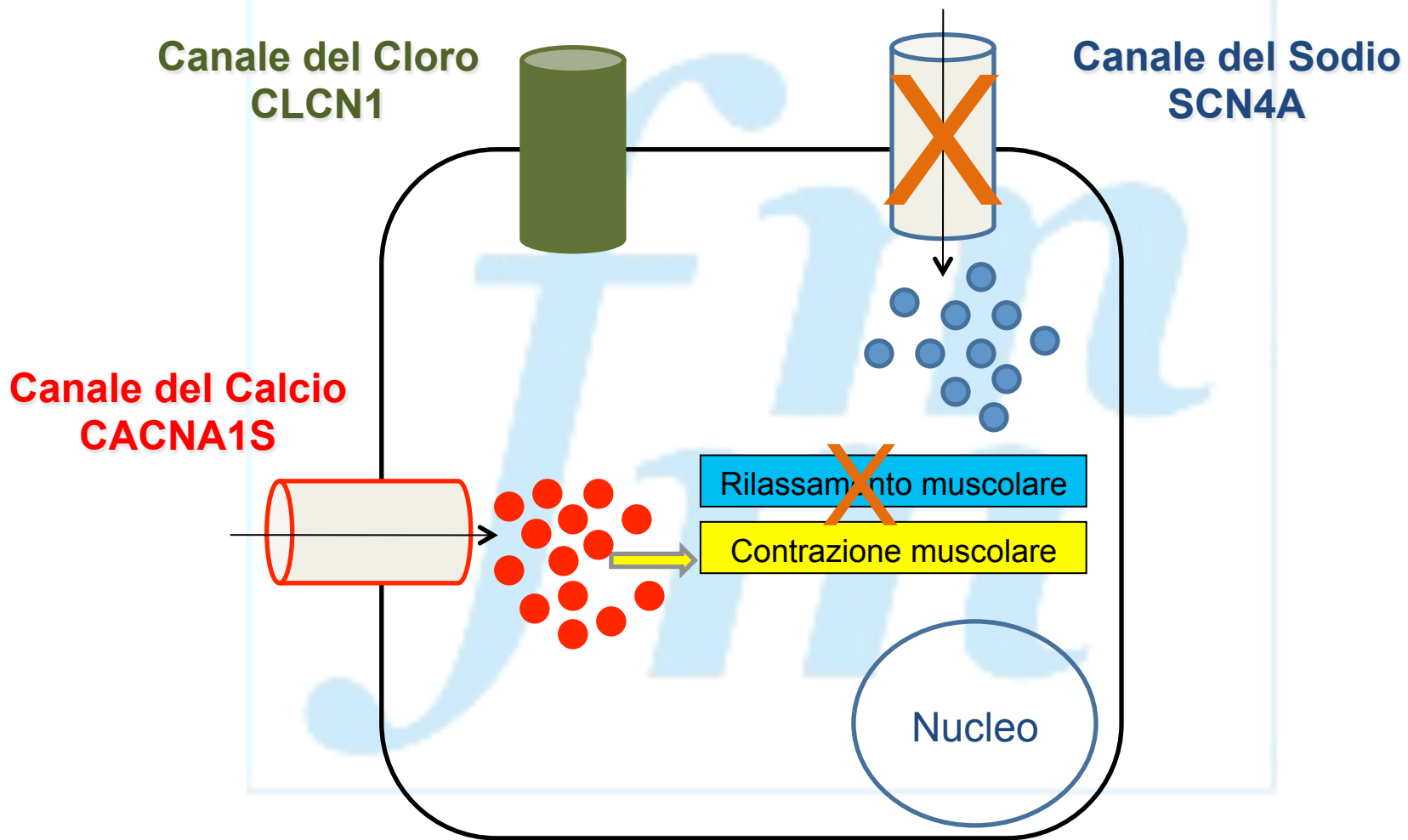
Miotonia senza atrofia muscolare o degenerazione = **miotonie non distrofiche**

