

E. MALIZIA - M. DI LORENZO - L. TORBIDONI

MYASTHENIA GRAVIS

RIVISTA SINTETICA E STUDIO PATOGENETICO



PONTIFICIA
ACADEMIA
SCIENTIARVM

EX AEDIBVS ACADEMICIS IN CIVITATE VATICANA

—
MCMLXIII

E. MALIZIA - M. DI LORENZO - L. TORBIDONI

MYASTHENIA GRAVIS

RIVISTA SINTETICA E STUDIO PATOGENETICO



PONTIFICIA
ACADEMIA
SCIENTIARVM

EX AEDIBVS ACADEMICIS IN CIVITATE VATICANA

MCMLXIII

Presento alla Pontificia Accademia delle Scienze perchè venga pubblicato sulla collezione degli « Scripta Varia » questo lavoro monografico sulla « Myasthenia gravis », elaborato da ENRICO MALIZIA, MANLIO DI LORENZO e LUISA TORBIDONI, assistenti dell'Istituto di Patologia Speciale Medica e Metodologia Clinica dell'Università di Roma.

La miastenia è una malattia ancor oggi oscura nella sua eziologia, caratterizzata dal complesso interferire di molteplici fattori patogenetici, cui i continui progressi della tecnica e della ricerca scientifica danno luce sempre nuova. Essa ha pertanto sufficienti motivi per richiamare l'attenzione del medico, del biologo e di chiunque si interessi di problemi scientifici.

Le alterazioni anatomico-funzionali della placca motrice che ne costituiscono il tema di studio fondamentale, prospettano infatti al tempo stesso il più vasto problema patogenetico dei vari tipi di blocco neuromuscolare, di notevole interesse in molti campi della Medicina e della Biologia - dalla Biochimica alla Enzimologia, dalla Fisiologia alla Farmacologia ed alla Clinica.

Questi argomenti sono affrontati e lumeggiati dagli Autori col contributo dei più moderni metodi di indagine anatomico-funzionale. Le varie teorie patogenetiche della malattia sono esposte singolarmente e di ciascuna vengono sottolineati gli elementi positivi suscettibili di sviluppo e di valorizzazione. Una particolare menzione è fatta anche dei più moderni indirizzi sulla patogenesi immunitaria della malattia ed è prospet-

tato sotto questo nuovo aspetto il significato dell'impegno timico, di così frequente riscontro.

La chiara descrizione del quadro clinico ed umorale, dei metodi diagnostici e dei più attuali indirizzi nel campo terapeutico sono completati dal riferimento di una vasta casistica raccolta nell'Istituto di Patologia Medica e Metodologia Clinica dell'Università di Roma, diretto dal Prof. CATALDO CASSANO, e corredata da ricerche personali degli Autori e da una iconografia ampiamente dimostrativa.

Ritengo pertanto che questa monografia per la sua vasta impostazione, per la obbiettiva revisione critica dell'argomento, per l'effettivo contributo chiarificatore maturato dallo studio e dalla personale esperienza degli Autori, costituisca un'opera veramente meritevole della massima considerazione.

GIORDANO GIACOMELLO

Accademico Pontificio

28 maggio 1963

MYASTHENIA GRAVIS

Questa sintesi di ENRICO MALIZIA, MANLIO DI LORENZO e LUISA TORBIDONI vede la luce in un periodo di fervore degli studi di fisiopatologia neuromuscolare. Frutto di diretta esperienza clinica, accompagnata da una estesa ricerca bibliografica, lo studio dei miei Allievi può divenire una utile fonte di nozioni per il medico e lo studioso di questi problemi.

Prof. CATALDO CASSANO

DEFINIZIONE E CENNI STORICI

La « Myasthenia gravis pseudoparalitica » è un'affezione morbosa ad eziologia ignota, sostenuta da disordini prevalentemente funzionali a livello della placca motrice e caratterizzata da abnorme stancabilità e rapido esaurimento della forza dei gruppi muscolari interessati con possibile ripristino della capacità contrattile dopo un periodo di riposo.

Questa malattia è nota da alcuni secoli. THOMAS WILLIS, nel « De anima brutorum » (1672) [1-a] e successivamente nel « Practice of Physician » (1685) [1-b] descrisse alcuni infermi con il quadro clinico della Myasthenia gravis. Purtroppo la malattia rimase a lungo sconosciuta perchè confusa con affezioni analoghe, ed in primo luogo con la paralisi bulbare. WILLKS [2], nel 1877, segnalò il caso di un soggetto che aveva presentato per lungo tempo una sindrome del tipo della paralisi bulbare e nel quale al riscontro autoptico non si trovarono lesioni del bulbo spinale. Un anno dopo ERB [3], sulla base di tre osservazioni di sindrome bulpoparalitica ad evoluzione non progressiva e talora interrotta da remissioni spontanee, individuò definitivamente questa nuova entità morbosa, che tuttavia continuò ad inquadrare nell'ambito delle affezioni del bulbo sotto il nome di « paralisi bulbare astenica ». Da

questo momento, col nome di « malattia di Erb », si cominciò ad indicare una entità nosografica ben definita, quella che poi avrà il nome di « Myasthenia gravis ». Subito dopo OPPENHEIM (1887) [4], prendendo lo spunto da un caso capitato alla sua osservazione, sottolineò ancora il fatto che, in questa malattia mancavano lesioni nervose apprezzabili, tanto che propose di chiamarla « paralisi bulbare senza reperti anatomici ». A conclusioni analoghe giunsero EISENLOHR (1887) [5], SHAW (1890) [6], BERNHARDT (1890) [7], HOPPE (1892) [8], REMAK (1892) [9], DRESCHFELD (1893) [10].

È stato però merito di GOLDFLAM (1893) [11] l'aver richiamato l'attenzione su un fatto clinico essenziale: la netta differenza che interviene tra la peculiare faticabilità neuro-muscolare della Myasthenia gravis ed il quadro proprio delle paralisi nervose. Sulla base di questi rilievi, l'Autore ritenne di differenziare la malattia di ERB dalle paralisi bulbari e propose di denominarla « paralisi pseudobulbare » spostandone il fulcro patogenetico dal midollo spinale al nervo motore. A ragione dunque il nome di GOLDFLAM fu associato a quello di ERB nella nomenclatura di questa malattia.

I lavori successivi di PINELES (1893) [12], MEYER (1894) [13], STRUEMPELL (1895) [14], apportarono ulteriori contributi casistici, finchè nel 1895 gli studi di JOLLY [15] segnarono un'altra tappa fondamentale nella storia di questa malattia. JOLLY mise in giusta luce il disordine muscolare, partendo dal rilievo della stretta somiglianza tra i sintomi presenti in questi malati e quelli che si rinvengono nell'avvelenamento da curaro. Egli introdusse anche il termine — ormai universalmente accettato — di « Myasthenia gravis pseudoparalitica ». È suo merito infine l'aver evidenziato il peculiare comportamento del muscolo alla stimolazione faradica, che da lui prese il nome di « reazione miastenica » di JOLLY.

Nel 1896 MURRI [16], descrisse per primo in Italia un caso di Myasthenia gravis corredandolo anche del controllo autoptico; in questo caso egli documentò la capacità del mu-

CLARISSIMI VIRI THOMÆ
WILLIS
 DOCTORIS MEDICI,
 PHILOSOPHIÆ NATURALIS PROFESSORIS
 Sedleian. Oxon. necnon inelyti Med. Colleg. Londin.
 & Societatis Regiæ Socij:
 DE ANIMA BRUTORUM,
 QUÆ HOMINIS VITALIS AC SENSITIVA EST,
 EXERCITATIONES DUÆ.
 QUARUM PRIOR PHILOSOPHICA, EJUSDEM
 Naturam, Partes, Potencias, & Affectiones tradit:
 ALTERA PATHOLOGICA, MORBOS QUI IPSAM
 sedem ejus primariam, nempe cerebrum & Nervosum genus afficiunt, explicat,
 eorumque Therapias instituit.



LUGDUNI,
 Sumptibus IOANNIS ANTONII HUGUETAN, & Soc.
 M. D. C. LXXVI.
 CUM SUPERIORUM PERMISSU.

FIG. 1 — Frontespizio del trattato « De Anima Brutorum » di Thomas Willis.
 Nella riproduzione delle due pagine seguenti è descritto al paragrafo 3° e
 illustrata la Myasthenia gravis e se ne descrive un caso.

ſimiliter, & uno molimine attollendo, natura vacillans conatu ſæpius repetito agit, proindeque pars in motu exiſtens velut concuti, & trepidare cogitur. Cui accedit, quòd cum fibræ nervæ ſtaceſcentes nixum tonicum, ſeu tenſitatem in regimine animali ſuſtinere nequeant, iſte ultimam ſuam potentiam exercere annitentes, motus quaſi ſpaſmodicos ineunt, eoſque perpetuò iterant. Quare in nonnullis paralyticis artuum omnium tremores, & concuſſiones ſemper perſiſtunt.

Qui ad hunc modum à ſpiritu animalium paucitare, ſive inopiâ, proindeque ab illorum in ſyſtema nervoſum diſpensatione pariori, & diminutâ paralytici evadunt, tali affectioni propter varias cauſas, & occaſiones obnoxij. ſunt.

Preterea hinc
motus mor-
bosi non
debent non.

etiam Scor-
butici & a
ſtillie.

1^o Senectus extrema, ſcâ valetudinaria, item ſanguinis aut humoris genitalis impendia inmodica, diatheſin ejuſmodi paralyticam pleriſque hominibus inducunt; quatenus nimirum è ſanguine effarto, & penè vappido ſpirituum animalium penus, non niſi perexiguus in cerebrum extillatur.

2^o Propter eandem ferè rationem ſcorbuticis valde, & cacochymicis, facultas locomotiva plurimum vacillat; namque tales, exercitio cuius fortiori imparēs, infirmè ac imbecillè gradiuntur, à deambulatione longiori, aut paulo citiori plurimum deſiſtunt, porrò à nixu quovis graviore ſæpe ſtuporem in artubus, cum movendi impotentia patiuntur. Quandoquidem enim hiſ nulla ſanguinea valde aquoſa, & impuritatibus reſerta exiſtit, cumque cerebrum debilius, & quoad poros laxum ſeculentias quaſvis in ſe facilè admittit, propterea ſpiritus animales pauciores tantum procreati, illique haud ſinceri, & ſubtiles, verum hebetes, & craſſioris materiæ adhaſione impediti, quamvis non ſemper adſit viarum obſtructio, aut diatheſis narcotica, ſe in nixus motivos explicare nequeunt.

3. Item alij
duntaxat
inducunt.

3^o Non tantum ſcorbutici, ſed & plerique alij à morbo chronico ægrè, ac tardè convaleſcentes artuum languore, & membris à debito vigore, ac robore plurimum reſolutis, afficiuntur; ut, cum ſtomacho valeant, eorumque pulſus, & urina laudabiliter habeant, ipſi tamen quaſi enerves, & elumbes, motus locales vix ac ne vix inire audeant, ac initos haud diu perſequant. Quinimò nonnulli, abſque ægrotatione notabili, longo tempore quaſi propediem moribundi leſto aſſiguntur; dum imperturbati recumbunt, cum amicis colloquuntur, & alacres degunt, excitari autem, vel incedere, nec volunt, nec audent; immò motum quemvis quaſi horrendum quoddam averſantur. Procul dubio in hiſ, etſi ſpiritus animales totum genus nervoſum quodammodo actuant & irradiant; attamen eorum cõpiæ ita tenues, & minùs conferta exiſtunt, ut cum plures ſpiritibus alicubi ad motum in ipſum agglomerari debeant, magnum eſt periculum ne itatim in vicinia continuitas eorum abruptatur, proindeque in partibus nervoſis tenſitas ſolvatur. Quapropter cum ſpiritus cerebri incolæ, aliorum in membris diſpoſitorum, debilitatis conſeji ſunt, ipſi motum localem, ſiquidem difficile nimis penſum, ſociis ſuis imponere reculant, quamobrem affecti vix ullâ perſuaſione ducuntur experiri, utrùm incedere poſſint, nec ne; verumtamen qui ſpirituum inopiâ laborantes, eos quoad poſſunt in motus locales urgebunt, manè primùm excitati ſimiliter gradiiri, brachia huc illuc jaſtare, aut pondus attollere valent, ante meridiana.

Hinc nonnulli
motus locales
aggrævi non
audient.

meridiem verò, ſpirituum qui muſculos influxerant penù ſerè abſumpto, viz manum, aut pedem movere poſſunt. Curo jam nunc ſænitatem prudentem, & probam, quæ per plures annos hujumodi *ſpurie paralyſi* non tantum in *membris*, ſed etiam in *linguâ* obnoxia fuit; hæc per tempus quoddam liberè, & expedite ſatis loquitur, poſt ſermones tamen longos, aut illos feſtinanter, & laborioſè prolatoſ, illico ſicut piſcis obtumeſcens, amplius *ne gr̃y quid in proloqui poteſt*, porrò nec niſi poſt horam unam, aut alteram vocis uſuram illam recuperat.

In hujumodi *ſpuria paralyſi* à ſpirituum animalium defectu, & debilitate potiùs, quàm obſtructione oriundâ, ſuſpicari licet, non modò *ipſos ſpiritus* à *potentia* quoad primas eorum copias, & particulas originales in vitio eſſe; ſed inſuper aliquando *morùs localis* imbecillitatem, & impotentiam aliquatenus etiam à *copula exploſiva*, ubique in fibras morrices è ſanguine ſuſtulæ, vitio pendere. Enimvero è ſanguine valde cacoehymico, proindeque vappido, & effæto, ſicut ſpiritus animales non niſi pauciores *cerebro* inſtillantur, ita probabile eſt, ipſis è *cerebro* in *nervos* derivatis, à demum intra fibras muſculofas diſpoſitis, *particulas alias nitroſulphureas* (quas ad motum muſcularem neceſſariò requiri alibi oſtendimus) è ſanguine ita vitioſo, non niſi hebetes, & à potentiâ elãſticâ degeneres accedere; propterea quidem, ut à ſpiritibus intra muſculos ita perperam concretis, non ſecus ac à *pulvere pyro* ſæculentis craſſioribus reſerto, exploſionum actus, & rarius, & debilius exerantur.

Quod ſpectat ad alias *Paralyſeos* ſpecies, in quibus *ſacultas* etiam *ſenſitiva* afficitur, diximus hanc aut per ſe, aut *ita cum motiva* lædi; atque talem utriuſque ſimul noxam ferè tantum accidere, in quantum *ſpirituum ductus* & *meaſi ſimul læduntur*. Quod interdum, licet rarius, à materiâ morbiſica è *cerebro* in *medullam oblongatam* delapſâ, ſæpius verò propter graviorem *ſpina læſionem*, uti caſu ab alto, plagâ, aut vulnere eidem inſiſtis contingit: Nam ob tales occaſiones, ſime *medullæ* compreſſo, aut diſtento nimis, aut intorto, ſpirituum tractus omnes delentur.

Facultas ſenſitiva nonnunquam per ſe & motu adhuc ſalvo læditur; hoc de *organis* quorum nervi ſunt tantum ſenſiles, uti nimirum de *Viſu*, *Auditu*, *Guſtu* & *Olfactu* ſatis obvium eſt, & ratio facilè patet. At verò quod in extremo corporis habitu, aut membris interdum *Tactus* pereat, *potentia locomotiva* illæſâ, uti paſſim cernitur in *leproſis*, *Elephantiaſi* affectis, & maniacis quibuſdam nudè incedere, & humi diſcumbere ſolitis, qui in cute, & carnibus *muſculeſis* adeo obſtupescunt, ut ſcalpelli inciſiones, aut aculeos alicubi adactos minimè perſentiant; hoc inquam explicatu perquam difficile videtur. Veruntamen ſuper his dicendum erit, eoidem forſan *nervos motuum inſiſtitus*, & *ſenſibilibus impreſſiones* proſum, & retroſum conducere, ſed non eandem *fibræ* quæ ſunt *locomotiva*, proſus, aut potiſſimum *ſenſiles* eſſe. *Potentiam* illam *fibras muſculofas*, & *tendinoſas* exequi alibi oſtendimus; verum ſpecies ſenſibilis à *fibris membranaceis* ferè tantum excipitur; quare *cutis externa* primarium *tactus organum* eſt, poſt hanc *membrana* muſculos integentes, ac denique viſcera conſtituentes, ab objecto tangibili quodammodo afficiuntur. Quapropter *tactus læſio* aut amiſſio propter noxam *membris exterioribus* illatam exori-

scolo di reagire ancora alla stimolazione galvanica, una volta esaurita la risposta alla stimolazione faradica. Nello stesso anno GROCCO [17], descrisse due casi di questa malattia e mise in rilievo l'importanza dei disordini tiroidei in essa presenti. Altri contributi casistici venivano apportati, nel giro di pochi anni, da COHN (1897) [18], COLLINS (1897) [19], MAILHOUSE (1898) [20], CAMPBELL e BRAUNWELL (1900) [21] e da DE BRUCK (1900) [22]; sicchè OPPENHEIM nel 1901 [23] poteva già annoverarne 60 casi in una memoria dal titolo « Die myasthenische Paralyse ».

Nello stesso anno LAQUER e WEIGHERT [24], descrissero il primo caso di Myasthenia gravis associata a tumore del mediastino anteriore (timoma) e posero in discussione l'intervento del timo nella genesi e nella evoluzione di questa malattia.

Particolare significato assunsero anche le ricerche di BUZZARD che nel 1905 [25] fornì la prima descrizione dei focolai « linforragici » in seno al tessuto muscolare; questo reperto fu infatti ritenuto caratteristico, anche se non proprio esclusivo, della malattia.

Nel contempo, l'interesse degli studiosi si rivolgeva alla ricerca di appropriati presidi terapeutici. Dei più antichi tentativi ci basti ricordare quello di ELLIOT (1904) [26], basato sull'impiego di sostanze estratte dal nervo, e quello di EDGEWORTH (1930) [27] che introdusse l'uso dell'efedrina. Tuttavia un decisivo progresso in questo campo si ebbe solo nel 1934, allorchè la WALKER [28], partendo dal concetto che la malattia fosse dovuta ad una sostanza tossica curarosimile, cominciò a trattare felicemente i miastenici con un potente anticurarico, la fisostigmina, in seguito sostituita dalla prostigmina [29]. Un'altra prospettiva terapeutica si apriva poi nel 1939, quando BLALOCK [30] eseguì il primo intervento di asportazione del timo, ottenendo la completa remissione della malattia.

