

Progetti innovativi per le malattie rare

Miastenia gravis sieronegativa: identificazione delle caratteristiche cliniche, sierologiche e neurofisiologiche per costruire un percorso diagnostico-terapeutico

Valentina Damato¹, Alessandro Barilaro¹, Antonello Grippo², Luca Massacesi¹

1. SOD Neurologia 2, AOU Careggi; 2. SOD Neurofisiopatologia, AOU Careggi

Abstract

La miastenia grave (MG) è una malattia rara della giunzione neuromuscolare caratterizzata da debolezza e affaticamento dei muscoli volontari e clinicamente eterogenea. La prevalenza è stimata in 1/5.000 e l'incidenza in 1/250.000-1/33.000 casi in Europa e colpisce entrambi i sessi, prevalentemente il sesso femminile prima dei 40 anni e il sesso maschile dopo i 50 anni. La MG è una malattia autoimmune causata dalla presenza di autoanticorpi circolanti diretti contro diverse proteine della placca neuromuscolare, compresi il recettore dell'acetilcolina (AChR) e il recettore della tirosina chinasi muscolare (MuSK). È stato dimostrato che questi anticorpi svolgono un ruolo patogenetico in tutte le forme di MG e che il timo ha un ruolo importante nella rottura della tolleranza centrale e conseguente produzione di anticorpi anti-AChR.

Il test maggiormente utilizzato per la ricerca di questi autoanticorpi è il radio-immuno-assay (RIA), in grado di rilevare gli anticorpi anti-AChR in circa l'80-85% dei pazienti e gli anticorpi anti-MuSK nel 40% dei pazienti negativi per anticorpi anti-AChR. Si tratta di un test standard molto diffuso nei laboratori di diagnostica di primo e secondo livello. Più recentemente, gli anticorpi contro la proteina 4 correlata al recettore delle lipoproteine a bassa densità (LRP4) sono stati descritti in una proporzione variabile di pazienti con MG utilizzando saggi diversi e con bassa specificità.

Nonostante i progressi nel rilevamento degli autoanticorpi nella MG, il 10-15% dei pazienti continua a risultare sieronegativo al RIA. Nell'ultimo decennio, lo sviluppo di un test ad alta sensibilità, che utilizza cellule vive che esprimono antigeni nella loro conformazione nativa (CBA), ha migliorato la diagnosi sierologica di MG sieronegativa, soprattutto nei casi pediatrici e oculari. Tuttavia, gli studi pubblicati finora non chiariscono in che misura lo screening degli anticorpi anti-AChR, MuSK e LRP4 con il CBA contribuisca alla diagnosi di SNMG nella pratica clinica. Inoltre, non esistono linee-guida specifiche per riconoscere e gestire le forme di MG sieronegativa.

Uno studio di singolo centro condotto in passato dal nostro gruppo ha rilevato che circa un terzo dei pazienti miastenici RIA-negativi, sia con forma generalizzata che oculare, è positivo per anticorpi AChR o MuSK al CBA. Abbiamo quindi proposto uno studio multicentrico retro-prospettivo in cui pazienti RIA-negativi ma con segni clinici suggestivi di MG e reperti neurofisiologici compatibili con disturbo della placca neuromuscolare (> 10% di diminuzione del potenziale d'azione muscolare composto alla stimolazione nervosa ripetitiva o aumento del jitter all'esame di singola fibra) vengano sottoposti a screening per autoanticorpi anti-AChR, MuSK, LRP4 al CBA e seguiti nel follow-up per rilevare la risposta al trattamento.

Nella pratica clinica, la diagnosi di MG può essere difficile nei pazienti con risultati sierologici negativi ai test standard e sottolinea la necessità di un consensus sui criteri clinici ed elettrofisiologici per la diagnosi della miastenia gravis sieronegativa in modo da migliorarne il riconoscimento precoce e la gestione terapeutica.