

C. Angelini · E. Albertini · D.M. Bonifati

## Malattie della giunzione neuromuscolare

**Riassunto** La miastenia *gravis* è una malattia autoimmune la cui patogenesi è correlata alla produzione da parte dei linfociti B di anticorpi anti-recettore dell'acetilcolina (AChR-Ab) attraverso un meccanismo T-mediato. La diagnostica della miastenia si basa, oltre che sui sintomi clinici (ptosi, diplopia, disfagia, disfonia, debolezza ed affaticabilità muscolare), sulle indagini farmacologiche, elettromiografiche ed immunologiche. I criteri farmacologici si basano sulla parziale e transitoria remissione dei sintomi con impiego di farmaci anticolinesterasici (iniezione di Tensilon e/o prostigmina). I test EMG grafici comprendono il decremento alla stimolazione ripetitiva a 3–5 Hz del nervo motore o lo studio del fenomeno del *jitter*. I criteri immunologici usati sono, sia l'eventuale associazione con altre malattie autoimmuni, sia la presenza degli AChR-Ab a vario livello nell'85% dei pazienti, l'assenza degli anticorpi anti-AChR-Ab si può riscontrare nelle forme di miastenia sieronegative ed in quelle oculari. Nel 40% dei casi di miastenien seronegative generalizzate si è riscontrata la presenza di anticorpi anti-MuSK, il cui ruolo patogenetico è discusso. Nella diagnosi differenziale di miastenia oculare si deve tener conto delle miopatie oculari, delle miastenien congenite, delle malattie mitocondriali, delle miopatie oculo-faringee e/o disendocrine.

**Parole chiave** Miastenia *gravis* · Anticorpi contro recettore acetilcolina · Anticorpi anti-MuSK

C. Angelini (✉) · E. Albertini · D.M. Bonifati  
Dipartimento di Neuroscienze  
Università di Padova  
Via Giustiniani 5, I-35128 Padova, Italia  
e-mail: corrado.angelini@unipd.it

### Introduzione

La miastenia *gravis* (MG) è una malattia neuromuscolare di tipo autoimmune, caratterizzata da una grave esauribilità muscolare che peggiora dopo esercizio fisico e migliora con il riposo.

La MG è una malattia relativamente rara, la cui prevalenza è di 60–90:1.000.000. Può comparire ad ogni età con maggiore incidenza tra i 15 e 20 anni e dopo i 60. L'incidenza è intorno a 2/100.000 ma cresce progressivamente tra i 45 ed i 74 anni, raggiungendo un valore di 9.9/100.000 nel sesso maschile, e quindi diminuendo dopo gli 80 [1]. Tali dati, se confrontati con quelli di prevalenza nella stessa popolazione, fanno pensare che la miastenia *gravis* possa essere sottodiagnosticata negli anziani.

La forma con picco in età giovane adulta prevale nel sesso femminile, si associa frequentemente ad altre malattie autoimmuni (tiroiditi), presenta frequente positività per anticorpi anti-AChR e iperplasia timica. Non è una malattia ereditaria.

### Fisiopatologia

Causa della malattia è un'alterazione della trasmissione dell'impulso nervoso alla fibra muscolare, determinata da autoanticorpi diretti contro il recettore per la acetilcolina della membrana postsinaptica (AChR-Ab).

L'immunopatogenesi della MG vede nel timo la sede in cui probabilmente nasce la perdita di tolleranza nei confronti dell'AChR e la produzione di linfociti autoreattivi CD4+, che inducono e sostengono la produzione di AChR-Ab. Una serie di evidenze indicano, infatti, nel timo l'organo critico nell'immunopatogenesi della MG, evidenze che possono essere riassunte nei seguenti punti:

1. il timo è la sede di maturazione dei linfociti T e della loro specializzazione nei rispettivi ruoli di cellule immunocompetenti;

2. nel timo sono espresse diverse proteine che hanno omologie di sequenza molto vicine a quelle dell'AchR, e che sono in grado di legare marcatori specifici con l'AchR. Queste molecole sono espresse sulla superficie di cellule cosiddette "mioidi" che entrano direttamente a contatto con le cellule reticolari, che svolgono nel timo funzioni di cellule presentanti l'antigene, e potrebbero quindi servire da iniziale elemento sensibilizzante la perdita di tolleranza, innescare la reazione autoimmune e sostenere la sua perpetuazione.