Di fondamentale importanza furono poi i successivi studi fisiopatologici, i quali permisero di conoscere i meccanismi di

trasmissione neuro-muscolare (DALE (1936) [31], FELDBERG [32], NACHMANSON [33], NASTUK [34], ecc.) e di chiarire la parte che in questa hanno l'acetilcolina ed i sistemi enzimatici ad essa correlati. Questi studi permisero anche di impostare su basi più esatte la interpretazione patogenetica della malattia, e portarono alla realizzazione di nuovi tests diagnostici e di nuovi presidi terapeutici (WESTERBERG 1951 [35], OSSERMAN 1952 [36]).

Non possiamo infine non ricordare in questa rapida rassegna storica ⁽¹⁾ la messa a punto, ad opera di WILSON e STONER [37], delle tecniche elettromiografiche, che hanno costituito un prezioso sussidio diagnostico ed hanno aperto la via ad uno studio approfondito del fenomeno miastenico e dei meccanismi stessi della malattia cui hanno contribuito in maniera mirabile l'affinarsi e il progredire delle più delicate tecniche moderne (microscopia elettronica, immunologia ecc.).

Pertanto, se questo complesso di acquisizioni fattesi nel giro di oltre mezzo secolo, ha permesso di apportare ai miastenici dei concreti vantaggi, ancora permangono molte incertezze sui motivi eziopatogenetici della malattia. Sono appunto queste incertezze che tengono ancora vivo l'interesse degli studiosi e spiegano il continuo fervore di ricerche in questo campo.

(1) Per ulteriori notizie storiche si rimanda ai lavori di OPPENHEIM (1901) [23], FRUGONI (1910) [38], OSSERMAN (1958) [39].

IL DISTURBO FONDAMENTALE DELLA MYASTHENIA GRAVIS (*)

NOZIONI DI ANATOMIA E FISIOLOGIA DELLA PLACCA MOTRICE

L'alterata conduzione neuro-muscolare che costituisce il disturbo fondamentale della Myasthenia gravis, viene oggi riferita soprattutto ad errori nei processi di interazione che si verificano tra il mediatore acetilcolinico, il ricettore muscolare ed i sistemi enzimatico-elettrolitici correlati, a livello della placca motrice.

Per meglio chiarire l'intima natura del disordine miastenico, è pertanto opportuno premettere le più moderne vedute sulla giunzione neuromuscolare, sui fenomeni biochimici che in essa si svolgono a seguito della stimolazione nervosa, e sulle più comuni alterazioni funzionali a cui la placca può andare incontro.

La placca motrice (fig. 2) risulta dall'articolazione delle terminazioni nervose del neurite motore — rivestito dalla teloglia — con la massa protoplasmatica (suola della placca) che origina dal sarcoplasma della miocellula e con esso si continua. Al livello di questa formazione si distinguono pertanto due membrane, che prendono rispettivamente il nome di « membrana presinaptica » e « membrana postsinaptica ». La prima è quella teloglica e guarda la suola della placca; la seconda

(*) [40-41-42-43].



FIG. 2 — Sinapsi neuromuscolare normale, al microscopio elettronico. È visibile la fessura sinaptica delimitata dalle due membrane (presinaptica in alto e subsinaptica in basso). Nell'ambito del bottone sinaptico sono inoltre rilevabili sul versante neurale le vescicole presinaptiche contenenti l'acetilcolina e sul versante muscolare la tipica festonatura (fessure sinaptiche secondarie).

è quella sarcolemmatica, che guarda la parte nervosa della placca motrice e si presenta finemente piegheggiata ed a struttura lamellare (lamelle subneurale o apparato di COUTEAUX). Le due membrane hanno uno spessore di circa 60 \AA e sono separate da uno spazio reale di circa $120\text{-}200 \text{ \AA}$ (fessura sinaptica) (fig. 3). Allorché l'impulso nervoso giunge a livello delle

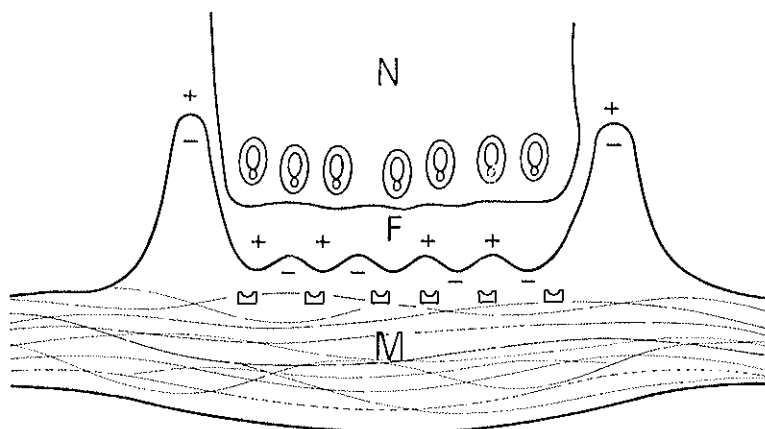


FIG. 3 — Schema di placca neuro-muscolare in fase di riposo.

N = terminazione nervosa; F = fessura sinaptica; M = fibra muscolare (la fibra è polarizzata se il segno + si trova fuori della fibra ed il segno - si trova dentro; inversamente la fibra è depolarizzata); O = vescicola sinaptica chiusa; O = vescicola sinaptica aperta; O = molecole di acetilcolina; O = molecole di colina;

O = molecole di acetile; M = molecole di acetilcolinesterasi; ● = molecole di sostanza anticolinesterasica; M = molecole di sostanza anticolinesterasica combinate a molecole di acetilcolinesterasi; ↑ = ioni che fuoriescono dalla membrana muscolare; ↓ = ioni che penetrano nella membrana muscolare; K⁺ = potassio-ioni;

Na⁺ = sodio-ioni; ⚡ = impulso nervoso.

terminazioni neurali della placca motrice, libera — sotto forma di « quanta multimolecolari » — il mediatore chimico (acetilcolina), il quale in condizioni di riposo si trova legato a substrati proteici ed è contenuto in unità submicroscopiche pregiunzionali (vescicole presinaptiche) [45] [46] (fig. 4).

L'acetilcolina così liberata dalla membrana presinaptica si unisce al ricettore colinergico della membrana postsinaptica ⁽¹⁾.

(¹) Altri AA., tra cui NACHMANSON [47] sostengono che non c'è passaggio di acetilcolina dalla membrana presinaptica alla postsinaptica. La liberazione di acetilcolina da parte della membrana presinaptica, si accompagnerebbe a perturbazioni elettriche che, propagandosi alla mem-

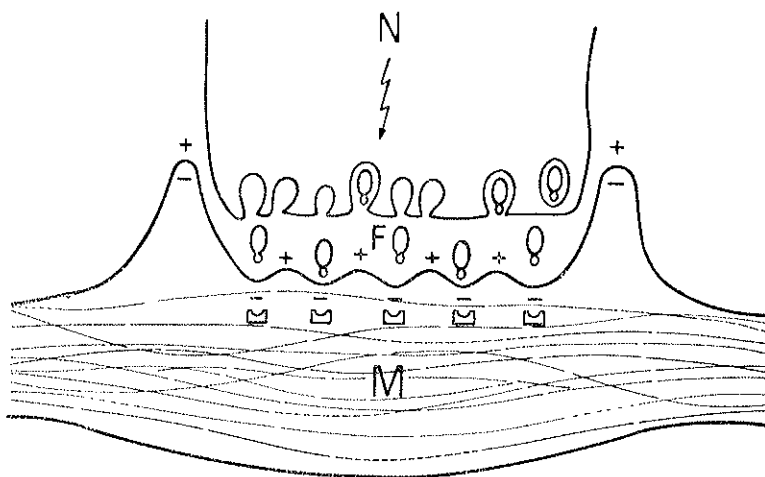


Fig. 4 — Fenomeni prodotti dall'arrivo dell'impulso nervoso. Prima fase: passaggio dell'acetilcolina nella fessura sinaptica in seguito allo stimolo nervoso.

N = terminazione nervosa; F = fessura sinaptica; M = fibra muscolare (la fibra è polarizzata se il segno + si trova fuori della fibra ed il segno - si trova dentro; inversamente la fibra è depolarizzata); O = vescicola sinaptica chiusa; \bigcirc = vescicola sinaptica aperta; \bigcirc = molecole di acetilcolina; \bigcirc = molecole di colina;

\bigcirc = molecole di acetile; \square = molecole di acetilcolinesterasi; \bullet = molecole di sostanza anticolinesterasica; \square = molecole di sostanza anticolinesterasica combinate a molecole di acetilcolinesterasi; \uparrow = ioni che fuoriescono dalla membrana muscolare; \downarrow = ioni che penetrano nella membrana muscolare; K^+ = potassio-ioni;

Na^+ = sodio-ioni; \downarrow = impulso nervoso.

Questa viene modificata nella sua configurazione spaziale e perde la normale selettività al flusso ionico; in conseguenza si ha il passaggio di ioni Na^+ dal liquido extracellulare nella membrana postsinaptica, mentre ioni K^+ , in misura anche

brana postsinaptica, vi indurrebbero liberazione locale del mediatore chimico. La mediazione dell'impulso nervoso attraverso le due membrane, non sarebbe quindi di natura chimica, ma elettrica (S.W. KUFFLER [48] 1952; C.L. PROSSER [49] 1952).

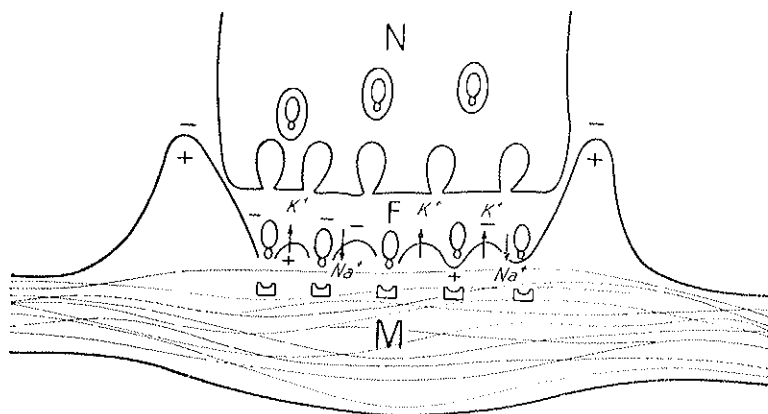


FIG. 5 — Seconda fase: legame dell'acetilcolina con i ricettori della membrana muscolare che si depolarizza, modificando la configurazione spaziale e la permeabilità agli ioni (ingresso di Na^+ e fuoriuscita, in maggior misura, di K^+).

N = terminazione nervosa; F = fessura sinaptica; M = fibra muscolare (la fibra è polarizzata se il segno + si trova fuori della fibra ed il segno - si trova dentro; inversamente la fibra è depolarizzata); O = vescicola sinaptica chiusa; \bigcirc = vescicola sinaptica aperta; \bigcirc = molecole di acetilcolina; \bigcirc = molecole di colina;

\bigcirc = molecole di acetile; \bigcirc = molecole di acetilcolinesterasi; \bullet = molecole di sostanza anticolinesterasica; \bullet = molecole di sostanza anticolinesterasica combinate a molecole di acetilcolinesterasi; \uparrow = ioni che fuoriescono dalla membrana muscolare; \downarrow = ioni che penetrano nella membrana muscolare; K^+ = potassio-ioni;

Na^+ = sodio-ioni; f = impulso nervoso.

maggiore diffondono da questa nell'ambiente esterno [50], determinando una caduta della differenza di potenziale vigente ai due lati della membrana (fig. 5). Solo quando tale caduta di potenziale raggiunge un valore critico (45 mvolt), si verifica la propagazione dell'impulso sotto forma di un'onda elettrica (potenziale d'azione) che determina la contrazione muscolare. L'acetilcolina viene subito attaccata dalla acetilcolinesterasi specifica presente sulla membrana postsinaptica, e rapidamente idrolizzata in acetato e colina (fig. 6). Si ristabilisce quindi, attraverso un flusso ionico inverso a quello precedentemente

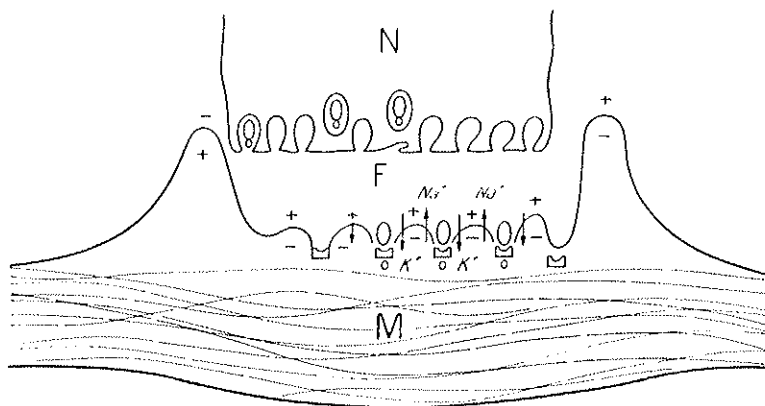


FIG. 6 — Terza fase: scissione delle molecole di acetilcolina da parte della colinesterasi presente nella placca a livello della superficie muscolare; inizia la ripolarizzazione della membrana (con fuoruscita degli ioni Na^+ e reingresso degli ioni K^+) che si completa come dallo schema della fig. 4; il ciclo può così ricominciare

N = terminazione nervosa; F = fessura sinaptica; M = fibra muscolare (la fibra è polarizzata se il segno + si trova fuori della fibra ed il segno - si trova dentro; inversamente la fibra è depolarizzata); O = vescicola sinaptica chiusa; \bigcirc = vescicola sinaptica aperta; \bigcirc = molecole di acetilcolina; \bigcirc = molecole di colina;

\bigcirc = molecole di acetile; \boxplus = molecole di acetilcolinesterasi; \bullet = molecole di sostanza anticolinesterasica; \boxplus = molecole di sostanza anticolinesterasica combinate a molecole di acetilcolinesterasi; \uparrow = ioni che fuoriescono dalla membrana muscolare; \downarrow = ioni che penetrano nella membrana muscolare; K^+ = potassio-ioni;

Na^+ = sodio-ioni; f = impulso nervoso.

descritto, il normale stato di polarizzazione e di permeabilità selettiva della membrana. L'acetato e la colina, derivati dalla azione dell'acetilcolinesterasi, vengono poi resintetizzati da un enzima specifico, la colinacetilasi, presente nelle lamelle sub-neurali ⁽¹⁾, e l'acetilcolina che si forma viene nuovamente le-

(1) La reazione (NACHMANSOHN) avviene in stretta anaerobiosi, e l'energia necessaria viene fornita dall'ATP e dalla fosfocreatina in presenza di K^+ , Mg^{++} e coenzima A. Sarebbero inoltre necessari anche il DPN e l'acido glutammico. Si avrebbe dapprima l'attivazione dell'acetato da parte della tiochinasi acetica con formazione del complesso acetil-coenzima A; poi la colinoacetilasi opererebbe il trasferimento dell'acetilgruppo dal coenzima A alla colina [51].

gata ai supporti proteici e depositata nelle vescicole presinaptiche.

Con il microscopio elettronico si sono potuti seguire i processi di formazione, di accumulo e di svuotamento delle vescicole sinaptiche, che rappresentano gli aspetti principali della neurosecrezione e rendono possibile la trasmissione dell'impulso nervoso [45] - [46] - [52].

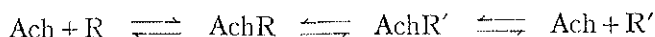
Interessanti studi sono stati compiuti per rendersi conto degli effetti realizzati dall'acetilcolina a livello della placca motrice. In teoria si poteva pensare che la risposta dell'effettore fosse direttamente proporzionale al numero dei recettori combinati; l'esperienza sul preparato neuro-muscolare invece, non è valsa a dimostrarlo. Non si sono infatti ottenuti (CLARK) effetti proporzionali a quelli prevedibili in base alle dosi del farmaco somministrato.

Il fenomeno poteva spiegarsi per l'interferire di fattori antagonisti (nel caso specifico l'acetilcolinesterasi) che non consentivano di prevedere la quantità di acetilcolina che veramente agiva sul tessuto. Rendendo inattiva con tetraetilpirofosfato (TEPP) l'acetilcolinesterasi si è visto però che la contrazione del tessuto muscolare diveniva questa volta più intensa di quella teoricamente prevedibile.

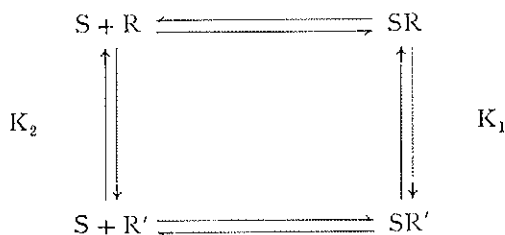
Per chiarire il fenomeno si è indagato sulla natura dei legami contratti dall'acetilcolina coi ricettori tissulari e con l'acetilcolinesterasi.

Secondo MICHAELIS le reazioni avverrebbero in due tappe e precisamente attraverso la formazione di un composto intermedio instabile a cui seguirebbe poi, nel caso del complesso enzima-acetilcolina, la scissione di questa ultima in acido acetico e colina; nel caso invece del complesso recettore-tissulare-acetilcolina, si formerebbe un composto stabile che riesce a depolarizzare la membrana di placca. Sulla base di studi ionoforetici, DEL CASTILLO e KATZ [53] hanno formulato una ipotesi sulla cinetica del processo, in base alla quale la diminuita efficacia dell'acetilcolina sarebbe dovuta ad una graduale tra-

sformazione dei recettori muscolari nella loro forma inattiva (R') che lentamente riacquisterebbe la sua reattività dopo la scissione enzimatica del farmaco:



Ammettendo pertanto l'esistenza del recettore sia in forma attiva (R) che refrattaria (R') in equilibrio tra loro, il farmaco potrebbe reagire rapidamente e reversibilmente con ambedue le forme dando origine a due composti, uno attivo e l'altro inattivo, suscettibili di trasformarsi l'uno nell'altro secondo la seguente reazione in cui il mantenimento dell'equilibrio termodinamico non esige la somministrazione di energia.



