

ASTENIA: UNA MASCHERA PER TANTE IDENTITÀ. RUOLO DELLA PATOLOGIA DELLA PLACCA NEUROMUSCOLARE

LUIGI RAMPOLLO*, MARTINO RUGGIERI** IGNAZIO VECCHIO***, GIUSEPPE BATTAGLIA****, GIUSEPPE CHISARI*****,
MICHELE MALAGUARNERA *****, GIUSEPPE ZELANTE*, ALFIO CATALANO*, LIBORIO RAMPOLLO*

*Dipartimento "G. F. Ingrassia", Azienda Ospedaliero-Universitaria "Policlinico-Vittorio Emanuele", Università di Catania -
Dipartimento di Processi Formativi, Facoltà di Scienze della Formazione, Università di Catania - * Dipartimento di Medicina e
Patologie Sistemiche, Facoltà di Medicina e Chirurgia, Università di Catania - **** Istituto Neurologico Mediterraneo Neuromed,
Pozzilli, Italy - ***** Dipartimento. Scienze Bio-Mediche, Università di Catania - ***** Research Center "The Great Senescence",
University of Catania , Italy

[Asthenia: a mask for many identities. The role of dysfunction of the neuromuscular junction]

RIASSUNTO

Numerose evenienze neuropatologiche possono sottendere una condizione clinica di astenia e debolezza muscolare, acuta o cronica, focale o diffusa.

La patologia della giunzione neuromuscolare rappresenta un esempio di tale polimorfismo clinico-neuropatologico nel quale si contrappongono evenienze ben diverse per eziopatogenesi, sintomatologia e terapia, le quali debbono essere ben riconosciute per un adeguato trattamento. In questa breve rassegna si descrivono la miastenia e la sindrome miasteniforme, prototipi di malattie della componente post- e pre-sinaptica della placca neuromuscolare, rilevandone le analogie e differenze in termini di eziopatogenesi, sintomi, segni, procedure diagnostiche, possibilità terapeutiche e prognosi.

Parole chiave: Miastenia, sindrome miasteniforme, placca neuromuscolare, astenia, debolezza muscolare

SUMMARY

Several neuropathological conditions may underlie an acute or chronic, focal or diffuse, condition of fatigue and muscle weakness.

The pathology of the neuromuscular junction is an example of this polymorphism in clinical and neuropathological pictures, as well as two diseases (myasthenia gravis and myasthenic syndrome) with very different etiology, symptoms and treatment, which must be well recognized for a suitable treatment. This brief review describes the myasthenia and myasthenic syndrome, outlining the similarities and differences in terms of etiology, symptoms, signs, diagnostic procedures, treatment options and prognosis.

Key words: Myasthenia, myasthenic syndrome, LEMS, fatigue, neuromuscular junction.

Introduzione

Le patologie del sistema nervoso si manifestano o con sintomi di iperattivazione o di depressione funzionale. Prototipo della prima evenienza è rappresentata dall'epilessia, della seconda i deficit post-lesionali comunque prodotti.

L'astenia, intesa come riduzione di forza, rappresenta un sintomo ricorrente di molti quadri patologici, con compromissione funzionale, interessanti sia il sistema nervoso centrale che quello periferico. Essa può essere focale, segmentaria, unilaterale, generalizzata, persistente, transitoria, fluttuante, acuta, subacuta, cronica, spontanea, iatrogena, tossica, organica, "funzionale".

Le caratteristiche eziologiche, neuropatologiche, neuroradiologiche, neurofisiologiche, evo-

lutive e di risposta ai vari trattamenti farmacologici e non, ci consentono di identificarne numerose varietà. Esse sono riconducibili a patologie del I motoneurone, del II motoneurone (corpo cellulare, assone o manicotto mielinico), della placca neuromuscolare o dei muscoli.