Nel timo di pazienti miastenici è stato da noi riscontrato un alto tasso di positività di sequenze del virus HTLV-1, che potrebbe agire con meccanismo di mimetismo molecolare [2].

In questa malattia la struttura bersaglio dell'aggressione autoimmune è, infatti, il recettore acetilcolinico (AchR) della giunzione neuromuscolare; effettori sono autoanticorpi specifici diretti contro varie componenti del recettore stesso (AchR-Ab).

Gli AchR-Ab sono i responsabili dell'alterazione funzionale e strutturale dell'AchR che, quando arriva ad interferire con il potenziale d'azione, crea un difetto di trasmissione dell'impulso dal nervo al muscolo, con conseguente ipostenia ed esauribilità della muscolatura interessata. La riduzione numerica degli AchR, indotta dagli autoanticorpi, sembra verificarsi tramite più meccanismi:

1. accelerazione del normale turnover degli AchR;
2. blocco del sito di legame degli AchR;
3. danno della membrana postsinaptica con meccanismo complemento mediato.

Si provoca così una perdita funzionale e strutturale di AchR, con conseguente difetto di trasmissione dell'impulso dal nervo al muscolo: ne deriva la tipica ipostenia ed esauribilità che colpisce, in diversa misura, la muscolatura scheletrica volontaria con un quadro clinico caratteristico. Nel caso di miastenia con anticorpi anti-MuSK, la patogenesi non è ancora chiarita, ma recenti studi sulla placca di pazienti anti-MuSK non hanno dimostrato deposizione di complemento o di immunoglobuline [3], ed il timo di detti pazienti appare nella norma [4], per cui si postula un diverso meccanismo fisiopatologico della causa della debolezza muscolare.

## Clinica

La MG è una malattia eterogenea con quadri clinici molto diversi da caso a caso. Esiste una forma localizzata alla sola muscolatura oculare estrinseca, o miastenia oculare caratterizzata da ptosi palpebrale mono o bilaterale e/o diplopia, ed una forma generalizzata che può manifestarsi con grande variabilità e fluttuazioni, che vanno dalla semplice esauribilità della forza in alcuni distretti muscolari (tipica l'ipostenia dei muscoli mimici del volto con diffi-

coltà a sorridere ed a chiudere gli occhi) fino alla compromissione di quasi tutta la muscolatura volontaria, compresa quella bulbare e respiratoria.

Per queste particolari caratteristiche cliniche la classificazione della MG più adottata è quella introdotta da Ossermann e Genkins:

1. *Tipo 1: miastenia oculare.* Le manifestazioni cliniche sono limitate ai muscoli oculari estrinseci (diplopia e/o ptosi palpebrale).
2. *Tipo 2A: miastenia grave generalizzata di grado lieve o medio.* Esordio lento, frequentemente oculare, con graduale diffusione ai muscoli scheletrici, senza l'interessamento del settore bulbare.
3. *Tipo 2B: miastenia grave generalizzata di media gravità con manifestazioni bulbari.* Esordio graduale spesso oculare. Progredisce interessando in maniera più grave e generalizzata i muscoli scheletrici e bulbari. Evidenti i disturbi quali disfonia, disfagia e deficit masticatorio.
4. *Tipo 3: miastenia grave ad inizio acuto.* Esordio rapido e grave della debolezza dei muscoli bulbari. Precoce interessamento dei muscoli respiratori con tendenza al peggioramento soprattutto nei primi 6 mesi.
5. *Tipo 4: miastenia grave generalizzata ad inizio tardivo di grado severo.* Colpisce soprattutto gli uomini sopra i 40 anni. Elevata percentuale di timomi. Scarsa sensibilità agli anticolinesterasici.