La grande affinità dell'acetilcolina con le proteine recettrici è risultata condizionata dalla sua struttura chimica che per la presenza del gruppo ammonico quaternario, di natura cationica, permette l'istituirsi di un legame di tipo elettrostatico coi gruppi polari elettronegativi dei recettori proteici (enzimatici e di placca). Più in particolare, per quanto riguarda il legame contratto con la acetilcolinesterasi, possiamo precisare che questo si stabilisce al livello di due centri attivi, l'uno anionico, l'altro cationico (esterasico), posseduti dall'enzima. Il primo attirerebbe l' N cationico dell'acetilcolina per effetto delle forze di COULOMB e di VAN DER WAALS; il secondo, a mezzo di un gruppo basico, fisserebbe il gruppo carbossilico dell'acetilcolina e ne condizionerebbe la successiva idrolisi e quindi l'inat-

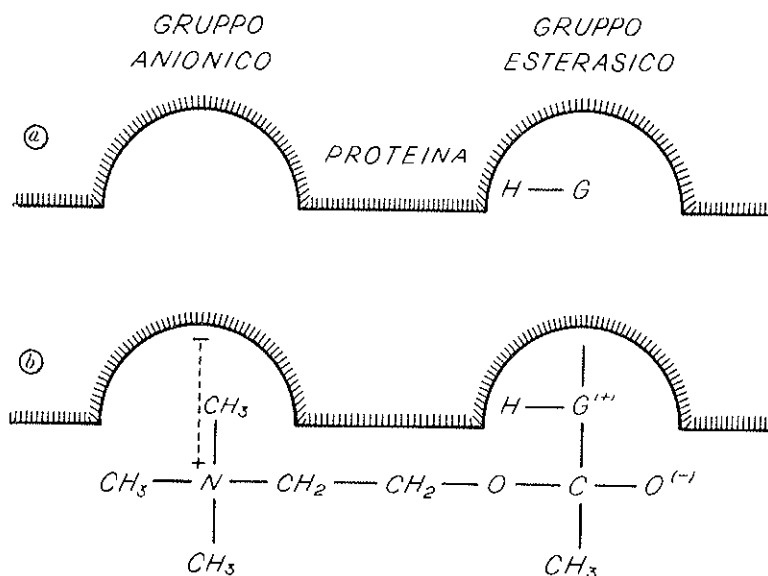


FIG. 7 — Schema dei gruppi attivi dell'acetilcolinesterasi (a) e della combinazione degli stessi con i gruppi (ammonico quaternario ed acido) dell'acetilcolina (b).

tivazione. Riportiamo lo schema del complesso Acetilcolina-acetilcolinesterasi secondo MICHAELIS-MENTEN [54] (fig. 7). Queste nozioni sulle caratteristiche chimiche dei gruppi attivi dell'Ach e dell'acetilcolinesterasi hanno grande importanza in quanto permettono di intendere il possibile verificarsi di particolari tipi di blocco giunzionale (blocchi competitivi) ed il meccanismo di azione dei nuovi farmaci antiacetilcolinesterasici.

ALTERAZIONI FUNZIONALI DELLA PLACCA MOTRICE

Numerosi fattori possono turbare il normale svolgimento dei processi di placca ed impedire il verificarsi di una normale trasmissione neuro-muscolare fino a determinarne il completo blocco.

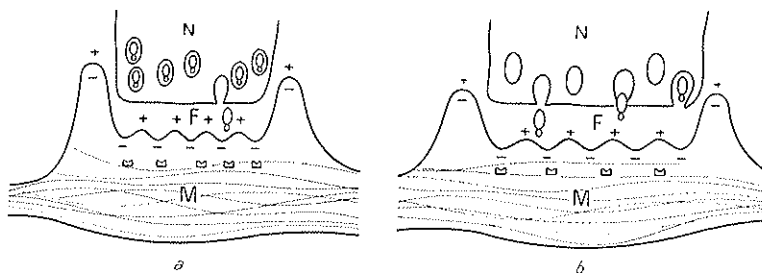


FIG. 8 — Blocco da deficit acetilcolinico per: a) difetto della secrezione (le vescicole contenenti acetilcolina sono normalmente presenti nelle terminazioni nervose); b) difetto della sintesi (le vescicole sono molto scarse). In ambedue i casi si ha una deficiente depolarizzazione.

N = terminazione nervosa; F = fessura sinaptica; M = fibra muscolare (la fibra è polarizzata se il segno + si trova fuori della fibra ed il segno - si trova dentro; inversamente la fibra è depolarizzata); O = vescicola sinaptica chiusa; \bigcirc = vescicola sinaptica aperta; \bigcirc = molecole di acetilcolina; \bigcirc = molecole di colina;

\bigcirc = molecole di acetile; \boxplus = molecole di acetilcolinesterasi; \bullet = molecole di sostanza anticolinesterasica; \boxtimes = molecole di sostanza anticolinesterasica combinate a molecole di acetilcolinesterasi; \uparrow = ioni che fuoriescono dalla membrana muscolare; \downarrow = ioni che penetrano nella membrana muscolare; K^+ = potassio-ioni;

Na^+ = sodio-ioni; --- = impulso nervoso.

In base al diverso meccanismo patogenetico, si sono distinti diversi tipi di blocco neuro-muscolare:

1) *Blocco da insufficiente depolarizzazione*: esso è motivato da insufficiente liberazione (fig. 8-a) o produzione (fig. 8-b) di acetilcolina da parte del neurone periferico per deficit funzionale primitivo dello stesso o per inibizione da parte di tossici. Così ad esempio l'emicolinio [55]-[56] dà blocco della produzione di acetilcolina e rispettivamente la tossina botulinica A dà blocco della liberazione di acetilcolina [57-58]. Anche la eccessiva distruzione di acetilcolina per una esaltata attività della acetilcolinesterasi, può determinare un tale tipo di blocco.

Nelle prime evenienze il blocco si risolve mediante un trattamento sostitutivo con acetilcolina o con altra sostanza ad

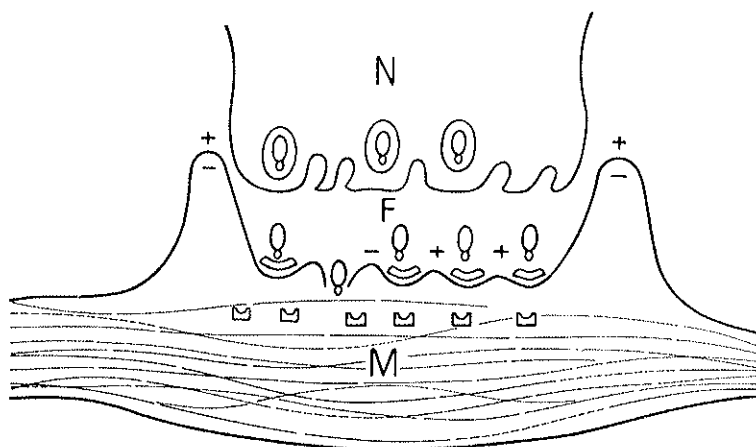


Fig. 9 — Blocco competitivo: impossibilità da parte delle molecole di acetilcolina di venire a contatto con i ricettori di placca e di depolarizzare completamente la membrana.

N = terminazione nervosa; F = fessura sinaptica; M = fibra muscolare (la fibra è polarizzata se il segno + si trova fuori della fibra ed il segno - si trova dentro; inversamente la fibra è depolarizzata); O = vescicola sinaptica chiusa; Q = vescicola sinaptica aperta; O = molecole di acetilcolina; O = molecole di colina; o = molecole di acetile; M = molecole di acetilcolinesterasi; ● = molecole di

sostanza anticolinesterasica; M = molecole di sostanza anticolinesterasica combinate a molecole di acetilcolinesterasi; ↑ = ioni che fuoriescono dalla membrana muscolare; ↓ = ioni che penetrano nella membrana muscolare; K⁺ = potassio-ioni; Na⁺ = sodio-ioni; I = impulso nervoso. M = molecole di sostanze con affinità per i ricettori di placca ai quali si legano in concorrenza con le molecole di acetilcolina.

azione depolarizzante; nell'ultima invece può essere corretto dai farmaci antiacetilcolinesterasici (Prostigmina, TEPP, ecc.).

2) *Blocco competitivo*: esso è motivato dall'azione competitiva con l'acetilcolina che alcune sostanze, nella cui struttura figurano generalmente gruppi quaternari ammonici (curaro e derivati), esercitano nei riguardi dei recettori proteici di placca [59]-[60] (fig. 9). In questo caso, la somministrazione di forti dosi di acetilcolina o di inibitori dell'acetilcolinesterasi, svolge azione favorevole in quanto aumenta il tasso del media-

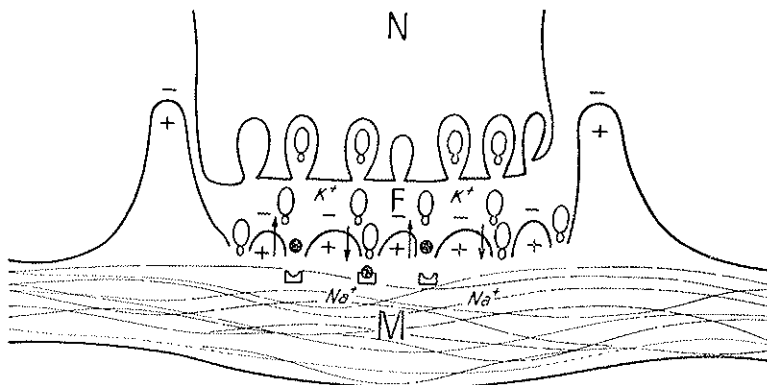


FIG. 10 — Blocco depolarizzante (colinergico); blocco da eccesso di acetilcolina e rispettivamente di sostanze antiolinesterasiche con depolarizzazione persistente (anche nella seconda evenienza si ha eccesso di acetilcolina perchè l'acetilcolinesterasi è bloccata).

N = terminazione nervosa; F = fessura sinaptica; M = fibra muscolare (la fibra è polarizzata se il segno + si trova fuori della fibra ed il segno - si trova dentro; inversamente la fibra è depolarizzata); O = vescicola sinaptica chiusa; \bigcirc = vescicola sinaptica aperta; \bigcirc = molecole di acetilcolina; \bigcirc = molecole di colina;

\bigcirc = molecole di acetile; \square = molecole di acetilcolinesterasi; \bullet = molecole di sostanza anticolinesterasica; \blacksquare = molecole di sostanza anticolinesterasica combinate a molecole di acetilcolinesterasi; \uparrow = ioni che fuoriescono dalla membrana muscolare; \downarrow = ioni che penetrano nella membrana muscolare; K^+ = potassio-ioni;

Na^+ = sodio-ioni; \downarrow = impulso nervoso.

tore fisiologico che, per azione di massa, è in grado di prevalere sulle altre sostanze che mostrano affinità col ricettore proteico muscolare.

3) *Blocco da persistente depolarizzazione* [61]; esso si ingenera per eccessiva liberazione di acetilcolina (che porta alla scomparsa di ogni attività elettrica muscolare), per azione di particolari sostanze depolarizzanti (Decametonio, succinilcolina), o per eccessiva inibizione dell'acetilcolinesterasi (introduzione di eserina, prostigmina, tensilon, ecc.) (fig. 10). In questo tipo di blocco la cui diagnosi esige la misura del poten-

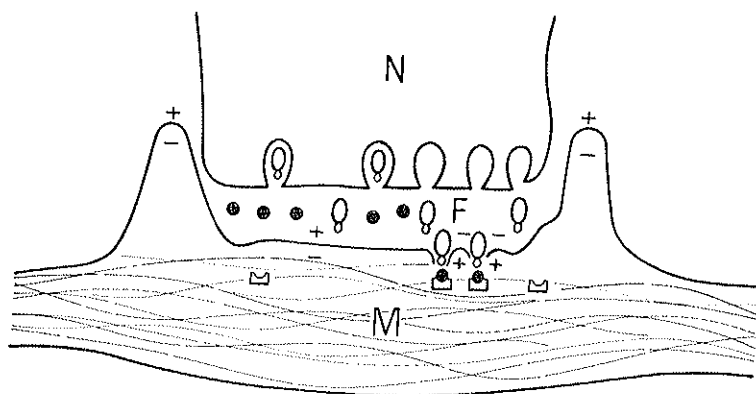


FIG. 11 — Blocco da alterata risposta della placca: si ha insensibilità al trattamento con acetilcolina ed anticolinesterasici per alterazione delle strutture di placca. Le proteine recettrici alterate sono rappresentate dalla superficie muscolare disegnata senza dentellature. La depolarizzazione della membrana è insufficiente a determinare la contrazione muscolare.

N = terminazione nervosa; F = fessura sinaptica; M = fibra muscolare (la fibra è polarizzata se il segno + si trova fuori della fibra ed il segno - si trova dentro; inversamente la fibra è depolarizzata); O = vescicola sinaptica chiusa; \bigcirc = vescicola sinaptica aperta; \bigcirc = molecole di acetilcolina; \bigcirc = molecole di colina;

\bigcirc = molecole di acetile; \boxplus = molecole di acetilcolinesterasi; \bullet = molecole di sostanza anticolinesterasica; \boxplus = molecole di sostanza anticolinesterasica combinate a molecole di acetilcolinesterasi; \uparrow = ioni che fuoriescono dalla membrana muscolare; \downarrow = ioni che penetrano nella membrana muscolare; K^+ = potassio-ioni;

Na^+ = sodio-ioni; f = impulso nervoso.

ziale di membrana della regione della placca [62] il disturbo si accentua quando si somministrano l'acetilcolina o quei farmaci ad azione depolarizzante, che si rivelano così efficaci nel risolvere i due blocchi precedenti.

4) *Blocco da alterata risposta della placca:* [63] esso si produce per alterata risposta (fig. 11) della placca all'acetilcolina — normalmente liberata — (il recettore proteico muscolare sarebbe meno sensibile perchè primitivamente alterato o per

l'interferenza di fattori modificatori tra cui la stessa acetilcolina).

Questi fondamentali tipi di blocco giunzionale non sempre si ritrovano allo stato puro, perchè assai spesso i vari fattori causali si sommano o interferiscono tra loro dando origine a quadri più complessi. Gli stessi risultati delle prove farmacologiche inoltre non sempre forniscono valide indicazioni perchè spesso i farmaci usati, oltre che della azione tipicamente anticolinesterasica sono dotati di una propria attività depolarizzante diretta.

Ciò pertanto rende ardua talora una diagnosi precisa anche con il soccorso di ripetuti esami elettromiografici.

IL COMPORTAMENTO DELLA GIUNZIONE NEURO-MUSCOLARE NEL MIASTENICO

Nella patogenesi del disordine miastenico tutti questi tipi di blocco giunzionale sono stati di volta in volta chiamati in causa dai vari A.A. Infatti un deficit di eiezione acetilcolinica [64], un eccesso di acetilcolinesterasi [65], l'esistenza di sostanze ad azione competitiva con l'acetilcolina (dotate o meno di effetto depolarizzante) [66-37-67], potrebbero, da sole o in associazione ad alterazioni dei ricettori di placca [68-69], motivare l'insorgenza di un blocco giunzionale del tipo che suole riscontrarsi nei miastenici.

Interessanti rilievi di ordine elettrofisiologico e sperimentale hanno indotto a valorizzare, sia pur in maniera non esclusiva nei miastenici, l'esistenza di un blocco di tipo competitivo per cui in questi pazienti si avrebbe un'elevata soglia di eccitabilità della placca all'acetilcolina normalmente liberata in seguito alla stimolazione nervosa.

In tal senso il blocco giunzionale miastenico presenta infatti caratteristiche peculiari che si esprimono con una particolare reazione della placca di fronte all'acetilcolina o a sostanze dotate di analogo meccanismo di azione (decametonio ecc.).

Nel soggetto normale la iniezione endoarteriosa di acetilcolina promuove, dopo una transitoria stimolazione (dovuta alla iniziale depolarizzazione), una prima riduzione dell'ampiezza del potenziale d'azione (« depressione pronta ») che si manifesta dopo 2-5 sec. ed è dovuta alla persistente depolarizzazione causata dall'acetilcolina liberata in eccesso. Segue poi una ripresa della normale ampiezza delle contrazioni, che si protrae per un periodo di 15 sec., ed infine una « depressione tardiva » dell'ampiezza del potenziale d'azione, della durata di 30-50 minuti, che va interpretata come conseguenza del legame che la colina (liberata in ragione di 0,8 mg per ogni mg di acetilcolina) contrae con i ricettori di placca.

Nel miastenico l'iniezione di acetilcolina suscita ugualmente queste due depressioni. Solo la prima però è di tipo depolarizzante come nel normale e pertanto risponde all'azione dei curarizzanti ed è accentuata dalla prostigmina. La seconda depressione è invece nel miastenico del tipo competitivo. Ciò è dimostrato dal fatto che mentre nel normale la somministrazione di acetilcolina o di prostigmina accentua la « depressione tarda », nel miastenico invece la risolve [70].

Anche il Decametonio, quando sia iniettato ad alte dosi endovena, determina nel miastenico un blocco di tipo competitivo, dopo un transitorio incremento dell'ampiezza di potenziale [71].

I dati fornitici da queste esperienze ci fanno rilevare il caratteristico comportamento funzionale della placca motrice del miastenico. Questa inizialmente si comporta in modo del tutto simile a quella del soggetto normale, ma, col ripetersi degli stimoli o delle prestazioni risponde in modo abnorme, manifestando un blocco che appare al tempo stesso acetilcolino-inibitorio ed acetilcolino-reversibile (GROB). Esso infatti si oppone

all'azione depolarizzante dell'acetilcolina liberata dallo stimolo fisiologico, ma è risolto dalla somministrazione di una adeguata quantità della stessa o di farmaci antiacetilcolinesterasici.

Il meccanismo patogenetico di questo blocco è stato riferito all'interferenza di una sostanza ad azione competitiva con l'acetilcolina che verrebbe a legarsi abnormemente o comunque a modificare il ricettore proteico, impedendone così il normale legame con l'acetilcolina.