La patologia della placca neuromuscolare rappresenta un capitolo importante della neurologia per le peculiarità cliniche, l'insidiosità della sintomatologia e le difficoltà diagnostiche. Non raramente infatti, a causa della caratteristica fluttuazione dei segni e sintomi, i pazienti affetti possono essere scambiati per pazienti psichiatrici (anche se, in misura certamente minore, è possibile anche il contrario). Le manifestazioni fenotipiche possono inquadarsi in una sindrome che include un gruppo di patologie caratterizzate da deficit di forza

e affaticabilità muscolare non dolorosa, ad insorgenza, ricorrenza, durata, distribuzione e gravità variabili, che condividono un'alterazione della trasmissione neuromuscolare. La sede lesionale più frequente è localizzata nella parte post-sinaptica della giunzione neuromuscolare, ma può risiedere anche nella componente pre-sinaptica della stessa, con ricadute cliniche, strumentali e terapeutiche differenti.

L'ostacolo maggiore ad una chiara e precoce diagnosi è rappresentata dal mancato sospetto della patologia medesima in quanto attribuita ad etiologie alternative: solo un corretto e tempestivo orientamento diagnostico consente l'esecuzione delle specifiche indagini che ne consentono il riconoscimento.

Il 2° motoneurone innerva le fibre muscolari con un bottone con tante digitazioni separate dalla membrana muscolare da una sottile fessura sinaptica; pre e post-sinapsi sono mantenuti in stretta relazione da ponti proteici (laminina).

In condizioni normali il potenziale d'azione del II motoneurone invade la terminazione assonica, la cui depolarizzazione attiva i canali del calcio voltaggio-dipendenti, il conseguente influsso di calcio provoca il rilascio di quanta di acetilcolina (ACh) che, legandosi ai recettori colinergici post-sinaptici, comporta l'influsso di ioni Ca^{++} e Na^{+} , scatenando la depolarizzazione della membrana muscolare e quindi la contrazione muscolare.

La fisiologia della placca può essere compromessa da alterazioni differenti per sede, causa, sintomatologia e prognosi.

Sinteticamente possiamo considerare le evenienze più frequenti come segue:

1 Patologia congenita: si tratta di malattie congenite, ad insorgenza precoce, con possibili ricadute a livello pre, intra e post-sinaptico, dovute a svariate alterazioni congenite che possono compromettere o la sintesi di acetilcolina o il suo rilascio o la sintesi di acetilcolinesterasi o dei recettori all'acetilcolina (AChR)

2 Etiologia autoimmunitaria:

- pre-sinaptica (sindrome di Lambert- Eaton)
- post-sinaptica, attiva (miastenia gravis) o passiva (miastenia neonatale)

3. Tossica:

- presinaptica (uso di tossina botulinica, botulismo)
- postsinaptica (farmaci o tossici anticolinesterasici, quali gli esteri organofosforici o il Sarin).

Le possibilità diagnostiche si avvalgono di un'accurata indagine anamnestica e valutazione clinica, di esami di laboratorio, dell'apporto neurofisiologico ed eventuali esami con TC o RMN.

Miastenia gravis (MG)

Epidemiologia

Prototipo della patologia della componente post-sinaptica della placca neuromuscolare, l'incidenza si aggira intorno al 1-2/100000 abitanti/anno, mentre la prevalenza è più elevata. Sono più colpite le donne nel secondo - terzo decennio di vita mentre nell'uomo l'esordio è tendenzialmente al quarto - quinto decennio, talora associato a timoma⁽¹⁾.

Patogenesi

La MG è una malattia dei recettori acetilcolinergici (AChR) della giunzione neuromuscolare. L'AChR è una grande glicoproteina composta di 5 subunità (due subunità α , una β e una δ , oltre ad una subunità γ nella forma fetale del recettore o una subunità ϵ nella forma adulta) allocate intorno ad un canale centrale che attraversa la membrana muscolare. I siti di legame dell'ACh sono presenti su entrambe le subunità α . La MG comporta un difetto della trasmissione neuromuscolare con ridotta efficacia dell'ACh nella placca neuromuscolare a causa dell'azione di autoanticorpi anti-AChRs che determina:

- blocco degli AChR
- ridotta sensibilità all'ACh
- distruzione recettoriale complemento-dipendente con modificazione neuropatologica delle pliche post-sinaptiche e della distanza tra le due membrane (pre- e post-sinaptica).