Nel 14% dei pazienti la malattia rimane clinicamente limitata ai muscoli oculari estrinseci ed ai muscoli orbicolari delle palpebre, con ptosi e/o diplopia, mentre nel 53% la malattia diventa generalizzata. In quest'ultima parte di pazienti la generalizzazione avviene in genere entro un anno dalla comparsa della sintomatologia. La diagnosi di MG, che è essenzialmente clinica, può essere supportata dalla presenza di AchR-Ab nel siero dell'80% dei pazienti, dal riscontro neurofisiologico di un decremento del potenziale di risposta muscolare da stimolazione ripetitiva a 3-5Hz del relativo nervo motore, e dalla positività della risposta alla somministrazione di farmaci anticolinesterasici.

## Diagnostica differenziale

Nella diagnosi differenziale di miastenia oculare si deve tener conto delle miopatie oculari, delle miastenie congenite mitocondriali, delle miopatie oculo-faringee e/o disendocrine. Le miastenie congenite sono un gruppo di malattie genetiche caratterizzate da una deficitaria trasmissione neuromuscolare. L'alterazione può essere a livello pre-sinaptico (deficienza di colina acetiltransferasi) o post-sinaptico (mutazioni del recettore dell'acetilcolina, deficienza od anomalie dello stesso, deficit di rapsina).

Dal punto di vista clinico, di solito, l'esordio è alla nascita e nei primi anni di vita ed i muscoli oculari sono premurosamente coinvolti. Vi è negatività anticorpale.

## Terapia

La conoscenza dei meccanismi patogenetici della MG permette oggi di attuare non solo una terapia sintomatica, mediante l'uso di farmaci anticolinesterasici, ma anche una terapia causale mirata a modificare il meccanismo immunitario responsabile dell'aggressione autoimmune alla giunzione neuromuscolare.

La strategia terapeutica della miastenia oculare si propone numerosi obiettivi essenziali e che si integrano tra loro: i. ottimizzare la trasmissione neuromuscolare mediante l'uso di anticolinesterasici; ii. immunosoppressione; iii. le protesi, tipo benda o occhiali con sostegno, possono anche essere utili.

La debolezza muscolare del paziente miastenico è quasi sempre ridotta, seppure in maniera variabile, da composti anticolinesterasici che, ritardando l'idrolisi dell'acetilcolina determinano un prolungamento della sua azione a livello recettoriale. La terapia cronica anticolinesterasica è effettuata principalmente con bromuro di piridostigmina (Mestinon 60 mg, cpr) che viene assunto per via orale ed agisce entro un'ora. L'effetto massimo viene raggiunto dopo la prima ora e comincia a decrescere nel corso della quarta. L'intervallo utile fra una dose e la successiva è quindi in media, di quattro ore. Le compresse da 60 mg sono divisibili in 4/4 in modo da consentire dosaggi "personalizzati", adeguati alle condizioni ed alle necessità del singolo paziente. Il Mestinon esiste anche in formulazione a lento rilascio (Mestinon Retard 180 mg), anche questo in compresse divisibili, la cui maggior durata d'azione (8-10 ore) consente un riposo notturno senza interruzioni del sonno.

La neostigmina (Prostigmina, Intrastigmina) è oggi raramente usata nella terapia del paziente miastenico in quanto ha una minore durata d'azione e può più frequentemente dar luogo ad effetti collaterali. La somministrazione per via parentale è però utile in situazioni d'emergenza (es., grave disfagia) o nelle fasi post chirurgiche quando non è possibile utilizzare la via orale. Il cloruro di ambenonium (Mytelase - Sanofi) è disponibile in Francia, ma non in Italia. Questo farmaco è utile nell'individualizzazione della dose, in particolare per la miastenia oculare, che risulta difficile da trattare.

Il cloruro di edrofonio (Tensilon) è un rapido anticolinesterasico disponibile solo in fiale per uso e.v.. Ha un'azione immediata ma fugace ed è usato solo come *test* diagnostico.

Gli anticolinesterasici sono senza dubbio i farmaci di prima scelta nella terapia della MG; hanno come limite

quello di essere sintomatici e a lungo andare possono rendere la giunzione neuromuscolare meno valida ma funzionante. Quando la malattia progredisce, determinandosi una notevole riduzione del numero dei recettori, diminuisce o si annulla la possibilità di agire dell'anticolinesterasico.