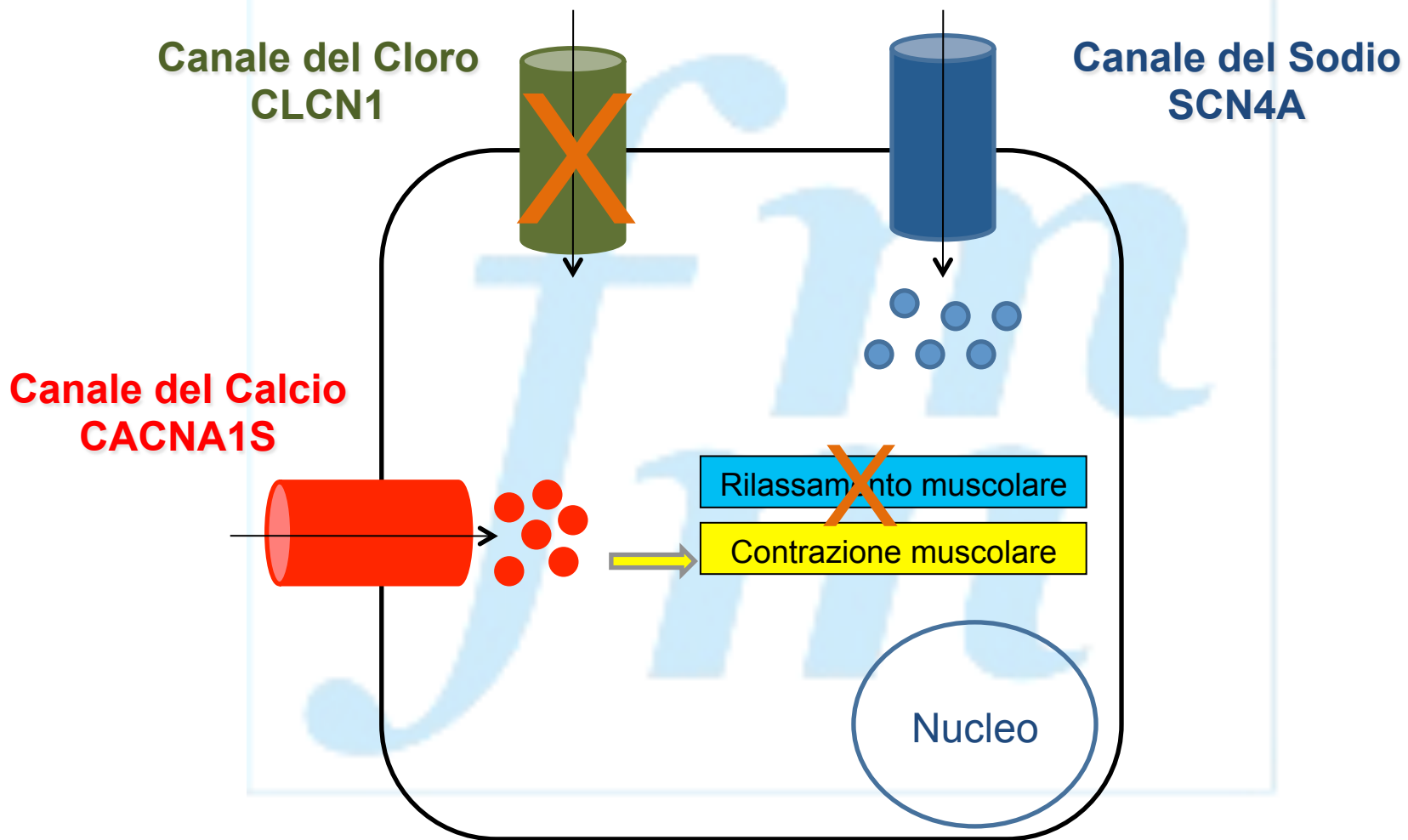
Meccanismo patogenetico RNA mediato che porta ad uno splicing alterato del canale del cloro **CLCN1** che produce un canale non funzionante

Spliceopatie

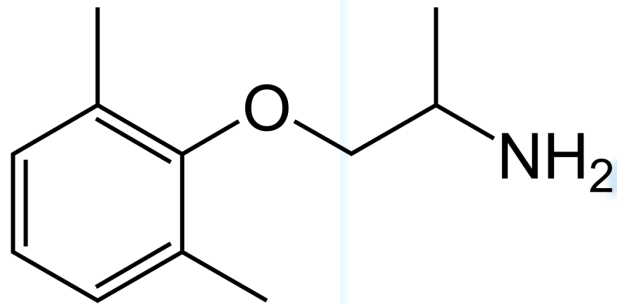
Miotonia associata ad atrofia muscolare e degenerazione = **distrofie miotoniche (DM)**