Le ricerche di GROB e coll. [72] farebbero ritenere responsabile di tali fenomeni la colina (o altra sostanza ad essa strettamente correlata), prodottasi dopo idrolisi dell'acetilcolina (fig. 12). Infatti con l'iniezione endoarteriosa di colina si è potuto riprodurre, solo nel soggetto miastenico, un blocco di tipo competitivo come quello osservato dopo iniezione di acetilcolina. Secondo GROB pertanto, poichè l'acetilcolina e la colina riproducono o esaltano il difetto della trasmissione neuro-muscolare caratteristico della malattia, è chiaro che il mediatore fisiologico o i suoi prodotti giocano un ruolo importante nell'indurre questo difetto.

Il particolare comportamento funzionale della placca motrice del miastenico di fronte a queste sostanze fisiologiche come pure di fronte ad altre aventi struttura chimicamente affine (C_{10} , succinilcolina ecc.) sarebbe appunto alla base dell'alterata eccitabilità muscolare nella maggior parte dei miastenici. Non può escludersi tuttavia, sebbene quanto sopra detto lo renda poco probabile, la possibile formazione di un prodotto abnorme dotato di azione competitiva con l'acetilcolina e responsabile del blocco, nel soggetto miastenico.

Quale che sia la più attendibile delle ipotesi, ben si comprende come nel muscolo miastenico un certo grado di blocco neuro-muscolare possa essere operante anche prima di ogni prestazione muscolare, essendovi già in condizioni di riposo, come avviene nel soggetto normale, liberazione di acetilcolina in quantità subliminali (potenziali in miniatura), capaci di agire col solito meccanismo.

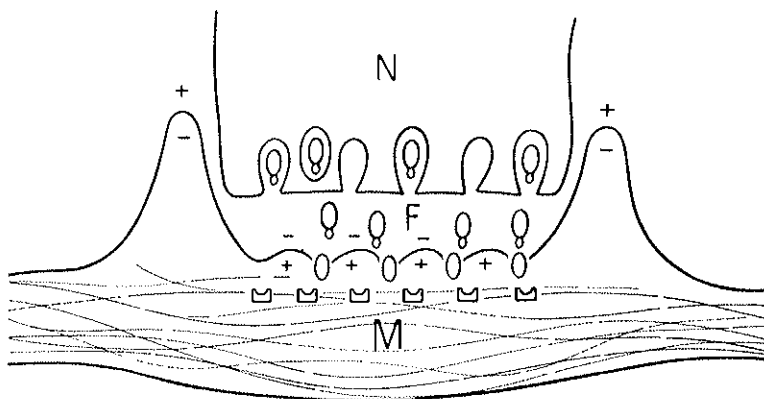


FIG. 12 — Blocco miastenico secondo la teoria di Grob (blocco competitivo dovuto alla colina). Il ricettore proteico muscolare resta combinato abnormemente con la colina e non risponde più alla acetilcolina liberata dallo stimolo fisiologico.

N = terminazione nervosa; F = fessura sinaptica; M = fibra muscolare (la fibra è polarizzata se il segno + si trova fuori della fibra ed il segno - si trova dentro; inversamente la fibra è depolarizzata); O = vescicola sinaptica chiusa; \bigcirc = vescicola sinaptica aperta; \bigcirc = molecole di acetilcolina; \bigcirc = molecole di colina;

\bigcirc = molecole di acetile; \bigcirc = molecole di acetilcolinesterasi; \bullet = molecole di sostanza anticolinesterasica; \bigcirc = molecole di sostanza anticolinesterasica combinate a molecole di acetilcolinesterasi; \uparrow = ioni che fuoriescono dalla membrana muscolare; \downarrow = ioni che penetrano nella membrana muscolare; K^+ = potassio-ioni;

Na^+ = sodio-ioni; ζ = impulso nervoso.

Secondo lo stesso GROB va precisato che talora nei soggetti miastenici, specie in corso di trattamento con antiacetilcolinesterasici da lunga data, o in fasi di esacerbazione della malattia, il blocco giunzionale può risultare insensibile al trattamento con acetilcolina ed antiacetilcolinesterasici. In tali casi sarebbe in causa un blocco acetilcolino-insensibile (ma acetilcolino-inibente) o addirittura un blocco di tipo depolarizzante (nè acetilcolino-sensibile, nè acetilcolino-inibente).

Spesso nello stesso soggetto tali tipi di blocco risultano in vario grado associati tra loro e col più comune tipo di blocco

competitivo e rendono ragione delle notevoli difficoltà del trattamento terapeutico dei miastenici in queste condizioni.

È facile, tenendo presente il già descritto meccanismo di azione fisiologica dell'acetilcolina, che è comune a quello delle altre sostanze depolarizzanti (vedi teoria di MICHAELIS; DEL CASTILLO ecc.), rendersi conto del verificarsi di questi altri tipi di blocco e della loro complessità per la possibile contemporanea esistenza a livello di placca delle varie forme libere (modificate o normali) del ricettore ($R-R'-R''$) e dei composti di queste con l'acetilcolina in equilibrio tra loro.

Queste vedute patogenetiche proposte e sostenute inizialmente dal GROB e coll. sono state accolte con favore da molti AA. perchè permettono sufficientemente di spiegare il comportamento funzionale della placca del miastenico nei vari stadi della malattia, ed hanno inoltre, nei confronti di altre teorie, il sostegno di rilievi clinici, farmacologici e sperimentali. Ricordiamo al riguardo che gli studi compiuti sull'attività della Acetilcolinesterasi a livello della placca hanno permesso di escludere l'esistenza di una esaltata attività di questo enzima nei miastenici (WILSON e coll.) [73].

Tuttavia il disordine dell'eccitabilità muscolare è stato ancora di recente attribuito ad un blocco da insufficiente depolarizzazione per ridotta liberazione di acetilcolina a livello delle terminazioni nervose giunzionali. DAHLBACH e coll. [74] hanno infatti potuto registrare nei muscoli di miastenici « potenziali in miniatura » diminuiti di ampiezza, pur risultando la placca terminale di questi soggetti normalmente sensibile all'acetilcolina applicata iontoforeticamente. Anche altri atteggiamenti funzionali del muscolo miastenico richiamerebbero più il comportamento del muscolo normale trattato con emicolinio (sostanza tipicamente inibente la liberazione di acetilcolina) che quello del muscolo curarizzato [75].

Per un completo giudizio su questa tesi devono attendersi ulteriori contributi soprattutto dagli studi sulla placca motrice

mediante la microscopia elettronica, che potranno permetterci di evidenziare possibili alterazioni nei processi di sintesi, accumulo e liberazione dell'acetilcolina nei soggetti miastenici.

Dobbiamo infine ricordare che il disordine miastenico è stato da qualche autore (BORHELO) [76]-[77] attribuito ad una alterazione della contrattilità muscolare. Mancano tuttavia al momento attuale sufficienti argomenti in favore di questa teoria.

Autori Russi hanno segnalato in proposito l'esistenza nei miastenici di un difetto nei processi di fosforilazione ossidativa [78] e studi di microscopia elettronica (ZACHS [79]) hanno permesso di dimostrare nella suola della placca motrice una riduzione del numero dei mitocondri, strutture queste che sono appunto deputate alla produzione dell'ATP, indispensabile per la contrazione muscolare (¹).

Queste segnalazioni, per quanto sporadiche e ancora meritevoli di conferme, se non permettono di smentire l'esistenza del tipico blocco giunzionale, che resta sempre l'elemento più caratteristico del disordine miastenico, mettono tuttavia l'accento sulla possibilità che esso sia sostenuto anche da alterazioni strutturali della placca (v. pag. 50) e che comunque accanto ad esso possano essere operanti, in misura più o meno rilevante, disturbi pregiunzionali (alterata sintesi o liberazione dell'acetilcolina) e della contrattilità muscolare.

(¹) Ricordiamo al riguardo che nel normale meccanismo della contrazione muscolare, quando interviene lo stimolo, un fattore attivante provoca la scissione dell'ATP in ADP fornendo l'energia necessaria a far sì che i filamenti di actina penetrino nel dispositivo dei filamenti di miosina. Tale compenetrazione provoca l'accorciamento del muscolo (contrazione). Questa dura finchè l'ATP non sia stato scisso completamente e la forma ridotta (ADP) non abbia raggiunto una concentrazione ottimale atta a sottrarre energia al complesso acto-miosinico, provocandone la scissione. Il muscolo torna allora allo stato di riposo [80].

ETIOPATOGENESI

I motivi eziopatogenetici di questi disordini funzionali di placca ancora oggi sono oscuri; ed ugualmente incerta è, di conseguenza, l'eziopatogenesi della malattia miastenica. Si conoscono invece alcuni fattori di ordine generale (eredità, razza, distribuzione geografica) ed alcuni eventi di ordine fisiologico (età, sesso, costituzione, ecc.) o patologico (momenti infettivi, disordini, dismetabolici, tossici) capaci di incidere in varia misura e con diverso meccanismo nella genesi e nella evoluzione di questa malattia.

FATTORI ETIOLOGICI GENERALI

Ereditarietà

Esistono solo scarsi dati sul possibile ruolo eziologico di fattori ereditari nella Myasthenia gravis. Sino ad oggi non è stata documentata una base genetica della malattia e può solo invocarsi una predisposizione o una generica eredità nevropatica. L'insieme dei dati in nostro possesso ci fa peraltro ritenere che anche l'ipotetica tara ereditaria non possa avere carattere dominante nè sia legata al sesso. Sono stati però descritti casi di

Myasthenia gravis familiare in cui la malattia era presente nell'uno o nell'altro dei genitori [81]-[82]; o colpiva diversi membri di una fratria (due gemelli [83]; più fratelli [84], o più sorelle [85]) o dei cugini germani [86]. A parte le altre numerose segnalazioni di Myasthenia gravis familiare [87-93] una particolare menzione meritano quelle relative al riscontro della malattia in uno solo di due gemelli monocoriali (МАСКАY [94]; ALTER e coll. [95]). Anche i casi di « miastenia neonatale transitoria » mostrano una bassa incidenza in rapporto al numero di gravidanze delle miasteniche (su 36 gravidanze VIETS [96] ne ha riscontrati solo tre casi) e costringono ad invocare altri fattori causali accanto al disturbo miastenico materno. È difficile pertanto trarre argomenti sicuri in merito al substrato genetico della Myasthenia gravis.

Razza

Il maggior contributo alla malattia è dato indubbiamente dalla razza bianca, ma tutte le razze ne sono colpite.

Sesso

Le donne vengono colpite da Myasthenia gravis con frequenza nettamente superiore agli uomini (proporzione del 65%).

Età

La malattia colpisce di preferenza l'età adulta con massima incidenza tra i 20 ed i 30 anni; non di rado però si riscontra in bambini e giovinetti impuberi; rara ne è invece la insorgenza tra i 60 ed i 70 anni; assolutamente eccezionale è la sua comparsa dopo i 70 anni [101].

Frequenza e distribuzione geografica

La malattia è più frequente nei paesi anglosassoni. In America la sua incidenza sarebbe pari all'1,25/10.000 abitanti, con oscillazioni regionali varianti dall'1/5.000 all'1/80.000 abitanti [97].

Sebbene non si abbiano statistiche attendibili, si pensa che in Europa l'incidenza sia nettamente inferiore [98-a - 98-b]; [99].

Si ritiene che in Italia esistano attualmente circa 2.000 casi di miastenia grave [100].

Fattori predisponenti e scatenanti

La Myasthenia gravis spesso esordisce in seguito a malattia infettiva (influenza, bronchite, polmonite, tonsillite, nefrite, malaria, ecc.).

Sono anche descritti casi insorti dopo traumi psichici, dopo ustioni e dopo interventi chirurgici [102]-[103]-[104]-[105]; ma spesso questi eventi costituiscono solo il momento rivelatore della malattia.

Tra i fattori favorenti la Myasthenia gravis, vanno segnalate infine alcune endocrinopatie [106]. A prescindere da questi generici motivi predisponenti o favorenti si sono poi volta a volta invocati fattori che, sulla base di rilievi clinici, anatomopatologici, terapeutici potevano sembrare più specificamente interessati nella genesi della malattia. E talora si è arrivati ad attribuire loro un valore così determinante, da fondare su di essi delle precise interpretazioni patogenetiche. In realtà nessuna di queste teorie è riuscita a raccogliere conferme sicure ed a resistere al vaglio del tempo.

Riferiremo pertanto di ciascuna teoria quel tanto che serve alla interpretazione eziopatogenetica della malattia.

FATTORI TOSSICI E MYASTHENIA
GRAVIS - TEORIA TOSSICA

Una delle prime ipotesi elaborata per spiegare la Myasthenia gravis è quella che considera la malattia come frutto di insulti tossici. Questa teoria ha subito nel tempo numerosi rimaneggiamenti, ed ancora oggi è invocata e sostenuta da numerosi Autori.

La prima formulazione, basata su validi rilievi di ordine clinico e sperimentale, si deve alla WALKER [66].

L'Autrice osservò in alcuni pazienti che, facendo compiere del lavoro muscolare ad un arto alla cui radice era posto un laccio, subito dopo la rimozione di questo, si aveva la comparsa di fenomeni miastenici anche a carico di altri gruppi muscolari. Ritenne pertanto che questo fenomeno si spiegasse con la immissione in circolo di sostanze curaro-simili originatesi nel muscolo affaticato, e capaci di agire a livello delle giunzioni neuro-muscolari di altri muscoli in riposo.

Altri Autori hanno chiamato in causa sostanze curariche originantesi da alterato metabolismo lipidico (DE ROHAN-BARONDES [107]) o l'eccesso di cataboliti fisiologici (STRUPPLER 108) o la mancata loro inattivazione (ABELOUS 109).

STRUPPLER ha osservato che la sintomatologia miastenica si aggrava in maniera molto evidente in un arto qualora si provochi l'ischemia dell'arto controlaterale, o quando lo si sottoponga per alcuni minuti ad un ininterrotto lavoro muscolare.

A sostegno della teoria tossica è stato inoltre invocato lo spiccato effetto deprimente esercitato dal siero del sangue del miastenico sulle contrazioni del preparato neuro-muscolare [37]. A riprova di questa teoria starebbe, secondo alcuni Autori, il decorso della « Myasthenia neonatale transitoria ».

Il fatto che questo quadro si esaurisca entro pochi giorni, rende suggestiva l'ipotesi che esso sia legato a sostanze tossi-

che, filtrate attraverso la barriera placentare, il cui effetto si esaurirebbe nei primi giorni successivi al parto.

Va notato però che non è stato mai possibile riscontrare in circolo ed isolare da questi pazienti alcuna sostanza capace di riprodurre in tutte le sue caratteristiche il blocco miastenico.

GHIANDOLE ENDOCRINE E MYASTHENIA GRAVIS - TEORIA ENDOCRINA

Il frequente reperto anatomo-patologico e clinico di alterazioni di ghiandole endocrine nei miastenici, quali soprattutto la iperplasia del timo e la iperfunzione della tiroide, ed i risultati incoraggianti, ottenuti talora con la opoterapia cortico-surrenalica, ipofisaria, ovarica; ecc., hanno fatto valorizzare l'importanza del sistema endocrino nella patogenesi della Myasthenia gravis.

PENDE [110] ha descritto « un atteggiamento endocrino del miastenico » caratterizzato da ipertiroidismo, ipertimismo, iposurrenalismo, a volte associati ad ipofunzione gonadica ed ipofisaria.

INDEMANS [111], d'altra parte, ritiene caratteristico del miastenico, uno stato di relativa insufficienza tiroidea, surrenalica (corticale e midollare), pituitarica, gonadica. D'altronde, anche la ricerca sperimentale ha confermato la attitudine di alcuni increti ghiandolari ad intervenire nei processi della contrazione muscolare.

Particolarmente significative a questo proposito sono le recenti conclusioni di INGLE [112], il quale, sperimentando sul gastrocnemio di ratto, ha messo in evidenza la necessità degli ormoni ipofisari e corticosurrenalici per la normale contrazione muscolare. Secondo INGLE, l'asportazione dei surreni e dell'ipofisi frustrerebbe la uormale capacità di contrazione muscolare:

questa inoltre verrebbe ostacolata anche dai severi disordini funzionali della tiroide (grave iper o ipotiroidismo).

Notevole importanza avrebbe anche, secondo l'Autore, lo ormone postipofisario, mentre l'insulina non avrebbe una parte di rilievo nella dinamica muscolare.

Dopo queste brevi premesse di ordine generale, conviene esaminare particolarmente il comportamento delle singole ghiandole endocrine nella Myasthenia gravis al fine di chiarire la parte che ad esse può competere nella genesi e nella evoluzione della malattia.

Timo

Di tutte le ghiandole endocrine, quella che per prima ha richiamato l'attenzione degli studiosi della Myasthenia gravis, è stata il timo; la causa di ciò deve ricercarsi nel fatto che nel miastenico le alterazioni timiche si rinvencono con una certa frequenza.

L'incidenza di alterazioni timiche nella Myasthenia gravis si aggirerebbe, secondo i diversi Autori, tra il 15% e l'80%, con una media superiore al 50% dei casi.

Per quanto concerne la loro natura, nell'80% dei casi si tratterebbe di semplice iperplasia o persistenza timica, nel restante 20% di tumori del timo.

Anche nell'ambito della nostra casistica (figg. 13 - 14 - 15), abbiamo riscontrato la iperplasia timica in 7 infermi su 13; solo in uno invece si è rinvenuta una neoplasia (timoma). La notevole frequenza dell'impegno timico nei soggetti affetti da Myasthenia gravis ha spinto a ricercare particolari alterazioni dell'organo nei miastenici, onde chiarire il ruolo effettivamente giocato da questo organo nella patogenesi della malattia.