## Terapia immunosoppressiva

Alla terapia anticolinesterasica occorre associare una terapia che agisca sui meccanismi patogenetici autoimmuni responsabili della malattia e, in quest'ottica, l'impiego degli steroidi è spesso il gradino successivo ai farmaci anticolinesterasici.

Il cortisonico più comunemente impiegato è il prednisone che rappresenta, in genere, un farmaco di prima scelta per le forme di miastenia non controllabili in modo soddisfacente dall'anticolinesterasico.

La terapia steroidea va effettuata, nella maggior parte dei casi, ad alti dosaggi (50-60 mg/die) fino al raggiungimento della stabilizzazione della miastenia che, di media, si realizza entro un mese dall'inizio del trattamento. Successivamente si procede ad una graduale riduzione del prednisone, fino ad arrivare ad una terapia a giorni alterni, al dosaggio minimo necessario per evitare riacutizzazioni della malattia e, quando possibile, fino alla sua sospensione. La rapida riduzione degli steroidi può comportare aggravamento della miastenia.

È importante ricordare che l'inizio della terapia cortisonica può coincidere con un transitorio aggravamento della sintomatologia.

Effetti collaterali che limitano l'impiego degli steroidi, appaiono, in genere, in pazienti che hanno assunto dosaggi di almeno 40 mg di prednisone a giorni alterni per 2-3 anni. Sono rappresentati principalmente da manifestazioni cushingoidi, cataratta ed osteoporosi, più raramente da diabete ed ulcera peptica. Tali effetti sono contenuti grazie a diete iperproteiche rigorosamente iposodiche ed ipoglicidiche, all'uso dei gastroprotettori e di integratori a base di potassio e calcio.

Si rileva, infine, l'esistenza di un gruppo, corrispondente in circa il 25% della popolazione miastenica, che appare resistente al trattamento corticosteroidico: vanno eseguite altre terapie immunosoppressive e/o nei periodi di acuzie plasmiferesi o immunoglobuline e.v..

## Timectomia

Il timo gioca un ruolo importante nella malattia, in quanto potrebbe rappresentare uno stimolo continuo alla produzione di AchR-Ab perché sorgente sia di autoantigeni che di sostanze che alterano la produzione anticorpale.

Ruolo della timestomia, praticata ormai da molti anni per la cura della MG, sarebbe quindi quello di indurre la remissione completa della malattia. Nelle miastenie oculari non vi è indicazione all'intervento. Solo nei casi con timoma, la timestomia viene indicata per pazienti tipo 2-3 di Ossermann. La timestomia aumenta, infatti, sicuramente le possibilità di successo nella cura della MG. Solo il 10% dei pazienti miastenici non operati va incontro a remissione ma tale percentuale, s'incrementa significativamente nel caso di soggetti sottoposti a timestomia soprattutto se giovani e malati da breve tempo.

Indipendentemente dall'approccio chirurgico la timestomia deve essere 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. È molto importante che il paziente che deve essere sottoposto a timestomia sia in condizioni ottimali.

#### Altri immunosoppressori

I farmaci immunosoppressori citostatici più utilizzati nella MG in monoterapia o, più frequentemente, in associazione al cortisone, sono rappresentati dall'azatioprina, dalla ciclosporina A [5] e dal micofenolato, il farmaco di più recente introduzione [6-7]. Nessuno di questi farmaci agisce rapidamente, per cui nelle forme di MG con compromissione bulbare non possono rappresentare un trattamento di prima scelta e vengono invece utilizzati, di preferenza, nella terapia di mantenimento o per ridurre la dose degli steroidi, soprattutto quando esistono serie controindicazioni al loro uso. Il farmaco più comunemente usato è azatioprina, al dosaggio di 1,5-3 mg/kg/die. Il trattamento va monitorato con un controllo ematologico periodico, al fine di verificare la comparsa di possibile tossicità a livello epatico o del midollo osseo. Il massimo dell'efficacia si raggiunge dopo un anno di terapia.