Pur essendo la MG una delle patologie più estensivamente studiate, la sua eziopatogenesi resta tuttora poco chiara⁽²⁻⁵⁾; anticorpi anti-AChR possono essere individuati nel sangue della maggior parte dei pazienti con MG; questi anticorpi sono eterogenei, ma è probabile che la maggior parte di essi sia diretta contro una regione della porzione extracellulare della subunità dell'AChR, definita "*main immunogenic region*" (MIR).

L'evento iniziale della MG probabilmente è costituito da una rottura della tolleranza immunologica alla MIR, a cui consegue la formazione di autoanticorpi anti-AChRs. Verosimilmente la patogenesi coinvolge fattori genetici (HLA B8) ed il timo, infatti gran parte dei casi ad inizio giovanile sono associati ad un'iperplasia timica (circa nel 10% dei pazienti) e molti dei casi osservati in pazi-

enti anziani, sono associati con tumori timici (timo- ma) (fig. 1).

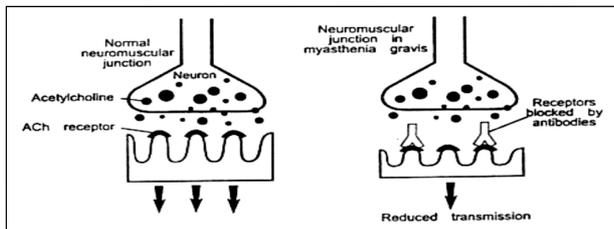


Fig. 1: Placca neuromuscolare normale e patologica.

Sintomatologia

La MG è caratterizzata da debolezza muscolare, accentuata dalla fatica, tipicamente di tipo fluttuante, di gravità variabile (v. classificazione di Osserman recentemente modificata): essa può essere circoscritta (forme oculari) o diffusa (occhi, arti, collo, territorio bulbare), da lieve a grave; poiché l'astenia è aggravata dall'attività e migliorata dal riposo, peggiora verso sera⁽⁶⁻⁷⁾.

Essa si caratterizza per:

- segni oculari: ptosi, diplopia, oftalmoplegia
- debolezza della muscolatura facciale, in particolare dell'orbicolare degli occhi e della bocca
- debolezza bulbare: voce nasale, difficoltà alla deglutizione, talora aspirazione silente, astenia cervicale con testa cadente;
- debolezza prossimale e mutevole degli arti (peggiora con la fatica)
- riflessi normali
- debolezza respiratoria (se interessato il diaframma e i mm. intercostali)
- colpisce sia giovani che anziani

Un aspetto molto rilevante è quello relativo ai rapporti tra miastenia e farmaci, in quanto parecchi tra questi possono scatenare o aggravare una sottostante patologia miastenica (tabella 1).

Diagnosi

Le possibilità diagnostiche si avvalgono di un'accurata indagine anamnestica e valutazione clinica, di esami di laboratorio, dell'apporto neurofisiologico ed eventuali esami con TC o RMN. Abitualmente si osserva:

- Tipico quadro clinico
- Anticorpi IgG antirecettori all'acetilcolina (AChR), presenti nel 85% circa dei pazienti miastenici (anche se il loro livello non correla esattamente con la gravità della MG nei diversi pazienti)