COLLINS [113] ha confrontato le caratteristiche istologiche del timo nell'uomo adulto normale e nel miastenico. Nel timo del soggetto normale, domina l'atrofia della corticale e la trasformazione adiposa della midollare in cui sarebbero ancora

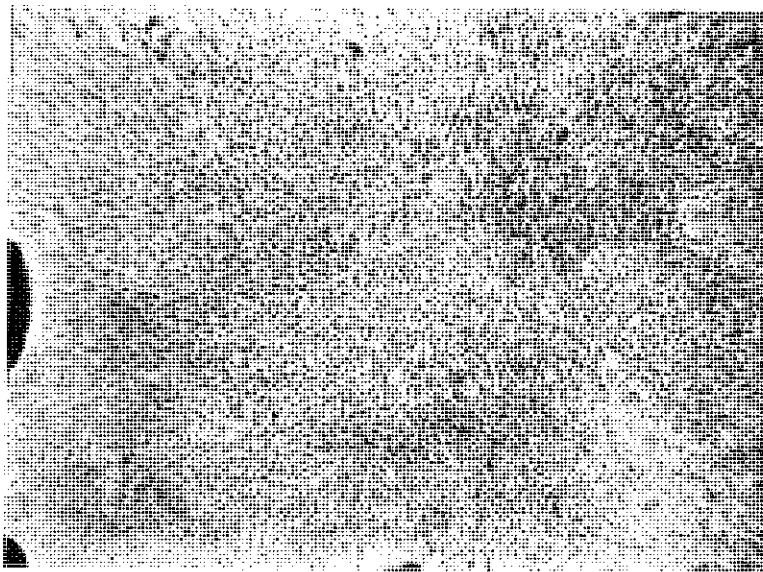


FIG. 13 — Timo (Oss. XII): Fenomeni iperplastici della midollare. (Colorazione ematossilina-eosina: $\times 115$).

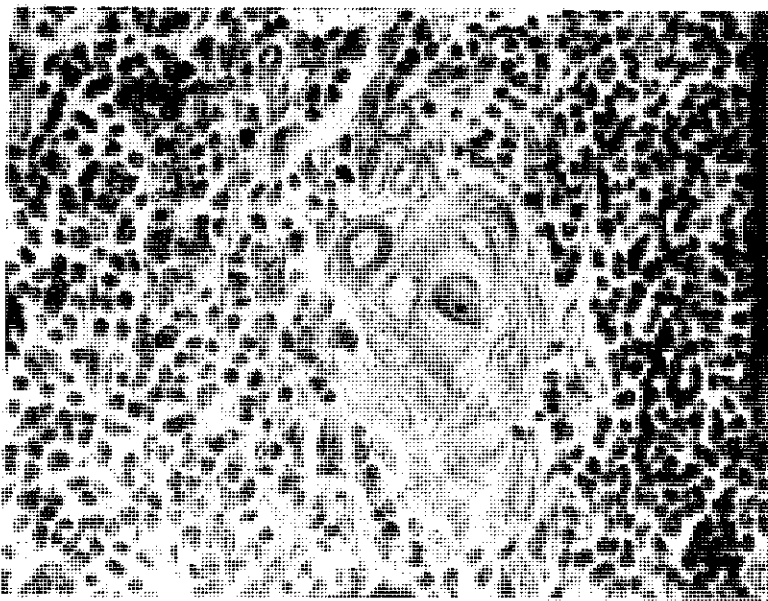


FIG. 14 — Timo (Osservazione 12): corpuscoli di Hassal in timo ipertrofico. (Colorazione ematossilina-eosina: $\times 456$).

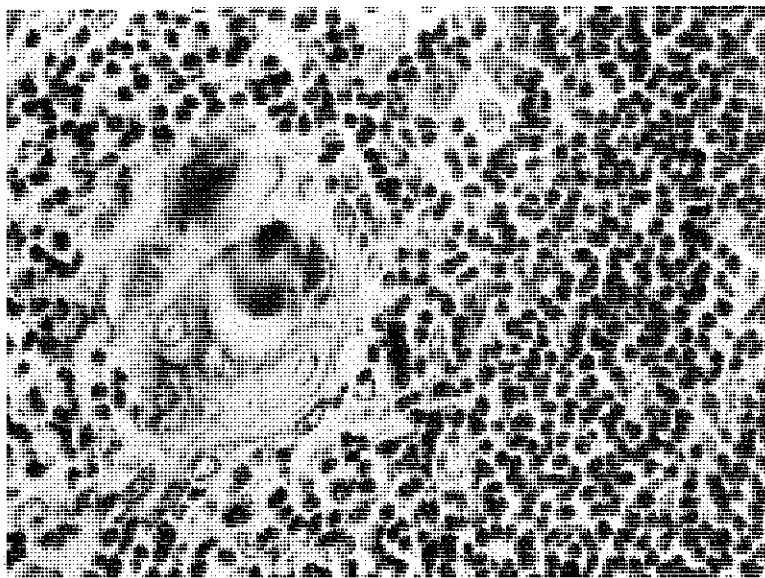


FIG. 15 — Timo (Osservazione 12): fenomeni degenerativi centrali in follicoli di Hassall di timo ipertrofico. (Colorazione ematossilina-eosina: $\times 456$).

reperibili scarsi nidi di elementi linfoidei e rari corpuscoli di Hassall parzialmente degenerati.

Nel timo del miastenico, anche quando il peso ed il volume sono normali, si avrebbe invece la persistenza della corticale, che appare più spessa e più ricca di linfociti che nel normale. Altra caratteristica peculiare sarebbe costituita dalla presenza nella midollare di formazioni a struttura in tutto simile ai centri germinativi linfatici dei linfonodi.

Al centro di questi ammassi spicca la presenza di cellule a limiti indistinti con nuclei ovali, vescicolari, pallidi, ad abbondante citoplasma, circondate da anelli di piccole cellule a nucleo denso (timociti).

Nei due terzi dei casi esaminati dall'Autore, in questi follicoli erano presenti molti elementi in mitosi. Aspetti simili sono stati descritti anche da CASTLEMAN-NORRIS [114].

Al contrario, secondo KEYNES [115], tipica del timo, nel miastenico, sarebbe la iperplasia di tipo epiteliale; l'iperplasia linfatica sarebbe invece propria dello stato timolinfatico.

Oltre all'iperplasia timica, nella Myasthenia gravis si può riscontrare la presenza di un tumore timico [116-117]. L'istologia patologica dei timomi viene chiarita dallo studio dell'istogenesi e dell'evoluzione delle cellule timiche normali [118 - 119 - 120].

Così il prevalere delle cellule reticolari con granulazioni HOTCHKISS-MAC-MANUS positive o il riscontro di cospuscoli di HASSAL atipici (per l'assenza della disposizione concentrica) ma ricchi di gruppi - SH, orientano verso la natura epiteliale della neoplasia.

Altre volte invece, il reperto di cellule reticolari con vacuoli e fenomeni di degenerazione cistica, più o meno evidenti, sono l'espressione dell'orientamento connettivale del neoplasma.

Tra le varie classificazioni proposte per i tumori timici, riportiamo quella di IVERSON [121] che distingue tre gruppi di tumori timici:

Tumori a potenzialità epiteliale	{	T. Reticolo-epiteliali
	}	T. Hassaliani
Tumori a potenzialità connettivale	{	T. Fibro-emangiomatosi
	}	T. Reticolo-connettivali

Forme di passaggio fra i primi due gruppi.

Il BASILE (1952) [122] li distingue invece in:

Tumori benigni:	{	— Reticolo-epitelioma di derivazione epiteliale o Adenoma.
		— Timocitoma benigno di derivazione dai timociti.
		— Linfadenoma di derivazione mista.
		— Lipomi, Mixomi, Fibromi, Linfomi, Emangiomi.

- Tumori maligni: {
- Reticolo-epitelioma di derivazione epiteliale o Carcinoma;
 - Timocitoma maligno di derivazione dai timociti.
 - Sarcomi o Retotelsarcomi di derivazione connettivale.

Di tutti questi tumori, i Reticolo-epiteliali, i quali colpiscono elettivamente soggetti giovani, si associano alla *Myasthenia gravis* con maggiore frequenza. Essi sono di solito ubicati nel mediastino anteriore, ma per l'origine branchiale dell'organo, possono avere localizzazioni ectopiche (nel collo o nei polmoni) ⁽¹⁾.

Dopo questi chiarimenti di ordine anatomo-patologico passiamo ad esaminare gli argomenti clinici e fisio-patologici su cui si basa la teoria dell'origine timica della *Myasthenia gravis*.

A parte il criterio statistico del frequente riscontro di alterazioni timiche nei miastenici, notevole valore si è attribuito agli effetti degli estratti di timo di soggetti normali e di miastenici.

Già nel 1908 NAZARI, mediante l'iniezione venosa di estratti timici e LINK, con somministrazione protratta di polpa timica, erano riusciti a riprodurre sperimentalmente una sindrome miastenica. Nel 1937 ADLER [123] osservò che la somministrazione di estratti acquosi di timo — oppure l'innesto di timo —

⁽¹⁾ Istologicamente, i timomi si compongono di grandi cellule chiare, con nucleo voluminoso, pallido, di aspetto vescicolare, nuotanti in un ricco letto vascolare. A volte queste cellule sono raggruppate a formare isole separate da capillari con endotelio discontinuo a contatto del quale assumono un aspetto a palizzata. Al centro di questi raggruppamenti alcune grandi cellule epiteliali appaiono circondate da una corona di linfociti, così da costituire quasi tanti timi in miniatura. A volte invece la proliferazione epiteliale nettamente prevale ed i linfociti sono scarsi e sparsi qua e là. Queste cellule svolgono un'intensa attività secretrice, come dimostrano le numerose granulazioni mucopolisaccardiche presenti nel loro citoplasma. Non si nota tendenza alla degenerazione connettivo-adiposa o cistica [120].

di vitello, erano in grado di produrre nei cani fenomeni miastenici regredibili con la somministrazione di prostigmina. Questi effetti furono attribuiti dall'Autore ad un presunto ormone timico, che avrebbe il potere di accelerare la distruzione o di ridurre la produzione dell'acetilcolina. Mediante somministrazione endoarteriosa di estratti idrosalini di timo fresco, CONSTANT ottenne nei gatti una notevole riduzione dell'eccitabilità muscolare della durata di molti minuti.

Estratti timici preparati con tecniche diverse si dimostrano invece incapaci di modificare (THORNER [124], BOMSKOV [125]) l'eccitabilità muscolare.

Più recentemente WILSON ha potuto documentare l'azione bloccante degli estratti timici sui preparati neuro-muscolari. L'Autore ritiene però che il timo non produca il principio ad azione bloccante, ma ne sia solo depositario. Egli ha messo anche in evidenza che gli estratti di timo fetale o infantile rendono il preparato neuro-muscolare di gatto più sensibile agli effetti della d-tubocurarina, mentre gli estratti timici del soggetto adulto normale sono completamente inattivi in tal senso [126-a e 126-b].

Dai timi umani infantili e fetali di balena, possono ottenersi in condizioni normali due frazioni:

a) una frazione alcool insolubile che ha la proprietà di esaltare la risposta del preparato neuro-muscolare all'acetilcolina (azione simile al decametonio);

b) una frazione alcool-solubile fornita di un effetto curaro-simile sul preparato neuro-muscolare.

Per quanto riguarda le esperienze condotte con estratti timici di miastenici, è da notare che l'attività di tali estratti si è dimostrata direttamente proporzionale alla gravità della sintomatologia presente nei soggetti da cui il timo era stato prelevato. ZACKS e COHEN [127] hanno messo in evidenza l'azione inibente sulla sistole isometrica, esplicita in vitro dagli estratti timici di soggetti normali e miastenici. Tuttavia questi Autori

pensano che, data la notevole quantità di potassio contenuto nel timo normale (almeno 10 volte la normale concentrazione del liquido di RINGER) ed ancor più nel timo del miastenico (fino a 66 mEq/l) sia difficile, se non impossibile, valutare gli effetti inibitori sulla contrazione muscolare esercitati da altre sostanze contenute nella ghiandola timica.

Il potere inibitorio sulla contrazione muscolare degli estratti timici normali (gli estratti oleosi sarebbero più attivi di quelli acquosi essendo privi di Ca) è stato confermato anche in vivo ed in vitro, dalle esperienze di Vacca e Capobianco [128].

Recentissimi lavori [129] [130] hanno portato all'isolamento di composti di N quaternario e di una γ - butirrobetaina, capaci di indurre un blocco sul preparato neuro-muscolare con un meccanismo simile all'azione muscarinica dell'acetilcolina.

Tutte queste ricerche sugli estratti timici hanno messo in evidenza la loro capacità di produrre blocchi della funzione neuro-muscolare, ma non sono stati in grado di riprodurre tutte le caratteristiche del blocco miastenico.

Infatti, i blocchi neuro-muscolari prodotti da WILSON mediante estratti di timo di miastenici non rispondono alla prostigmina, e, quando il muscolo diviene ineccitabile alla stimolazione diretta, lo è anche a quella indiretta [126-b].

A parte va segnalata la possibilità che l'influenza del timo sui fenomeni di placca possa spiegarsi con la sua interferenza nell'economia della acetilcolinesterasi.

Il timo è infatti particolarmente ricco di questo enzima e d'altra parte dopo timectomia, è stato riscontrato con frequenza un più o meno netto abbassamento del tasso ematico delle colinesterasi.

Tuttavia oggi si tende a dare sempre minor valore alla teoria di una eccessiva produzione di acetilcolinesterasi nei miastenici (WILSON) [73].

Va tenuto invece presente che il timo, per i rapporti che lo legano ad altri distretti endocrini, potrebbe anche agire in maniera indiretta, e cioè modificando la produzione o il metabo-

lismo di altri increti ghiandolari. In proposito sono interessanti i rilievi di SCHRIRE [227] sulla influenza del timo nel ricambio del progesterone nei miastenici, su cui ritorneremo.

Non è ancora chiarito peraltro il motivo per cui un timo apparentemente normale o anche ipertrofico, quiescente da lungo tempo, modifichi o alteri le sue caratteristiche funzionali e divenga capace di produrre il disordine muscolare.

È verosimile che abbiano importanza particolari condizioni di recettività periferica (della placca motrice) o alterazioni dei meccanismi centrali regolatori della secrezione timica od eventuali squilibri endocrini ed umorali in genere, che sollecitino una iperattività dell'organo.

Non altrimenti si spiega anche la variabilità di risposta alla timectomia, come si è potuto rilevare pure nella nostra casistica.

Tuttavia, vogliamo rilevare che, pure con tutte queste limitazioni, deve riconoscersi al timo un posto di primo piano nella patogenesi della Myasthenia gravis, tanto più che la sua asportazione può in alcuni casi rappresentare una terapia veramente risolutiva.

Un notevole contributo chiarificatore nella interpretazione del ruolo giocato dal timo nella patogenesi della myasthenia gravis ci è venuto dalle moderne ricerche che riconoscono a questa ghiandola particolare importanza nei fenomeni immunologici.

I lavori di MILLER [131] [132] e quelli successivi di altri AA. hanno dimostrato infatti che « l'intero sviluppo, dal punto di vista filogenetico, dei poteri immunitari, delle immunoglobuline, e del sistema linfatico è legato all'evoluzione del timo ». (TRENTIN) [133].

È stato altresì dimostrato che nello sviluppo degli animali i linfociti si differenziano nel timo e dal timo e che, al momento della nascita o subito dopo, essi migrano per andare a colonizzare la milza, l'intestino ed i linfonodi, ove danno origine ad altre cellule, destinate a svolgere alcune funzioni

immunologiche dell'organismo, tra cui quella importantissima dell'anticorpo-poesi.

Nell'animale immaturo il timo sembra necessario alla produzione di anticorpi circolanti verso proteine eterogenee [135], mentre il timo adulto non sembra produrre anticorpi in risposta a precedenti iniezioni di antigeni [136], se non in particolari condizioni in cui esso risulti danneggiato ed accessibile all'antigene.

La risposta istologica in queste condizioni è simile a quella osservata nel timo miastenico, ed a quella degli altri tessuti linfatici esposti all'antigene.

Nella malattia auto-immune sperimentale si osserva infatti [137] un'intensa formazione di centri germinativi con numerosi infiltrati perivenulari di linfociti, che ricordano gli analoghi fenomeni che sogliono riscontrarsi rispettivamente nel timo iperplastico e nei timomi dei soggetti con *Myasthenia gravis*.

Il moderno inquadramento del timo come organo immunologico, oltre che endocrino, ha permesso di valorizzarlo nell'ambito di una teoria della *Myasthenia gravis* su base immunitaria (vedi avanti).

Gli aspetti istologici riscontrati nel timo dei miastenici hanno fatto sospettare che essi rispecchino la risposta dell'organo ad uno stimolo antigenico. In particolare si tratterebbe di una produzione di auto-anticorpi verso la proteina ricettrice della placca terminale (SYMPSON) [138] o altre proteine muscolari in funzione di antigeni.

In tal senso depongono le anomalie immunologiche riscontrate nei miastenici a mezzo di sieroglobuline marcate con fluorescina.

Con questo metodo si è infatti dimostrata l'esistenza, nei miastenici, di una gamma-globulina con funzioni anticorpali nei confronti del muscolo scheletrico, al quale si legherebbe con successiva fissazione del complemento [139] [140].

WHITE e MARSHALL [141] con tecnica immuno-istologica

hanno inoltre potuto dimostrare, in 6 casi, la presenza di gamma globuline nelle cellule dei centri germinativi del timo.

L'anticorpo potrebbe essere prodotto dal timo con un meccanismo particolare, quello dei cosiddetti « cloni proibiti » (forbidden clones di BURNET) [142], per cui si avrebbe nel timo la formazione autoctona di cloni mutanti di cellule (a funzione anticorpo-poietica) reattive verso componenti dello stesso organismo (cellule formatrici di auto-anticorpi) (1).

Sebbene questa teoria timica su base autoimmune abbia in suo favore il rilievo clinico della frequente associazione della iperplasia o tumore timico ad altre malattie su base autoimmune [143 - 144] (anemia emolitica acuta, leucopenia, trombocitopenia, porpora trombotica trombocitopenica, miosite, miocardite con fenomeno L.E. positivo) e quello della possibile associazione della Myasthenia gravis stessa con il lupus eritematoso sistemico [145 - 147-b], essa attende tuttavia ulteriori accurate indagini.

Tiroide ()*

È nota la frequenza delle alterazioni neuro-muscolari nel corso di tireopatie. Di solito esse si manifestano con alcuni tipici aspetti:

- 1) la miopatia cronica tireotossica;
- 2) l'oftalmoplegia esoftalmica;
- 3) l'associazione con paralisi periodica;
- 4) le forme encefalomiopatiche acute;
- 5) le sindromi miasteniformi.

(1) Secondo la teoria elettiva dell'anticorpo-poiesi, « cloni » di cellule geneticamente distinte potrebbero differenziarsi durante vari stadi della morfogenesi del timo.

(*) [148-196].

Si tratta però di alterazioni prevalentemente miopatiche, associate a turbe ioniche o nervose centrali, in cui il disordine di placca non è in gioco o lo è solo secondariamente (sindromi miasteniche).