***in alcuni casi alla mutazione DM può essere associata anche un'ulteriore mutazione sul canale del sodio o del cloro**



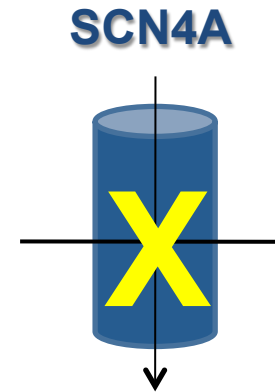


MEXILETINA



➤ *farmaco di elezione per il trattamento del fenomeno miotonico nelle malattie miotoniche*

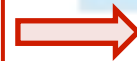
➤ è un farmaco **antiaritmico** di classe 1b
➤ è un **bloccante del canale del sodio** che ha un'alta affinità per il canale del sodio muscolare SCNA4



➤ ha diversi **effetti collaterali**, di cui i principali a livello del **sistema cardiovascolare e gastrointestinale**

➤ non può essere usato in presenza di particolari *problemi a carico del sistema di conduzione del cuore*

➤ essendo metabolizzata dal fegato è controindicato anche in presenza di *malattie epatiche croniche*



➤ dato il suo meccanismo d'azione è utile effettuare dei **controlli durante l'assunzione**

➤ **ECG** per valutare funzionalità cardiaca

➤ monitoraggio della **funzionalità epatica**

➤ **visite neurologiche** per la valutazione clinica del paziente

MEXILETINA

Nonostante agisca a livello del canale del sodio, la sua efficacia è stata dimostrata anche nelle miotonie date da mutazioni a carico del canale del cloro (quindi anche nelle distrofie miotoniche)

EFFETTO SINTOMATICO



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

Namuscla
mexiletine



On 18 October 2018, the Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) adopted a positive opinion, recommending the granting of a marketing authorisation for the medicinal product Namuscla, intended for the treatment of myotonia in adults with certain hereditary muscle disorders. Namuscla was designated as an orphan medicinal product on 19 November 2014. The applicant for this medicinal product is Lupin Europe GmbH.

Namuscla will be available as capsules (167 mg). The active substance of Namuscla is mexiletine (ATC code: C01BB02) which reduces skeletal muscle hyperexcitability by blocking sodium channels.

The benefits with Namuscla are its ability to reduce muscle stiffness and improve quality of life in patients with non-dystrophic myotonic disorders (sodium or chloride channelopathies). The most common side effects are abdominal pain, vertigo and insomnia; arrhythmias and DRESS (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms) may occur.

The full indication is: "symptomatic treatment of myotonia in adult patients with non-dystrophic myotonic disorders."

It is proposed that Namuscla be prescribed by physicians experienced in the treatment of non-dystrophic myotonic disorders.

Detailed recommendations for the use of this product will be described in the summary of product characteristics (SmPC), which will be published in the European public assessment report (EPAR) and made available in all official European Union languages after the marketing authorisation has been granted by the European Commission.

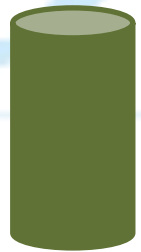
MA LA MEXILETINA FUNZIONA SEMPRE?

- può **non funzionare** in tutti i pazienti
- in alcune mutazioni sul canale del sodio, *la mutazione stessa può modificare la sensibilità di legame del canale con la mexiletina*
- i pazienti con importanti **problemi cardiopatici** non possono assumerla
- alcuni pazienti non la tollerano dal punto di vista **gastrointestinale**



Nel corso degli anni si è sviluppata la necessità di identificare nuovi farmaci che possano essere utilizzati per il trattamento del fenomeno miotonico anche in questi pazienti

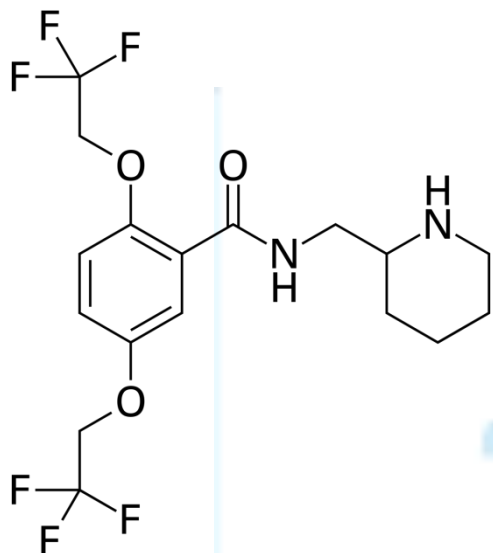
**Canale del Cloro
CLCN1**



**Canale del Sodio
SCN4A**



FLECAINIDE



- è un farmaco **antiaritmico** di classe 1c
- è un **bloccante del canale del sodio**, al quale si lega nel versante extracellulare
- il blocco dei canali del sodio è leggermente *diverso dalla mexiletina*, ed è particolarmente indicato per quelle **mutazioni che portano ad un aumento nella voltaggio dipendenza dei canali del sodio**