Farmaci nella miastenia	
Da evitare	Potenz. Pericolosi
D-Penicillamina	Antibiotici (Aminoglicosidi, macrolidi, tetraciclina, penicillina G, clindomicina, lindomicina)
Cloroquina	Calcioantagonisti
Anestetici (succinilcolina, vecuronio)	Analgesici (morfina, codeina)
Lidocaina, procaina e.v. (tranne che per uso odontoiatrico)	Fenotiazine, benzodiazepine
Antiarritmici (chinidina, procainamide)	Sali di litio
B-bloccanti (anche in colliri)	Magnesio
Mezzi di contrasto iodati	Corticosteroidi (fase iniziale di trattamento)

Tabella 1

- Anticorpi anti-miosina, anti-rianodina ed anti-titina, diretti contro proteine muscolari, presenti nei pazienti con timoma
- Anticorpi anti-Musk (muscle specific receptor tyrosine kinase) in alcuni pazienti miastenici sieronegativi alla ricerca degli anti-AchRs
- Positivo test al Tensilon (atropina), seppur a bassa sensibilità e specificità
- Stimolazione nervosa ripetitiva con risposta decrementale dell'ampiezza del potenziale d'azione muscolare composto
- Possibilità di timoma⁽⁸⁾.
- SFEMG (fig. 2).

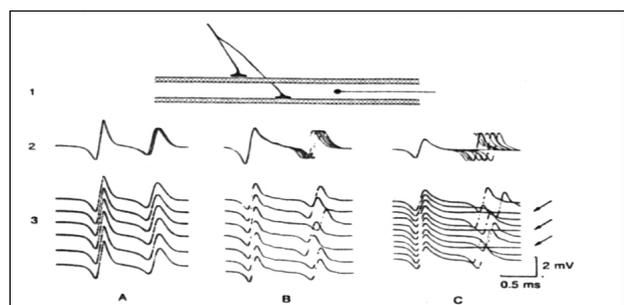


Fig. 2: Jitter normale (A), patologico (B), patologico con blocchi (C).

Anticorpi nella miastenia gravis:

(a) 85% anti-AChRs + (c. d. sieropositivi)

(b) 15 % anti-AChRs - (c.d. sieronegativi):

prognosi peggiore

- 40% anti-Musk +

RNS, Jitter e tensilon test spesso negativi

pazienti più giovani interessati i mm. estensori respiratori, del collo e della spalla sensibili ad immunosoppressori o plasmaferesi, poco ad anticolinesterasici⁽⁹⁻¹²⁾;

- 60%⁽⁸⁸⁾ anti-Musk (doppia sieronegatività)

d.d. con sindromi miasteniche congenite ad esordio tardivo⁽¹³⁾.

Miastenie sieronegative alla ricerca di anticorpi anti-AChR⁽¹⁴⁻¹⁵⁾:

- Nel 50% delle forme oculari (abituamente prive di alterazioni timiche)

- miastenie congenite (forme infantili e talora dell'adulto);

- anticorpi assenti dopo immunosoppressione;

- anticorpi contro subunità ϵ degli AChR (Acquired slow channel syndrome);

- MG con anticorpi anti-Musk.

Lambert-Eaton Myasthenic syndrome (LEMS)

Prototipo della patologia della componente presinaptica della placca neuromuscolare, è dovuta ad un deficit del release di Ach dal terminale assonico.

La patogenesi è connessa con la presenza di anticorpi diretti contro i canali del calcio voltaggio dipendenti espressi nella membrana presinaptica della placca neuromuscolare e dei gangli autonomici; 2/3 dei pazienti con LEMS hanno una neoplasia, spesso un tumore polmonare a piccole cellule con espressione di canali del calcio voltaggio-dipendenti⁽¹⁶⁾, altri una neoplasia alla mammella, allo stomaco, al colon o un linfoma.

Peculiarità cliniche e diagnosi differenziale con miastenia

La LEMS, come la miastenia, compromette la muscolatura prossimale che manifesta particolare esauribilità, ma, a differenza di quest'ultima, compromette anche la trasmissione autonoma (determinando pertanto anche xerostomia, midriasi e stipsi), i riflessi osteotendinei (ipo/areflettività) e raramente provoca disturbi oculari o bulbari.