A questo proposito va segnalato che la tireotropina e la tiroxina esplicano un'azione negativa nei riguardi della sintesi acetilcolinica; questa loro azione (spesso potenziata dal concomitante effetto miotossico dell'increto tiroideo) può darci ragione dell'insorgere di quadri miasteniformi nel corso di sindromi ipertiroidiche e dell'efficacia relativa della medicazione prostigminica. Tuttavia questo meccanismo non appare sufficiente a determinare l'insorgenza di una *Myasthenia gravis* « sensu strictiori », ma può solo motivare la comparsa di transitorie, ed a volte critiche, manifestazioni miasteniche in corso di tireotossicosi, di solito esprimendosi con le paralisi pseudo-bulbari (sindromi encefalomiopatiche acute).

Nell'ambito dei rapporti patogenetici intercorrenti tra tiroide e *Myasthenia gravis*, maggiore importanza compete ai casi di associazione tra questa malattia e le tireopatie, che furono già segnalati da JENDRASSIK [149] (1888), GROCCO [17] (1896), RENNIE [150] (1908), BOUDON [151] (1909), SCHUMAKER [153] (1913) e che sono stati poi sempre più numerosi [154 - 185]. Va precisato al riguardo che, mentre i casi di miastenia grave insorta nel corso di mixedema sono rari al punto di far considerare tale associazione come un fatto accidentale (FEINBERG et alii [186]), molto più numerosi sono i casi riscontrati nelle sindromi ipertiroidiche.

Secondo MILLIKAN ed HAINES [168] nel 5% dei casi di tireotossicosi si avrebbe l'associazione con la *Myasthenia gravis*. Alcune volte le manifestazioni miasteniche e quelle ipertiroidiche insorgerebbero contemporaneamente, altre volte la *Myasthenia gravis* precederebbe o seguirebbe la tireopatia (COHEN e KING [154], ALLAN - 1934 [155], THORNER - 1939 [156]; KOWALLIS, HAINES et PEMBERTON - 1942 [160]; COHEN - 1946 [161]; THORN et EDER - 1946 [162]; McEACHERN et PARNELL - 1948

[163]; GUINET - 1949 [164], un paziente della nostra casistica (v. pag. 89). Secondo MILLIKAN ed HAINES [168] le varie possibilità sono statisticamente rappresentate da percentuali sovrapponibili, con una lieve eccedenza dei casi in cui la tireopatia figura come primo evento (36,5%).

È stato spesso segnalato un particolare comportamento della Myasthenia gravis negli infermi che sono andati incontro alla ipertireosi: in genere, alla insorgenza della tireotossicosi ha fatto seguito un evidente miglioramento della sintomatologia miastenica, mentre il trattamento antitiroideo (tiroidectomia, tiouracilici, Rxterapia tiroidea, soluz. di LUGOL, ecc.) segnava una nuova ripresa della sintomatologia [154-156-159-163-169].

In altri casi tuttavia non si è riscontrato tale rapporto antagonista (see-saw relationship) e si è avuto miglioramento notevole in seguito a terapia antitiroidea o a tiroidectomia associate al trattamento antimastenico [157-160-165-167].

Negli infermi in cui insorse in piena tireotossicosi, la Myasthenia gravis assunse un carattere più severo e si dimostrò mal dominabile dai comuni farmaci; nei casi in cui si ricorse alla tiroidectomia, fu necessario aumentare ulteriormente le dosi di farmaci antimastenici e qualche volta non si riuscì a dominare la sindrome (esiti fatali per sincope).

Per spiegare la più facile insorgenza delle sindromi miasteniche nei Basedowiani e l'associazione di tireopatia e Myasthenia gravis si sono formulate molte ipotesi [40].

Nell'ipertiroidismo si è spesso riscontrato l'aumento del tasso di acetilcolinesterasi (50% dei casi), riduzione del potassio intracellulare ed accresciuta escrezione urinaria di Ca-ioni e fosforo (TICHER [187]).

Questi errori della economia enzimatica e metabolica potrebbero favorire l'insorgenza di accidenti miastenici in questi soggetti.

MC LEAN e WILSON [169] ritengono che l'aumentato tasso di tiroxina circolante possa alterare la economia dell'acetilco-

lina, promuovendone la più rapida inattivazione o limitandone la produzione e l'attività.

In particolare, l'azione della tiroxina si esplicherebbe sul sistema enzimatico deputato al trasferimento dei radicali fosforici dall'ATP alla creatina, in quanto promuoverebbe la combinazione dei Mg-ioni, essenziali, alla suddetta reazione, con l'aminoacido iodato.

A conferma di ciò starebbero, secondo questi Autori, la creatinuria e la ipocreatininuria, riscontrabili nella tireotossicosi, espressione della ridotta utilizzazione della creatina per difetto dei processi di fosforilazione (disaccoppiamento della fosforilazione ossidativa).

Si è anche segnalata la maggior tolleranza degli ipertiroidei alla d-tubocurarina; ciò ha indotto alcuni Autori (MILLIKAN-HAINES [168]) ad attribuire alla tiroxina azione neutralizzante nei riguardi delle ipotetiche sostanze curaro-simili ritenute in eccesso nel miastenico.

Studi sperimentali hanno inoltre messo in evidenza che la tiroxina accresce, nel muscolo del ratto integro, l'attività acetilcolinesterasica; questa viene, al contrario, inibita dal trattamento con tiouracile e dalla tiroidectomia [188].

Ricerche di HAWKINS [189] sui ratti hanno d'altra parte fatto rilevare che mentre l'iniezione di tiroxina riduce il tasso di acetilcolinesterasi serica, questa si eleva in seguito a tiroidectomia o terapia tiouracilica.

Oltre a queste azioni dirette sulle acetilcolinesterasi, la tiroide sembra poterne esplicare un'altra indiretta in quanto può interferire nei processi di acetilazione della colina, il cui accumulo potrebbe inibire l'enzima stesso.

Non va inoltre trascurato il rilievo che nel distiroidismo è ridotta la disponibilità dei fattori necessari alla sintesi dell'acetilcolina (in particolare il DPN e l'acido glutammico).

Ricordiamo infine che alcuni Autori ritengono che l'insorgenza delle sindromi miasteniche nel corso di tireotossicosi (BOMSKOV [125]), più che all'aumentata increzione dell'or-

mone tiroideo, si debba attribuire alla spesso associata iperplasia del timo.

Rowson [190] ha messo in evidenza l'azione antagonista degli estratti timici nei riguardi della tireotropina. Si è quindi prospettata l'ipotesi che la iperplasia del timo che si rinviene in alcuni ipertiroidi possa avere significato compensatorio; ma una volta instauratasi possa poi per suo conto esplicare la ben nota azione favorente nei riguardi della Myasthenia gravis. Si che si è preferito (LEVITT [191]) invocare l'intervento dei centri diencefalo-ipofisari, da cui in definitiva dipende la funzione endocrina di entrambe le ghiandole. Ed a errori dell'attività regolatrice di questi centri si è cercato di ricondurre la genesi se non di tutte le sindromi miasteniformi insorgenti nel corso delle tireopatie, almeno di quelle che con più fedeltà ripetono il quadro della Myasthenia gravis.

Degli infermi capitati alla nostra osservazione, uno solo presentava ipertrofia tiroidea con segni clinici e funzionali della iperattività ghiandolare (caso n. 1) (iodoprotidemia e metabolismo basale elevati; aumento della captazione del radioiodio con evidente angolo di fuga).

La sintomatologia miastenica, con impegno elettivo del muscolo elevatore della palpebra di sinistra, era insorta alcuni mesi dopo un trattamento con tiouracile quando già i sintomi dell'ipertiroidismo si erano corretti; inoltre, dopo un periodo di remissione spontanea di oltre tre anni, la miopatia si è nuovamente resa evidente in occasione di un ciclo di Roentgentherapie su la regione tiroidea.

Questa volta il disordine si è esteso anche alla muscolatura dell'altro occhio ed ha richiesto un adeguato trattamento con prostigmina.

In tutti gli altri nostri pazienti, i saggi di funzione tiroidea non hanno rivelato alterazioni della dinamica incretorica di questa ghiandola.

Se dunque da una parte non si può escludere che la tiroide possa in qualche modo influire sul decorso della malattia, dal-

l'altra parte è difficile attribuire a questo distretto endocrino un peso determinante nella patogenesi della Myasthenia gravis.

Questi rilievi clinici e sperimentali valgono a darci una idea della interferenza della tiroide nell'economia neuromuscolare a livello di placca ed a renderci ragione dell'insorgenza di quadri miasteniformi nel corso della tireopatia.

Più difficile è l'interpretazione di quei casi sicuramente documentati nei quali la tipica Myasthenia gravis va congiunta ad una tireopatia. In tali casi non può ragionevolmente sostenersi la primitiva genesi tiroidea della Myasthenia gravis; tanto più che spesso le due malattie, pur essendo associate, seguono un diverso decorso clinico.

Ipfisi

Per quanto concerne il ruolo dell'ipofisi nella Myasthenia gravis, meritano di essere ricordati alcuni interessanti rilievi clinici e sperimentali.

In alcuni infermi deceduti per Myasthenia gravis, si sono descritte alterazioni ipofisarie consistenti in accumuli di materiale eosinofilo o proliferazione delle cellule acidofile ed anche focolai di sclerosi [197 - 198].

Inoltre, in un paziente con Myasthenia gravis, TILNEY [199] rinvenne un adenoma ipofisario, e recentemente CAVALLERO [200] ha messo in evidenza, in un altro miastenico con linfopitelioma benigno del timo, intensi fenomeni degranulativi delle cellule basofile dell'ipofisi. D'altra parte, alcune ricerche sperimentali sembrano documentare l'azione diretta ed indiretta che esplica l'ipofisi sulla funzione neuro-muscolare (INGLE).

Il ratto ipofisectomizzato presenta gravi alterazioni funzionali del tipo miastenico, che non regrediscono con la vasopressina, ma richiedono la contemporanea somministrazione di corticosteroidi.

D'altra parte è ben nota la spiccata azione litica dello ACTH nei riguardi del tessuto timico.

A questa azione dell'ACTH si opporrebbe invece quella di un altro principio ipofisario: l'ormone somatotropo.

I benefici effetti ottenuti talora, in questa malattia, con l'uso dell'ACTH [106], non sono risultati sovrapponibili a quelli prodotti dalla terapia cortisonica. Ricordiamo anzi in proposito che la drastica azione timolitica dell'ormone può da sola sortire effetti dannosi in seguito all'inmissione in circolo di eventuali sostanze bloccanti presenti nel timo.

Esistono pertanto senza dubbio altre interferenze terapeutiche dell'ACTH in questa malattia. Merita di segnalare che alla corticotropina è stato riconosciuto il potere di favorire la sintesi dell'acetilcolina. In tal senso deporrebbero i risultati di indagini compiute mediante trattamento con ACTH nei ratti normali e ipofisectomizzati (TORDA e WOLFF [201]).

Ma da altri Autori si ritiene che l'intervento dell'ipofisi (e dell'ACTH in particolare) non è indispensabile perchè questa sintesi si compia (¹).

Per quanto concerne gli altri increti ipofisari, merita ancora di essere ricordata la tireotropina, di cui è ben documentata la azione antagonista rispetto agli estratti timici e l'effetto bloccante a livello della placca motrice (vedi tiroide).

Ricordiamo infine come THEVENARD, nel 1954, abbia attribuito gli effetti favorevoli ottenuti nei miastenici con l'enervezione seno-carotidea, alla migliorata circolazione ipofisaria che comporterebbe il ritorno alla norma della dinamica incretorica della ghiandola pituitaria ed in via secondaria anche del timo.

Questi dati comunque non ci sembrano sufficienti a far attribuire ad alterazioni primitive dell'ipofisi un peso determinante nella patogenesi della Myasthenia gravis. Del resto, in

(¹) Vogliamo ricordare inoltre alcuni recenti lavori [203] i quali sembrano indicare che l'ACTH promuove l'aumento dell'attività acetilcolinesterasica tanto plasmatica che cellulare. Tale effetto va interpretato nel senso che ogni aumento dell'attività anabolica (acetilcolinosintetica) si accompagna ad un aumento della attività dell'enzima litico corrispondente la cui azione è indispensabile per permettere una ulteriore attività del sistema (NACHMANSON e BOELL [204]).

nessuno degli infermi che fanno parte della nostra casistica, si sono rilevati segni di alterata attività ipofisaria o alterazioni della sella turcica.

Surrene

Recenti ricerche sperimentali (INGLE) hanno dimostrato che l'increzione cortico-surrenalica è necessaria per mantenere la normale contrazione muscolare. Il muscolo gastrocnemio del ratto surrenectomizzato riprende a contrarsi solo quando venga perfuso con ormoni cortico-surrenali: a questo scopo gli ossisteroidi sono apparsi più attivi dei desossicorticoidi.

D'altra parte, sono note le strette relazioni che intercorrono tra timo e corticosurrene. Nella cavia, all'asportazione del timo farebbe seguito (COMSA [205] una transitoria fase di iperattività cortico-surrenalica; ed al contrario, nel ratto la surrenectomia comporterebbe l'ipertrofia timica (WEAVER [205])).

Ma anche alcuni rilievi clinici hanno richiamato l'attenzione degli studiosi sul corticosurrene.

L'adinamia, l'astenia, l'ipotensione così tipiche degli Addisoniani sono infatti presenti, sia pure in diversa misura, in tutti i miastenici. A questa suggestiva analogia non sempre però corrispondono altrettanto univoci aspetti anatomo-patologici.

In alcuni casi di Myasthenia gravis (LEYTON, TURNBULL, BRATTON, KEPLER, ecc.) [207 - 208] si sono rinvenuti surreni iperplastici altre volte invece sono stati riportati casi di associazione della Myasthenia gravis con morbo di Addison (MARIE, BOUTHIER, MARINESCO, BREM e WECHSLER, LANDOUZY [209-213]).

Va segnalato per altro che questi rilievi sono stati considerati dagli Autori più recenti (KONE e WEED, BENTIVOGLIO, TRILLOT, ecc. [214]) come il frutto di occasionali associazioni, e le alterazioni ritenute secondarie e comunque non specifiche.

Altri motivi che fanno pensare all'esistenza di rapporti tra cortico-surrene e Myasthenia gravis, sono derivati dagli effetti terapeutici ottenuti con la denervazione seno-carotidea e con la somministrazione di ormoni cortico-surrenali.

Per quanto riguarda la denervazione seno-carotidea, su la base delle prime esperienze di GOORMAGHTIGH ed ELAUT [215], LEGER et MOLLAR [216], e dei contributi clinici di THEVENARD [217 - 218], PERRIA e SACCHI [219], si è ritenuto che i risultati benefici fossero dovuti alla iperplasia cortico-surrenatica indotta dalla denervazione stessa (¹).

Tale interpretazione peraltro non è condivisa da tutti (THEVENARD [218] ed altri). Per quanto poi si riferisce al benefico effetto della terapia cortico-surrenatica nei miastenici, che, in era pre-prostigminica, era stato considerato la prova dell'esistenza di un deficit funzionale cortico-surrenale nella Myasthenia gravis, non è agevole ancor oggi valutarne l'esatto significato.

Dopo il riconoscimento e l'isolamento dei singoli ormoni cortico-surrenali, si è cercato di chiarire il comportamento di ciascuno di essi, nella Myasthenia gravis. La nozione dell'antagonismo funzionale tra timo ed ossisteroidi ha giustificato il tentativo terapeutico con cortisone e derivati nei miastenici.

Tale tentativo ha fornito risultati peraltro molto incostanti. I vari A.A. che si sono interessati dell'argomento hanno rife-

(¹) GOORMAGHTIGH ed ELAUT [215] nel 1929, dimostrarono sui cani che la denervazione seno-carotidea era in grado di indurre iperplasia di tutto il surrene, ed in particolare della corteccia. LEGER e MOLLAR [216] nel 1941, hanno controllato gli effetti della denervazione sull'uomo, constatando l'aumento del tasso degli ormoni corticosurrenali dopo l'intervento. Tale concetto è stato ribadito, nel 1950, da PERRIA e SACCHI [219] che hanno imputato alla immediata liberazione di ormoni cortico-surrenali gli effetti favorevoli da loro stessi ottenuti sulla miastenia, mediante la loro azione soprattutto a livello delle membrane, esaltando l'attività dei K-ioni che agirebbero sulla sintesi della acetilcolina [220] ed in virtù delle loro ben note proprietà decurarizzanti.

Studiando il comportamento della glicolisi ematica in animali sottoposti a shock prima e 10 giorni dopo l'enervezione senocarotidea, COLIZZI [221], nel 1954, ha constatato che l'esaurimento funzionale del surrene era, dopo l'enervezione, sensibilmente minore che nei controlli.

rito risultati nulli o negativi (riduzione della forza muscolare) e solo occasionalmente qualche miglioramento (MERRITT; SCHLEZINGER; GROB ed HARVEY, ecc.) [222-224].

Non si devono però trascurare alcune segnalazioni di sindromi miasteniche insorte nel corso del trattamento cortisonico ed anche prednisonico [223] [225-230]. In tali casi peraltro sono state riscontrate alterazioni istologiche di tipo miopatico, ma non si sono registrate le variazioni dell'eccitabilità muscolare proprie del miastenico. Scarsa importanza sembra invece competere agli ormoni androgeni (N-ormoni), per i quali rimandiamo a quanto sarà detto per il testicolo.

Maggiore considerazione meritano gli ormoni mineraloattivi, e fra questi soprattutto l'aldosterone. Infatti, anche se si hanno scarsi contributi sperimentali in merito all'azione di questo ormone nei processi della contrazione muscolare, alcuni aspetti clinici e metabolici delle sindromi iperaldosteroniche suggeriscono la possibilità che gli ormoni mineraloattivi esplicino un qualche effetto a livello del giunto neuro-muscolare.

Nel quadro clinico del morbo di CONN, un posto importante occupano infatti i sintomi a carico del sistema neuro-muscolare, con la tipica astenia e la facile stancabilità cui possono aggiungersi le parestesie ed anche la tetania.

Questi disordini della funzione muscolare trovano la loro spiegazione soprattutto negli errori del patrimonio elettrolitico cellulare che conseguono alla ritenzione del sodio ed alle accresciute perdite renali di potassio nonchè all'azione diretta dell'ormone sulla permeabilità delle cellule in questione.