La ciclosporina A rappresenta una terapia immunosoppressiva efficace [5] nel trattamento della MG. Il dosaggio medio utilizzato è di 4-6 mg/kg/die ed i risultati sono sicuramente incoraggianti. È importante un costante monitoraggio della funzionalità renale della ciclosporina e dei valori della pressione arteriosa; l'ipertensione arteriosa rappresenta, infatti, una delle complicanze più frequenti nei pazienti trattati. È un farmaco che dà buoni risultati in pazienti con positività di anticorpi anti-MuSK.

L'utilizzo a lungo termine di tutti questi trattamenti deve essere talvolta interrotto a causa degli effetti collaterali. È anche per questo motivo che è nata la necessità di utilizzare altri presidi terapeutici, soprattutto in quei casi in cui il rapido aggravamento della malattia richiederebbe eccessivi incrementi delle terapie di base o l'assistenza rianimatoria.

#### Immunoglobuline endovena

La somministrazione per via e.v. di alte dosi di Ig (0,4 g/kg/die) per 5 giorni rappresenta una valida alternativa alla plasmaferesi con indicazioni ed efficacia pressoché simili nelle fasi acute della malattia. Nelle miastenie oculari viene raramente utilizzata tale terapia visto l'elevato costo e la necessità del *day-hospital*. Gli effetti della plasmaferesi sono, in alcuni casi, più duraturi e tali da giustificare anche l'uso, in cronico, in particolari condizioni o per consentire la riduzione delle terapie immunosoppress-

**Tabella 1** Farmaci controindicati nei pazienti miastenici

Antibiotici	Neomicina Streptomina Kanamicina Colistina Rolitetraciclina Oxitettraciclina Gentamicina
Neurolettici e antidepressivi	Litio Clorpromazina Promazina Phenelzina Anfetamine Amitriptilina Imipramina
Antireumatici	D-penicillamina Cloroquina Dperidolo-aloperidolo Benzodiazepine
Cardiovascolari	Propanololo Practololo Oxprenololo Chinidina Procainamide Peruvoside Etafenona cloridrato
Anestetici	Ketamina Etere Succinilcolina
Analgesici stupefacenti	Morfina
Mezzi di contrasto iodato	Iotalamato Meglumine Natrizoato
Antiepilettici	Difenilidantoina Iopamide Gabapentin

sive di base, soprattutto quella cortisonica, quando lo stato clinico del paziente lo impone.

Nel seguire i pazienti miastenici vanno tenuti presenti i farmaci che possono interferire con la funzionalità della giunzione neuromuscolare (Tabella 1), la cui utilizzazione è controindicata in quanto possono scatenare una crisi miastenica.

---

## Bibliografia

1. Vincent A, Clover L, Buckley C et al (2003) Evidence of underdiagnosis of myasthenia gravis in older people. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 74:1105–1108
2. Manca N, Perandin F, De Simone N et al (2002) Detection of HTLV-I tax-rex and pol gene sequences of thymus gland in a large group of patients with Myasthenia Gravis. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndrome (JAIDS)* 29:300–306
3. Selcen D, Fukuda T, Shen XM, Engel AG (2004) Are MuSK antibodies the primary cause of myasthenic symptoms? *Neurology* 62:1945–1950
4. Lauriola L, Guerriero M, Bartoccioni E et al (2004) Thymus changes in anti-MuSK-Positive and –Negative myasthenia gravis. *Neurology* 62:A183
5. Bonifati DM, Angelini C (1997) Long-term cyclosporine treatment in a group of severe myasthenia gravis patients. *J Neurol* 244:542–547
6. Ciafaloni E, Massey JM, Tucker-Lipscomb B, Sanders DB (2001) Mycophenolate mofetil for myasthenia gravis: an open-label pilot study. *Neurology* 56:97–99
7. Chaudhry V, Cornblath DR, Griffin JW et al (2001) Mycophenolate mofetil: a safe and promising immunosuppressant in neuromuscular diseases. *Neurology* 56:94–96