Nella LEMS inoltre, a differenza della MG, si potranno trovare anticorpi plasmatici anti-canali del calcio voltaggio-dipendenti (anti-VGCC).

La stimolazione nervosa ripetitiva a bassa frequenza evocerà una risposta decrementale > 10% del potenziale d'azione muscolare composto (simile ma non uguale a quello della MG, tipicamente "U shaped"), mentre la stimolazione nervosa ripetitiva ad alta frequenza (10-50 Hz) evocerà una risposta incrementale (a differenza della MG) del 100-400% (Fig. 3).

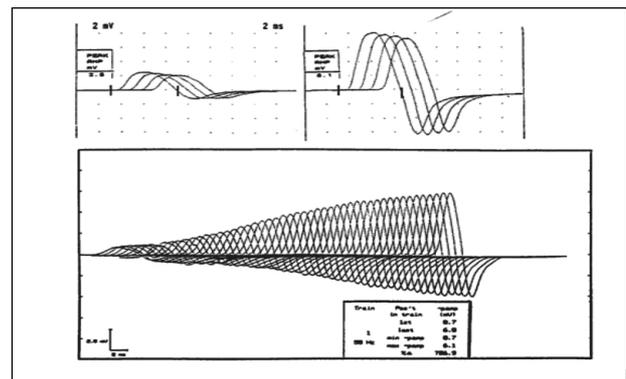


Fig. 3: Risposta incrementale nella LEMS.

Crisi colinergiche e stati misti

E' essenziale ricordare che quadri clinici simili a quelli miastenici possono essere dovuti ad etiologia opposta, cioè ad eccessiva stimolazione dei recettori dell'acetilcolina: sono le crisi colinergiche, dovute prevalentemente ad intossicazioni con inibitori della colinesterasi o a sovradosaggio terapeutico.

E' opportuno tener presente inoltre che è prevista la possibilità di stati misti, dovuti cioè alla coesistenza di crisi colinergiche e miasteniche nello stesso paziente, per cui, in tali casi, bisogna optare senza indugio per un ricovero in ambiente idoneo per la normalizzazione protetta della trasmissione neuromuscolare.

Si valuti l'opportunità della ricerca di anticorpi anti-tiroide ed antinucleari (ANA) per la possibile associazione con altre patologie autoimmunitarie o l'analisi genetica in casi di sospetta sindrome miastenia congenita; nei casi di MG è inoltre doveroso ricercare l'eventuale presenza di patologia timica (iperplasia o timoma) ed in caso di LEMS, di patologie neoplastiche, in particolare tumori polmonari a piccole cellule, anche ad anni di distanza dall'esordio della sindrome miasteniforme (tabella 2).

Items	Miastenia	Sindrome miasteniforme
Localizzazione prossimale	presente	presente
Esauribilità muscolare	presente	presente
Trasmissione neurom. scheletrica	compromessa	compromessa
Trasmissione neurom. autonoma	indenne	compromessa (midriasi, xerostomia)
Aggravamento da farmaci	frequente	raro (fluorochinolonici)
Riflessi osteotendinei	presenti	ridotti/assenti
Interessamento oculare	frequente	non previsto
Interessamento bulbare	possibile	non previsto
Aggravamento serale	frequente	assente
Contrazione muscolare intensa	peggioramento	fugace miglioramento
Patogenesi	autoimmunitaria	autoimmunitaria
Familiarità	possibile	rara
Preferenza sessuale	femminile (<40 a. 4:1)	maschile (4:1)
Presenza di autoanticorpi	anti-AchR* (85%) anti-Musk*** (7%) anti-miosina (timoma) anti-titina (timoma) anti-rianodina (timoma)	anti-VGCC**
Presenza altre mal. autoimmunitarie	possibile (tiroidite/LES)	rara
Comorbidità possibile	timoma	neoplasie (neoplasie polm., colon, mammella, linfomi)
Incidenza	0,2-2/100000	1/10000000
SNR a bassa frequenza	decrem. (>10%, U-shaped)	decremento >10%
SNR ad alta frequenza	decrem. >10%	incremento (100-400%)
Sede lesionale	post-sinaptica	pre-sinaptica
Freddo	migliora (ice on eyes)	migliora
Caldo	peggioramento	peggioramento
Evoluzione	continuo/remittente	continua
Test al tensilon (aspecifico)	Miglioramento	Miglioramento
Terapia medica	anticolinesterasici/immunosoppressori, IgG e.v./plasmaferesi	guanidina, 3-4 diaminopiridina anticolinesterasici IgG e.v./plasmaferesi
Sensibilità alla terapia medica	buona	variabile
Sensibilità alla terapia chirurgica	buona (timoma)	variabile
Prognosi	generalm. buona	variabile