- ha diversi **effetti collaterali**, di cui i principali a livello del **sistema cardiovascolare**
- il suo utilizzo in pazienti portatori di pacemaker deve essere monitorato con attenzione
- ha alta affinità per i polmoni, dove a lungo termine può causare alterazioni



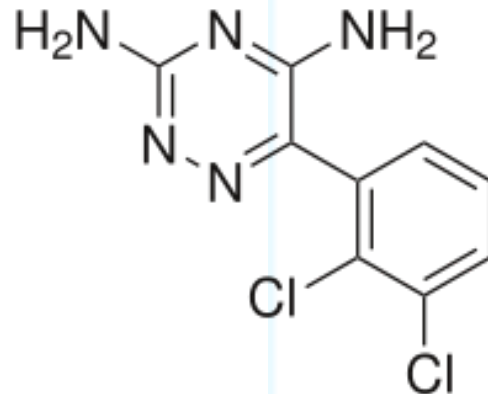
- come per la mexiletina anche la flecainide richiede numerosi **controlli durante l'assunzione**
- **ECG e visite neurologiche**
- la flecainide in ambito ospedaliero viene utilizzata per evocare la **sindrome di Brugada**

Front Neurol. 2018 May 30;9:385. doi: 10.3389/fneur.2018.00385. eCollection 2018.

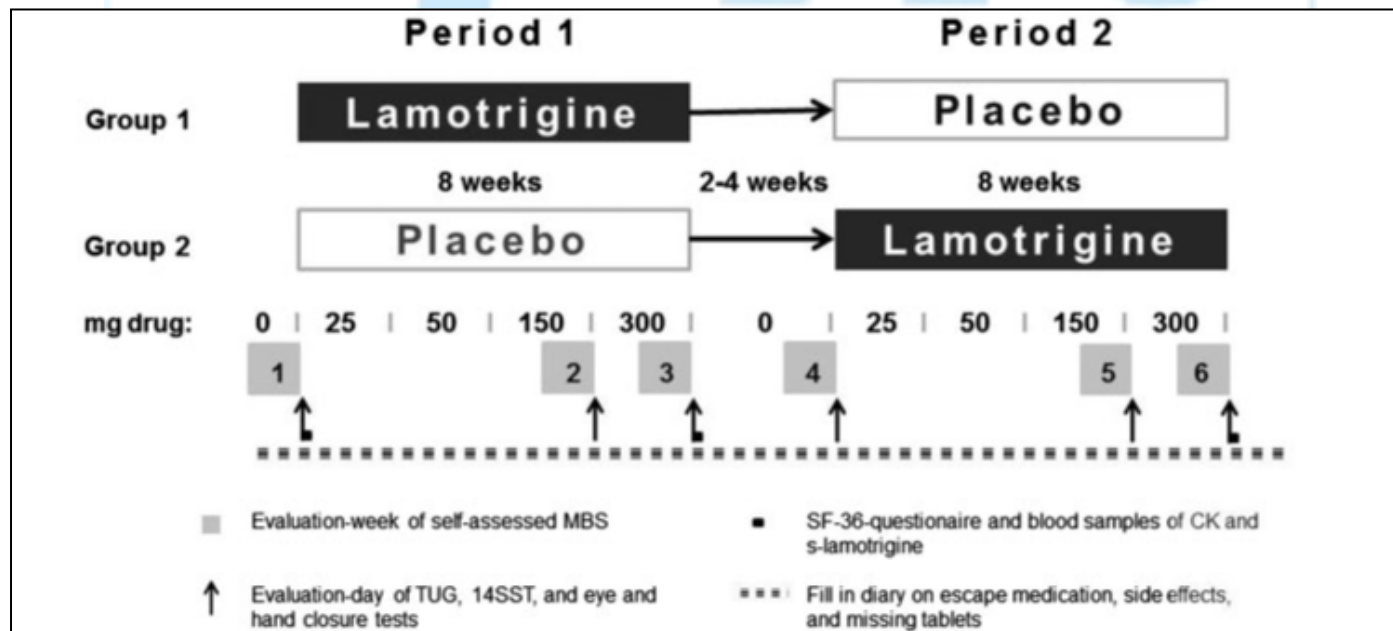
Flecainide-Induced Brugada Syndrome in a Patient With Skeletal Muscle Sodium Channelopathy: A Case Report With Critical Therapeutical Implications and Review of the Literature.