Merita ricordare che anche nella paralisi familiare hanno gran peso gli errori della economia potassica: infatti la insorgenza delle manifestazioni neuro-muscolari paralitiche è caratteristicamente condizionata dalla caduta del K ematico sotto un livello critico e la loro risoluzione va congiunta al risalire della potassiemia. Anche in tale malattia è stato di recente segnalato l'intervento di un'eccessiva secrezione di aldosterone.

Non esistono in letteratura segnalazioni di alterata secre-

zione dello aldosterone nei miastenici, ma è assai probabile che l'alterata economia di questo ormone possa aver qualche peso nella patogenesi della *Myasthenia gravis* ⁽¹⁾. Nella nostra Scuola in qualche caso di *Myasthenia gravis* è stato possibile documentare un aumento modesto della escrezione urinaria di aldosterone. Anche se è ancora difficile poter chiarire i motivi di questo reperto, non sfugge l'alto valore che un tale rilievo potrebbe rivestire — se confermato su più larga casistica.

Infine riteniamo interessante segnalare che SCHRIRE [231 - 232] ha messo in evidenza una bassa escrezione urinaria di pregnandiolo nei miastenici. In questi pazienti inoltre la somministrazione di ACTH sarebbe in grado di determinare una scarica massiva di pregnandiolo; dopo timectomia tale risposta viene a mancare e si ha la rapida normalizzazione della pregnandioloria quotidiana.

Poichè è nota l'importanza del progesterone nella sintesi degli steroidi surrenalici, l'alterata escrezione dei suoi cataboliti può far sospettare che siano in atto errori della dinamica incretoria del cortico-surrene, primitivi o secondari all'ipertimismo. Ma non si può fare a meno di pensare al contemporaneo intervento di fattori periferici (epatici in particolare) che hanno parte nel catabolismo di questo ormone e sui quali il timo potrebbe in qualche modo far risentire la sua azione.

Questa ipotesi, a suo tempo prospettata da SCHRIRE, è avvalorata tra l'altro dal fatto che, nei miastenici, di solito mancano errori della escrezione degli altri ormoni surrenalici (17-idrossi-corticoidi e 17-chetosteroidi) ⁽²⁾. Va peraltro segnalato che i cangiamenti della pregnandioloria non possono assumersi come indice esclusivo di funzione surrenalica poichè tali cata-

(1) Ne sono una spia indiretta i benefici risultati segnalati nei miastenici in seguito a trattamento con gli spirolattoni (pag. 113).

(2) Anomalie del comportamento dell'increzione steroidea all'esplorazione dinamica del surrene sono state peraltro di recente messe in evidenza da Autori Russi che ne sottolineano il significato di alterato relais diencefalo-ipofiso-surrenalico [233].

boliti, specie nella donna, sono ad un tempo di provenienza surrenalica e gonadica.

In conclusione lo studio degli aspetti anatomici e degli atteggiamenti funzionali delle ghiandole surrenali, non ha fornito elementi tali da far attribuire a questo distretto endocrino un ruolo significativo nella patogenesi della *Myasthenia gravis*.

Con una simile veduta concordano anche i dati emersi dallo studio della funzione cortico-surrenalica negli infermi che fanno parte della nostra casistica; in questi infatti si è rilevata normale escrezione dei 17-chetosteroidi e nei casi in cui la ricerca è stata praticata, anche quella degli 11-ossicorticosteroidi. D'altra parte in questi stessi infermi, non si è documentata alcuna alterazione degli altri parametri connessi alla funzione cortico-surrenalica (ricambio glicidico, pressione arteriosa, quadro elettrolitico, morfologia dei surreni, formula leucocitaria). Meritevoli di ulteriore chiarimento ci sembrano l'aumento della aldosteronuria da noi riscontrata in tre infermi e la ridotta pregnandioluria segnalata da SHRIER.

Gonadi

Ovaie — Quantunque la *Myasthenia gravis* possa insorgere in tutte le fasi della vita femminile, alcune epoche sembrano avere particolare importanza per lo svolgersi di questa malattia.

Si sono spesso segnalate fasi di aggravamento della sintomatologia miastenica nel corso del flusso mestruale o nei giorni immediatamente precedenti o susseguenti.

E d'altra parte si sono intravisti suggestivi rapporti tra *Myasthenia gravis* e gravidanza. Sono riferiti casi nei quali la malattia è insorta in gravidanza, altri nei quali essa segnava miglioramenti sensibili fino alla remissione, ed altri infine contrassegnati dal peggioramento della sintomatologia miaste-

nica. E non mancano segnalazioni di gravidanze decorse in miasteniche senza evidenti influenze sulla malattia. È da tenere anche presente che la stessa inferma può comportarsi in maniera diversa nel corso di gravidanze successive.

In una inferma seguita da LAURENT [234] si ebbe una remissione dei sintomi durante le prime due gravidanze, ed un notevole peggioramento nelle cinque gravidanze successive, tutte esitate in aborto.

Su dodici casi di gravidanza in miasteniche, KENNEDY e MAERSCH [235] osservarono solo cinque volte cangiamenti significativi della sintomatologia.

OSSERMAN [39] su un complesso di 21 pazienti seguite da vari Autori (FRASER, TURNER, BAR, ARRIS-SCHNEIDER, VIETS, SCHWAB, BRAZIER) e che avevano avuto complessivamente 33 gravidanze, ha osservato una stabile remissione nel 22% dei casi, un peggioramento nel 33% dei casi, nessun cambiamento nel restante 44%.

Da questi primi rilievi clinici peraltro possono trarsi solo scarse deduzioni circa le influenze della funzione ovarica su la insorgenza ed il decorso della Myasthenia gravis.

Qualche altra utile indicazione è derivata dagli studi ormonologici, dalla ricerca sperimentale e dalla esperienza terapeutica.

SCHRIRE [231] ha potuto rilevare che nelle donne miasteniche la pregnandioluria è nettamente inferiore alla norma anche durante la fase luteinica. Il fatto potrebbe assumersi come indice di insufficienza funzionale dell'ovaio, ma — come giustamente fa rilevare lo stesso Autore — non deve trascurarsi la possibilità che la ridotta pregnandioluria derivi non tanto da ridotta increzione quanto da errori del metabolismo (epatico) del progesterone.

Tuttavia il trattamento progesteronico, almeno alle dosi usualmente impiegate, non esplica alcun effetto sul decorso della malattia; qualche benefico risultato si è invece ottenuto con la terapia estrogenica [236 - 237]. L'azione degli estrogeni si spiegherebbe con cangiamenti della funzione cortico-

surrenalica o del timo (MARABINI, NATALI, GIUSTI, GREEP e JONES, ecc. [238 - 239]), e sarebbe in definitiva mediata dal cortico-surrene.

Per spiegare i risultati della terapia follicolinica nella Myasthenia gravis, può anche invocarsi la proprietà di neutralizzare l'acetilcolinesterasi [240 - 241], che è tipica degli estrogeni e che è anche alla base della loro azione vasodilatatrice [228].

In complesso non ci sembra che con i dati finora acquisiti si possa attribuire alle gonadi femminili un ruolo notevole nella genesi della Myasthenia gravis.

Del resto anche nelle inferme che fanno parte della nostra casistica, non abbiamo rilevato alterazioni dei caratteri sessuali primari e secondari. I flussi erano presenti in tutte con caratteri regolari ed all'infuori di una inferma — in cui il ciclo mensile si svolgeva senza alcun sensibile cangiamento della sintomatologia — si accompagnavano a peggioramento.

Delle nostre pazienti, soltanto una ha concepito, però prima dell'insorgenza della malattia; le altre non hanno avuto alcuna gravidanza.

Testicoli — D'ANTONA e BORROMINI [242] hanno riscontrato in un miastenico, l'atrofia completa del parenchima testicolare; un tale reperto è un dato isolato nella letteratura. Più frequente sarebbe il rilievo della scarsa fecondità dei miastenici; ma anche a questo proposito mancano dati sufficientemente probativi.

I buoni risultati ottenuti in qualche caso con terapia testosterone (OSSERMAN) ed il rilievo della maggiore incidenza e gravità della malattia nel sesso femminile, avevano suggerito la possibilità che nella patogenesi della Myasthenia gravis, potessero aver parte disordini della funzione testicolare.

In realtà, poi, gli studi ormonologici non hanno confermato questi sospetti.

Lo studio dell'escrezione urinaria dei metaboliti degli or-

moni ad azione androgena (17-chetosteroidi) non ha fatto riscontrare nei miastenici significative alterazioni rispetto alla norma. In alcuni casi si è addirittura rinvenuto aumento dei 17-chetosteroidi urinari (MAZZONI [245]).

D'altra parte, va tenuto presente che la benefica influenza del testosterone può spiegarsi in questo caso con la generica proprietà di favorire il trofismo dei muscoli come degli altri tessuti. Anche alcuni dati sperimentali permettono di interpretare in questo senso i risultati favorevoli ottenuti col testosterone senza far invocare alcuna interferenza patogenetica dello stesso nella Myasthenia gravis. Merita poi di esser ricordata la spiccata azione timolitica del testosterone. Questa azione documentata ormai da numerosi lavori sperimentali (GREEP e JONES [239]; COMSA [243]) e confermata anche per i derivati del testosterone, quali il 4-cloro-testosterone (MALIZIA, DE FELICE, DONATI) [248] potrebbe in parte spiegare l'effetto terapeutico dell'ormone. Non si può ritenere peraltro che disordini primitivi della funzione gonadica maschile possano aver parte rilevante nella patogenesi della Myasthenia gravis.

Nelle osservazioni che fanno parte della nostra casistica, non si sono riscontrate significative alterazioni morfologiche della gonadi e dei caratteri sessuali secondari ed anche la escrezione dei 17-chetosteroidi è risultata sempre compresa nei limiti della norma.

Paratiroidi

Tra i primi Autori che si occuparono della Myasthenia gravis, vi fu chi attribuì all'iperattività delle paratiroidi un peso determinante nella patogenesi della malattia. (CHVOSTEK, PARHON, KACENELSON, MARBURG, GOLDSTEIN, ecc. [246-247-248]).

PARHON e GOLDSTEIN, nel loro trattato « Les secretions internes » non esitarono addirittura a classificare la Myasthenia

gravis nel capitolo delle malattie delle paratiroidi. In verità nella letteratura meno recente sono descritti casi di adenomi paratiroidi in soggetti con Myasthenia gravis e vengono riportati alcuni casi nei quali la paratiroidectomia (PENNATI [249]) ebbe effetto risolutivo sulla malattia.

Alla luce delle successive esperienze si è però finito col ritenere tali associazioni puramente casuali, o per lo meno eccezionali (CURSCHMANN, CAVALLERO).

Per spiegare l'interferenza di queste ghiandole nel disordine miastenico, si pensò dapprima che esse, per il tramite dell'alterata concentrazione dei calcio-ioni potessero modificare il normale equilibrio elettrolitico ed incidere in misura rilevante nei delicati fenomeni biochimici che si svolgono a livello della placca motrice. Oggi è ben conosciuta l'azione antiacetilcolinesterasica e anticurarica svolta dal Ca-ione a livello della placca motrice, e inoltre si è segnalato, anche se non con grande frequenza (MARKELOFF, MARINESCO, SAGER, KREINDLER) [250] l'aumento della calcemia nei miastenici. Si potrebbe pertanto ancora ammettere che in questi infermi possa aversi un atteggiamento iperfunzionale delle paratiroidi con significato compensatorio nei riguardi del disordine miastenico; senza peraltro giungere ad attribuire alcun ruolo causale alle paratiroidi stesse.

Una malattia primitiva di queste ghiandole potrebbe d'altra parte semplicemente associarsi alla Myasthenia gravis, come abbiamo visto accadere per altre endocrinopatie. Ciò sarebbe in armonia con la dottrina che riconduce la Myasthenia gravis ad una primitiva patia dei centri diencefalici, di cui sono noti gli intimi rapporti con tutte le ghiandole della costellazione endocrina.

SISTEMA NERVOSO E MYASTHENIA GRAVIS - TEORIA NERVOSA

Abbiamo già avuto occasione di dire che la Myasthenia gravis venne a lungo considerata come una malattia del sistema nervoso. Peraltro questa ipotesi non ha resistito al vaglio dei rilievi anatomico-patologici; sì che, soprattutto dopo il classico lavoro di JOLLY, la eziologia nervosa è stata definitivamente scartata. Nondimeno l'influenza di questo sistema nella patogenesi della Myasthenia gravis ancora costituisce oggetto di studio da parte di numerosi Autori. A ciò ha contribuito il frequente rilievo di disordini del tipo miastenico in soggetti con sindromi neurologiche di vario tipo. Va rilevato però che l'esaurimento dell'attività neuromuscolare, che si manifesta nel corso di alcune lesioni nervose centrali e periferiche e che si evidenzia per lo più dopo affaticamento, non può sempre considerarsi di natura miastenica. Alcuni quadri neurologici — quali la « sindrome del NEGRO » [260] (pseudomiastenia da polineurite difterica) e quelli che talora seguono la sieroterapia o la vaccino-terapia, o compaiono nel corso di sclerosi a placche, di sindromi extrapiramidali (specie parkinsoniane), di emiplegie cerebrali, del morbo di Fridreich o nelle leuco e polioencefaliti acute e persino in tumori del nevrasse — vanno tenute distinte dalla Myasthenia gravis propriamente detta e vanno invece incluse tra le sindromi miasteniche [251-257] e [259-261-262-264-265-266].

Più difficile è la discriminazione di quei quadri miasteni-formi nei quali, pur avendosi l'esauribilità miastenica e la tipica reazione di JOLLY, non si colgono segni di sofferenza trofica o nervosa dei muscoli interessati. Si tratta in genere di forme infiammatorie e degenerative del nevrasse, di non chiara eziologia, nelle quali può sospettarsi una sofferenza dei centri

(*) [251-271].

vegetativi dell'ipotalamo presumibilmente interessati alla trasmissione dell'impulso nervoso. MAYBARDUK [263], ad esempio, pensa che gli stessi centri responsabili della sindrome parkinsoniana, possano contemporaneamente motivare la sindrome miastenica spesso associata.

Sono anche riferiti, in letteratura, casi in cui ad una diencefalopatia di tipo infiammatorio ha fatto seguito un tipico quadro miastenico con reazione di *Jolly* ed un complesso quadro disendocrino (PIAZZESI) [258].

Tutti questi elementi possono ricondursi ad una patia unica dei centri ipotalamo-ipofisari, che può spiegare una così complessa associazione sindromica. Ma per quanto riguarda la natura di questa sofferenza diencefalica, non ci sembra che si possano chiamare in causa fattori infiammatori o degenerativi. Intanto il reperto negativo e comunque la mancanza di alterazioni anatomico-patologiche caratteristiche a carico del sistema nervoso nella quasi totalità dei casi di *Myasthenia gravis* (ROWLAND e coll.) ha favorito fin dai primi tempi l'ipotesi patogenetica che riconduceva la malattia a sofferenze puramente funzionali della cellula nervosa. Tali sofferenze sono state poi volta a volta spiegate con alterazioni trofo-enzimatiche (MURRI, 16), una « Nevrosi bulbo-spinale » evidenziata da fattori occasionali (MASSALONGO [267-268-269]), o con una particolare labilità delle cellule nervose (LEVI, [270-271]).

Oggi generalmente si riconosce l'importanza delle alterazioni dei centri diencefalo-ipofisari e delle loro vie di proiezione. Tale sofferenza di ordine puramente funzionale sarebbe tra l'altro denunciata nei miastenici da caratteristiche alterazioni all'esame elettroencefalografico [233].

Da questi concetti ha preso le mosse la teoria seno-carotide, che ha raccolto notevoli consensi ed è alla base di un nuovo metodo di terapia chirurgica della *Myasthenia gravis* (exeresi della zona vaso-sensibile seno carotide).

SENO CAROTIDEO E MYASTHENIA GRAVIS - TEORIA NEURO-VEGETA- TIVA

L'osservazione clinica dei malati di Myasthenia gravis ha messo in evidenza che, insieme ai segni dell'ipertono simpatico (facile eretismo psichico, vivace reattività vasomotoria periferica, frequente acrocianosi, tachicardia normoritmica, particolare viscosità salivare, midriasi, iper-reazione all'adrenalina, ecc.) sono spesso presenti quelli della ipotonia vagale (abolizione del riflesso oculo-cardiaco, tendenza al collasso, assenza di reazione all'atropina, ecc.) [272].

D'altra parte, la prostigmina, di cui è ben noto l'effetto antimiastenico, determina un aumento del tono vagale. La sua somministrazione in eccesso induce infatti i tipici disturbi di ipertonia vagale (bradicardia, vomito, arresto del cuore in diastole, ecc.) che recedono con l'uso della atropina. Merita inoltre di ricordare che anche altri farmaci dotati di azione vagotonica esercitano effetti favorevoli sulla Myasthenia gravis (pituirina, insulina, veratrina, KCl), mentre gli ipnotici ed il chinino fanno peggiorare la sintomatologia miastenica [273].

Nell'ambito di questo particolare atteggiamento neuro-vegetativo, si avrebbe, nel miastenico, un depresso tono funzionale delle zone riflessogene seno-carotidee. Si ritiene pertanto che l'ablazione chirurgica delle zone suddette, dopo una prima eventuale fase di peggioramento, determini, in genere, un più o meno evidente miglioramento della sintomatologia [136].

Secondo THEVENARD (1958) [274] l'intervento, interrompendo la via nervosa afferente, renderebbe i nuclei vegetativi bulbari più sensibili alle stimolazioni dirette, specie a quelle di natura chimica.

Sulla base di studi sperimentali PASSOUANT [275] ha prospettato l'ipotesi che la zona riflessogena del seno carotideo sia

sotto l'influenza della sostanza reticolare cerebrale. Pertanto gli effetti favorevoli [276] che seguono all'asportazione delle zone sensibili seno-carotidee, potrebbero spiegarsi con i riverberi che questa suscita in ambito encefalico: dapprima la sostanza grigia dei nuclei vegetativi della base andrebbe incontro, dopo la simpaticectomia, a particolari modificazioni, poi tale sostanza, così modificata, agirebbe per via riflessa sulla trasmissione neuro-muscolare.