*AchR= recettori all'acetilcolina

**VGCC= recettori ai canali del calcio voltaggio dipendenti

*** Musk= proteinkinasi muscolo specifica

Terapia

La terapia dipende ovviamente dalla identificazione della malattia: solo dopo l'accertamento della sua etiologia si potrà programmare una corretta impostazione terapeutica. Se la sintomatologia non è invalidante, dal momento che il trattamento è sintomatico, se ne può anche differire l'inizio fino a quando non si riveli necessario, limitandosi a dare consigli dietetici, quali evitare trattamenti con progestinici, lassativi e diuretici o sconsigliare l'assunzione di liquirizia, acqua tonica, chinotti, bitter.

Per la miastenia la prima tappa terapeutica prevede l'impiego degli anticolinesterasici (piridostigmina), con posologia adeguatamente distribuita nel corso delle 24 ore, sia per le forme oculari che generalizzate.

Solo nei casi di insuccesso con tali farmaci, si potranno inserire in terapia gli immunosoppressori (quali cortisonici, azatioprina, ciclofosfamide o micofenolato mofetile), valutando, per ognuno di essi, posologia, effetti collaterali ed eventuali associazioni nei casi refrattari o per minimizzarne gli effetti collaterali. La terapia immunomodulante (immunoglobuline ev, plasmaferesi o immunoassorbimento) sarà riservata ai quadri di particolare gravità con segni di insufficienza respiratoria. La timectomia sarà presa in considerazione nei casi di timoma, di ipertrofia timica nei giovani, non nelle forme puramente oculari, previa adeguata preparazione del paziente; viene consigliata l'asportazione radicale con accesso transternale per possibile presenza di eventuali frammenti timici ectopici⁽¹⁷⁻²⁰⁾.

La sindrome di Lambert-Eaton trae vantaggio sintomatico dall'impiego della 3-4-diaminopiridina; imperativa la simultanea ricerca, per possibile asportazione, di eventuali tumori sottostanti (tumori polmonari a piccole cellule in primis) o altre neoplasie, anche in casi di insuccesso iniziale, a distanza dall'esordio della sintomatologia; se necessario, nei soggetti non responders all'iniziale terapia sintomatica, è possibile il ricorso alla piridostigmina e/o agli immunosoppressori.

In conclusione, poche sono le difficoltà diagnostiche nei casi tipici che fanno intravedere precocemente la patologia sottostante; altrimenti ricordare evenienze diagnostiche particolari, alternative o comorbidità quali una possibile coesistenza di MG e tireopatie (oftalmopatia tiroidea), una distrofia oculofaringea, una oftalmoplegia esterna progressiva (PEO), la possibilità di stati miastenici congeniti (assenza di autoanticorpi), la presenza di segni

disautonomici (indicativi di patologia presinaptica, quali botulismo o LEMS), la possibile coesistenza di stati misti (crisi miasteniche e colinergiche), considerare una eventuale sindrome di Miller-Fisher (anticorpi anti-GQ1b) o, infine, la presenza di un trait nevrotico (pseudomiastenia).