Cavalli M¹, Fossati B², Vitale R³, Brigonzi E¹, Ricigliano VAG¹, Saraceno L¹, Cardani R⁴, Pappone C³, Meola G^{1,2}.

LAMOTRIGINA



- è un farmaco **antiepilettico** utilizzato per il trattamento dell'**epilessia** e del **disturbo bipolare**
- è un **bloccante del canale del sodio**
- diversamente dalla mexiletina è un farmaco poco costoso, ben tollerato e con minimi effetti collaterali (mal di testa e rash cutanei)



LAMOTRIGINA

Brain. 2017 Sep 1;140(9):2295-2305. doi: 10.1093/brain/awx192.

The antimyotonic effect of lamotrigine in non-dystrophic myotonias: a double-blind randomized study.

Andersen G¹, Hedermann G¹, Witting N¹, Duno M², Andersen H³, Vissing J¹.

- in tutti i 26 pazienti affetti da miotonia non distrofica trattati, **la lamotrigina ha ridotto significativamente la miotonia**
- la riduzione del fenomeno miotonico ha comportato un **miglioramento della qualità di vita** di questi pazienti
- l' 86% dei pazienti è stato in grado di comprendere quando prendeva il farmaco e quando invece il placebo
- **non sono stati evidenziati effetti collaterali** di importanza tale da interrompere il trattamento



Questi risultati suggeriscono che la lamotrigina possa essere usata come farmaco antimiotonico nei pazienti affetti da malattie miotoniche.

Gli attivatori del canale del Cloro

Ad oggi non sono stati ancora identificati dei farmaci che riescono ad attivare il canale del cloro riducendo così il sintomo miotonico nelle miotonie distrofiche e non distrofiche

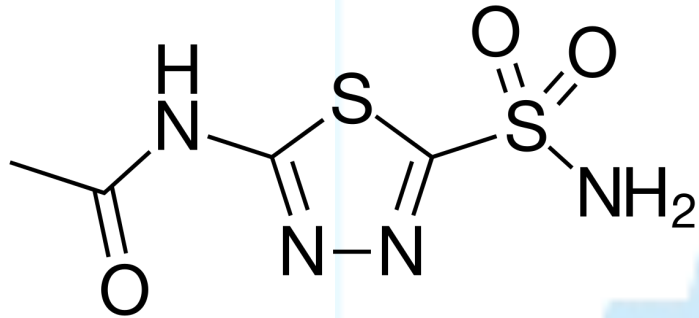


Muscle Nerve. 2006 Sep;34(3):292-7.

Acetazolamide acts directly on the human skeletal muscle chloride channel.

Eguchi H¹, Tsujino A, Kaibara M, Hayashi H, Shirabe S, Taniyama K, Eguchi K.