Bibliografia

- 1) Phillips LH 2nd. *The epidemiology of myasthenia gravis*. Ann N Y Acad Sci 2003; 998: 407-12.
- 2) Boonyapisit K, Kaminski HJ, Ruff RL. *The molecular basis of neuromuscular transmission disorders*. Am J Med 1999; 106: 97-113.
- 3) Drachman DB. *Myasthenia gravis*. N Engl J Med 1994; 330: 1797-810
- 4) Fambrough DM, Drachman DB, Satyamurti S. *Neuromuscular junction in myasthenia gravis: decreased acetylcholine receptors*. Science. Oct 19 1973; 182(109): 293-5.
- 5) Lindstrom J. *Acetylcholine receptors and myasthenia*. Muscle Nerve 2000; 23: 453-477.
- 6) Grob D, Brunner N, Namba T, Pagala M. *Lifetime course of myasthenia gravis*. Muscle Nerve 2008; 37: 141-49.
- 7) Oosterhuis HJ. *The natural course of myasthenia gravis: a long term follow up study*. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1989; 52: 1121-27.
8. Evoli A, Minisci C, Di Schino C, et al. *Thymoma in patients with MG: characteristics and long-term outcome*. Neurology 2002; 59: 1844-50.
- 9) Shiraishi H, Motomura M, Yoshimura T, et al. *Acetylcholine receptors loss and postsynaptic damage in MuSK antibody-positive myasthenia gravis*. Ann Neurol. Feb 2005; 57(2): 289-93.
- 10) Evoli A, Tonali PA, Padua L, et al. *Clinical correlates with anti-MuSK antibodies in generalized seronegative myasthenia gravis*. Brain 2003; 126: 2304-11.
- 11) Hoch W, McConville J, Helms S, Newsom-Davis J, Melms A, Vincent A. *Autoantibodies to the receptor kinase MuSK in patients with myasthenia gravis without acetylcholine receptor antibodies*. Nat Med 2001; 7: 365-368.
- 12) Deymeer F, Gungor-Tuncer O, Yilmaz V, Parman Y, Serdaroglu P, Ozdemir C. *Clinical comparison of anti-MuSK- vs anti-AChR-positive and seronegative myasthenia gravis*. Neurology. Feb 20 2007; 68(8): 609-11.
- 13) Engel AG, Ohno K, Sine SM. *The spectrum of congenital myasthenic syndromes*. Mol Neurobiol. Oct-Dec 2002; 26(2-3): 347-67.
- 14) Vincent A, McConville J, Farrugia ME, Newsom-Davis J. *Seronegative myasthenia gravis*. Semin Neurol. Mar 2004; 24(1): 125-33.
- 15) Sanders, DB, Andrews, PI, Howard, Jr, et al. *Seronegative myasthenia gravis*. Neurology. 1997; 48: S40.
- 16) Tim RW, Massey JM, Sanders DB. *Lambert-Eaton myasthenic syndrome: electrodiagnostic findings and response to treatment*. Neurology. Jun 13 2000; 54(11): 2176-8.
- 17) Vincent A, Drachman DB. *Myasthenia gravis*. Adv Neurol 2002; 88: 159-88.
- 18) Seybold ME, Drachman DB. *Gradually increasing doses of prednisone in myasthenia gravis. Reducing the hazards of treatment*. N Engl J Med 1974; 290: 81-84.
- 19) Zinman L, Ng E, Bril V. *IV immunoglobulin in patients with myasthenia gravis: a randomized controlled trial*. Neurology 2007; 68: 837-41.
- 20) Seybold ME. *Plasmapheresis in myasthenia gravis*. Ann N Y Acad Sci 1987; 505: 584-87.

Request reprints from:

Prof. LIBORIO RAMPELLO
 Direttore U.O.C. di Neurofisiopatologia
 Padiglione 2 (Neurologia)
 Policlinico dell'Università di Catania
 V. Santa Sofia 78
 95100 Catania
 (Italy)