ACETAZOLAMIDE



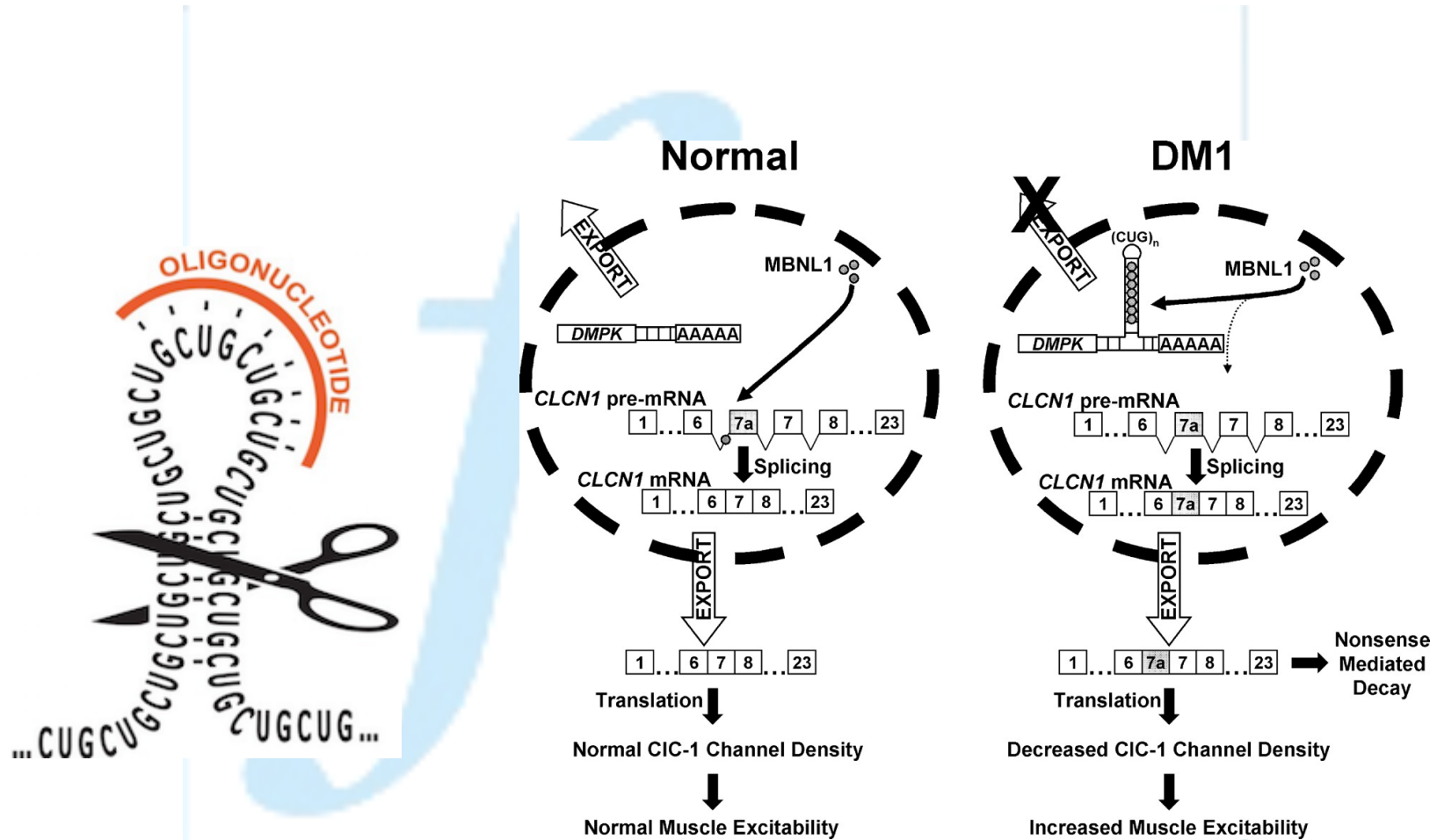
- è un **inibitore dell'anidasi carbonica**
 - è utilizzato in alcuni casi di miotonia non responsivi ai bloccanti del canale del sodio
 - è usata anche nelle **paralisi periodiche** in cui vi è alterazione del canale del calcio
 - tuttavia il **meccanismo d'azione è sconosciuto**
- nel muscolo scheletrico l'anidasi carbonica ha un ruolo importante nella regolazione del pH cellulare, che è un *fattore regolatore dell'apertura del canale del cloro ClC-1*
- l'acetazolamide porta **all'aumento della probabilità di apertura dei canali del cloro**, aumentando così la capacità di ripolarizzazione della membrana cellulare

Pediatr Neurol. 2014 Oct;51(4):537-41. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2014.05.027. Epub 2014 Jun 4.

Clinical experience with long-term acetazolamide treatment in children with nondystrophic myotonias: a three-case report.

Markhorst JM¹, Stunnenberg BC², Ginjaar IB³, Drost G⁴, Erasmus CE¹, Sie LT¹.

Distrofia Miotonica: ASO



Conclusioni

- Anche se la mexiletina è in grado di curare il fenomeno miotonico nella maggior parte dei pazienti, gli studi per trovare nuovi farmaci proseguono
- L'obiettivo è quello di avere una cura per tutti i pazienti che soffrono di miotonia e di ridurre al minimo gli effetti collaterali



negli ultimi anni è emerso che diverse mutazioni anche negli stessi canali ionici possono rispondere in maniera diversa ai farmaci, suggerendo quindi l'importanza di un trattamento farmacologico individuo specifico

=

MEDICINA DI PRECISIONE

Ringraziamenti

medici



biologi

Prof. Giovanni Meola

Dott.ssa Barbara Fossati

Dott. ssa Elisa Brigonzi

Dott. Michele Cavalli

Dott.ssa Rosanna Cardani

Dott.ssa Laura V Renna

Dott.ssa Francesca Bosè

Dott.ssa Michela Veneziano



fondazione
malattie miotoniche