In favore di una più ampia risonanza cerebrale di questi interventi sul seno carotideo, deporrebbe anche il riscontro di chiare modificazioni della attività elettrica corticale e della motricità in seguito a compressione e novocainizzazione del seno carotideo e la possibilità di insorgenza di epilessia dopo denervazione seno-carotidea, di cui sono riportati casi in letteratura [276-b].

SISTEMA MUSCOLARE E MYASTHENIA GRAVIS - TEORIA MUSCOLARE

Numerosi Autori hanno studiato le alterazioni istologiche del muscolo miastenico, ed hanno prospettato una « teoria muscolare della Myasthenia gravis » (FRUGONI [38], KNOBLANCH ecc. [277]).

BUZZARD [25] per primo, mise in evidenza, nel muscolo miastenico, dei focolai fusiformi, della grandezza di 20-60 micron, disposti in senso parallelo alle fibre e costituiti in prevalenza da linfociti, plasmacellule e talora anche da rari granulociti e cellule epitelioidi: secondo l'A. essi sarebbero espressione di un'essudazione sierosa (linforragia) (fig. 16).

MEISTER [278] invece li considerò frutto di sofferenza muscolare, simile a quella che si rinviene in altre miopatie.

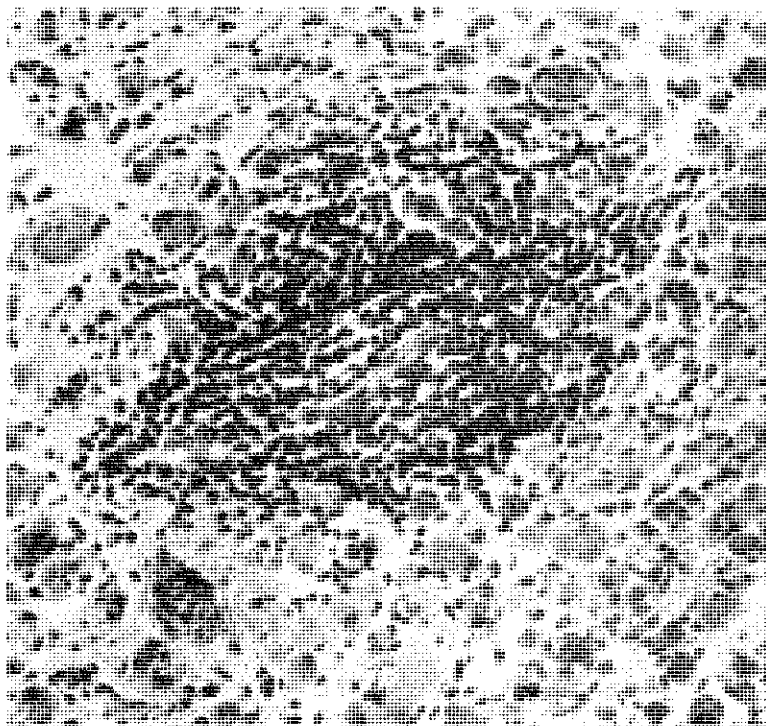


FIG. 16 — Biopsia di muscolo gastrocnemio di soggetto affetto da miastenia. È rilevabile la presenza di un tipico infiltrato parvicellulare (linforragia), oltre a fenomeni degenerativi delle fibre muscolari con dissociazione delle stesse. Colorazione ematossilina Van Gieson: \times 320).

Tra le altre interpretazioni ricordiamo ancora quella di FRUGONI [38], KNOBLANCH [277], MARLUNG et alii [278] secondo i quali si tratterebbe di veri focolai infiammatori (miosite); quella di HART [278] che chiama in causa più genericamente l'azione linfoeccitatrice timica, e, tra le più antiche, quella di WEIGERT [279] che parlò addirittura di metastasi di un tumore ubicato nel timo.

QUERIDO [280] ha avanzato l'ipotesi che la distrofia mu-

scolare nel miastenico sia la conseguenza di un disturbo vascolare generalizzato con proliferazione cronica perivasale (¹).

La RUSSEL [281] su la scorta dei rilievi emersi dal riscontro autoptico di casi di Myasthenia gravis, ha distinto i seguenti tipi di alterazioni muscolari:

a) *I tipo*: rigonfiamento torbido della fibra muscolare che perde la striatura ed assume un aspetto fibrinoide e si colora intensamente in rosso con l'ematossilina acida (figg. 17, 18).

La necrosi acuta coagulativa della fibra può portare alla frammentazione della stessa.

Sono presenti sotto il sarcolemma numerosi fagociti.

Intorno alle fibre si nota un essudato composto di fagociti (macrofagi), linfociti, plasmacellule, polinucleati e qualche rarissima cellula gigante;

b) *II tipo*: la fibra muscolare presenta note di atrofia: si ha aumento dei nuclei sotto il sarcolemma con tendenza allo spostamento al centro della cellula che appare quasi completamente ricoperta da linfociti e monociti (linforragia classica) (fig. 19).

c) *III tipo*: la fibra appare rigonfia, ma non presenta alterazioni della normale struttura né infiltrazione cellulare.

I dati riportati dalla RUSSEL sono stati confermati nel corso di numerose autopsie di miastenici, da molti Autori (ROWLAND, RINGERTS, STORTBECKER, OSSERMAN). Si è anche rilevato che queste alterazioni dapprima ritenute peculiari della sola muscolatura striata, sono riscontrabili con notevole frequenza, in associazione alla linforragia, anche a carico della muscolatura del cuore. Questo organo infatti può risultare talora anche gravemente colpito da processi degenerativi, fino alla necrosi

(¹) La frequente localizzazione perivasale delle linforragie è oggi peraltro attribuita a processi su base immunologica ritenuti operanti nella miastenia: essa infatti costituisce un reperto tipico della malattia autoimmune sperimentale.

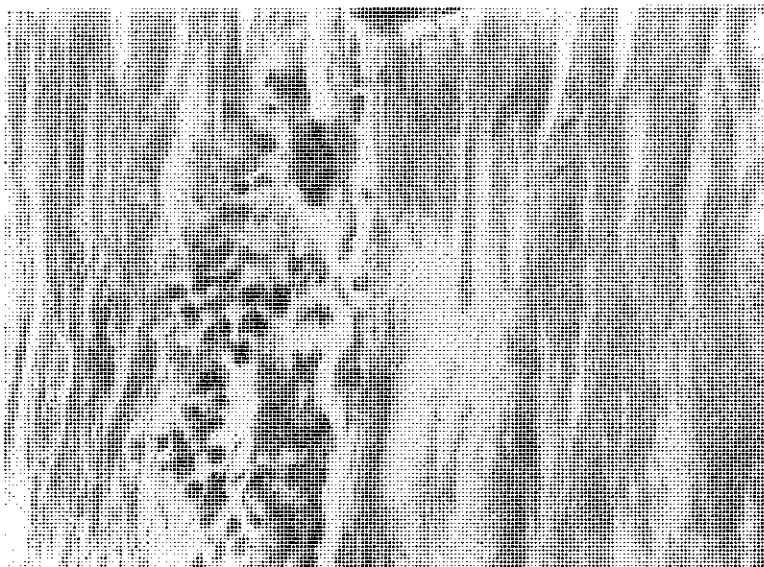


FIG. 17 — Muscolo (osservazione n. 10): infiltrato parvicellulare dell'interstizio con gravi fenomeni regressivi delle fibre muscolari striate. (Colorazione ematossilina-eosina: $\times 456$).



FIG. 18 — Muscolo (osservazione n. 9): infiltrato granulocitario perivascolare. (Colorazione ematossilina-eosina: $\times 115$).

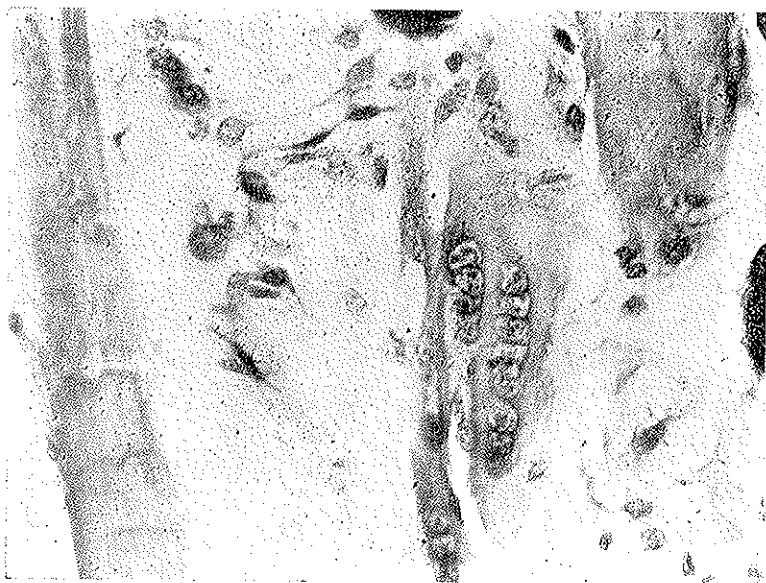


FIG. 19 — Muscolo (osservazione n. 10): gravi fenomeni di atrofia delle fibre muscolari con pseudoiperplasia dei nuclei del sarcolemma. (Colorazione ematossilina-eosina: $\times 456$).

in forma di miocarditi diffuse o focali, eccezionalmente anche a carattere granulomatoso, specie in casi associati a timoma.

Va notato però che tali alterazioni non sono costanti e neppure del tutto specifiche; esse infatti possono riscontrarsi anche nell'ipertiroidismo, nel morbo di ADDISON, nell'artrite reumatoide, ecc.

Recentemente COERS e DESMEDT [284-285] non hanno potuto confermare il suddescritto quadro anatomico-patologico nel muscolo del miastenico. Significative alterazioni hanno invece messo in evidenza questi stessi AA., a carico delle placche motrici, e le hanno distinte in due tipi:

Nel I tipo (che gli AA. riferiscono a « displasia » della placca), la placca stessa ha un aspetto allungato ed il suo assone

appare privo di ramificazioni laterali. L'apparato subneurale, in luogo della tipica struttura lamellare, presenta un aspetto nastriforme derivante dalla fusione delle lamelle — in forma di gronda quasi continua — che assume intimi rapporti con l'assone per un tratto più esteso che di norma. Tale reperto era presente in 4 dei 6 casi esaminati dagli AA.

In altri 3 casi, l'alterazione di placca, che gli AA. definiscono di « tipo distrofico », era caratterizzata dalla sua abnorme estensione in superficie e dalla presenza di abbondanti arborizzazioni.

Questo quadro sarebbe meno tipico e si ritroverebbe in altre miopatie (miositi, miodistrofie, ecc.) dalle quali tuttavia la alterazione miastenica è differenziabile attraverso lo studio del rapporto di innervazione terminale assoluto e funzionale. Gli AA. infatti hanno notato che, mentre nelle amiotrofie di origine neurale si ha un aumento di entrambi i rapporti di innervazione (che manca sempre nelle miopatie primitive) nella Myasthenia gravis il rapporto assoluto risulta molto aumentato, restando normale il rapporto funzionale (¹).

GIORDANO ed HAIMOND, [286] su la base di uno studio comparativo tra le alterazioni muscolari presenti nella Myasthenia gravis e quelle della dermatomiosite e della sclerodermia, hanno persino avanzato l'ipotesi che la Myasthenia gravis debba inquadrarsi tra le malattie del collagene.

I recenti studi condotti con le nuove tecniche di microscopia elettronica hanno permesso di ottenere interessanti ragguagli sulle più fini alterazioni strutturali della placca motrice del miastenico.

ZACKS e coll. [291] hanno potuto evidenziare nei miastenici

(¹) Il rapporto di innervazione terminale assoluto è dato dal numero medio di arborizzazioni terminali dell'assone. Il rapporto di innervazione terminale funzionale corrisponde al numero medio di fibre muscolari innervate da un solo assone. Nelle amiotrofie di origine nervosa, entrambi i rapporti risultano aumentati; nelle miopatie primitive, i suddetti rapporti sono normali.

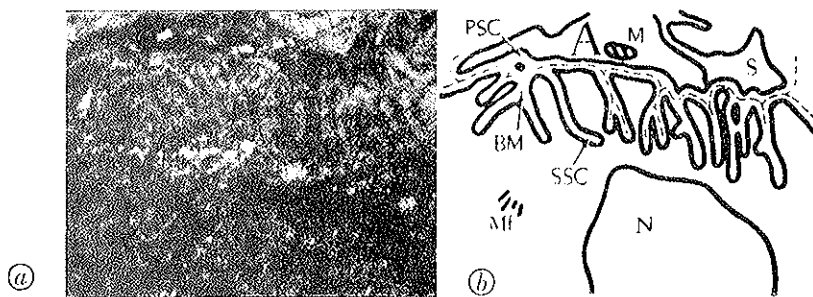


FIG. 20 — (a) Microfotografia al microscopio elettronico di una placca di un soggetto non miastenico. Sono illustrati i 3 componenti maggiori della sinapsi, cioè la cellula di Schwann, il filamento assonico e l'apparato post-sinaptico. Nota la membrana basale stratificata dentro le fessure secondarie ($\times 16.300$). - (b) Diagramma della placca non miastenica che dimostra i maggiori componenti e la membrana basale (linea tratteggiata) entro le fessure secondarie.

(Da ZACKS S.J., BAUER, W.C. BLUMBERG, I.M. - *Nature* 90, 280, 1961 per cortesia degli AA. e dell'editore).

anomalie della giunzione neuro-muscolare tanto a carico della regione pre-sinaptica che di quella post-sinaptica.

Tali alterazioni consistevano in aree focali di ridotta densità elettronica (apparenza tarlata) del sarcolemma, entro la fessura sinaptica secondaria, e talora in estesa disorganizzazione strutturale della placca che presentava filamenti assonici ristretti, ridotto numero delle fessure sinaptiche secondarie, slargamento delle stesse ed infine ridotto numero di mitocondri nell'area della suola della placca motrice (figg. 20, 21, 22).

BICKERSTAFF [290] e coll. hanno, d'altra parte, descritto severe alterazioni che essi classificano in due tipi: a) displastiche e b) infiammatorie o distrofiche.

Queste tuttavia, per la loro entità e per la loro irreversibilità non possono ritenersi compatibili con la caratteristica regressione che, spesso, presentano i disordini miastenici.

Gli aspetti istologici riscontrabili nelle placche motrici degli affetti da Myasthenia gravis suggeriscono (ZACKS e coll) [292] il verificarsi a questo livello, in seguito ed in concomitanza di

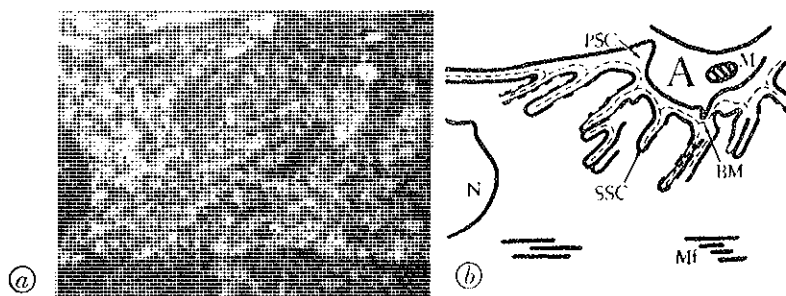


FIG. 21 — (a) Microfotografia al microscopio elettronico di placca miastenica che dimostra disorganizzazione delle fessure sinaptiche ed aree focali di ispessimento e di rottura dei sarcolemmi entro le fessure sinaptiche secondarie (marcati con frecce) ($\times 16.000$). - (b) Diagramma della placca miastenica disegnato dalla fig. precedente.

(Da ZACKS S.J., BAUER, W.C. BLUMBERG, I.M. - *Nature* 90, 260, 1961 per cortesia degli AA. e dell'editore.)

alterazioni degenerative più o meno gravi, anche di processi rigenerativi. La proliferazione delle fibre subintimali, l'allungamento delle aree delle placche motrici, le anomale espansioni terminali, rilevate da vari A.A. [283 - 284 - 285 - 287] con la colorazione vitale, come pure il riscontro di cosiddette placche « immature » [288], sarebbero appunto l'espressione di questi processi riparativi.

È certamente prematuro cercare di correlare questi quadri morfologici con le anomalie funzionali tipiche della Myasthenia gravis. Appare tuttavia chiaro, come fanno recentissimamente rilevare ZACKS e coll. [292], che le alterazioni riscontrate con il microscopio elettronico a livello della superficie della membrana muscolare (aspetto degranulativo tipico delle lesioni più lievi) può avere per effetto di ridurre l'area efficiente, della membrana post-sinaptica, per lo stimolo acetilcolinico e produrre quindi lo stesso effetto di una ridotta liberazione di acetilcolina, quale risulta appunto agli esami elettrofisiologici, nei pazienti miastenici. Le modificazioni della membrana basale entro le fessure

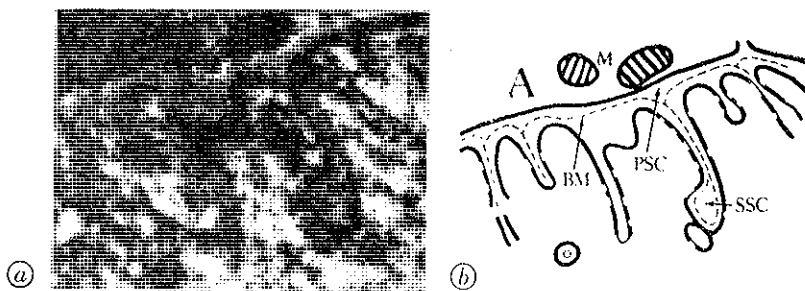


FIG. 22 — (a) Microfotografia al microscopio elettronico di placca miastenica che dimostra rigonfiamento e la fusione delle fessure sinaptiche secondarie, aspetto del sarcolemma nelle fessure sinaptiche secondarie come se fosse mangiato dalle tarme e perdita della stratificazione della membrana basale nelle fessure sinaptiche secondarie ($\times 24.000$). - (b) Diagramma della placca miastenica disegnato dalla fig. precedente. - A: filamento assonico; BM: membrana basale; M: mitocondri; N: nucleo; PSC: fessura sinaptica primaria; S: cellula di Schwann; SSC: fessura sinaptica secondaria.

(Da ZACKS S.L., BAUER, W.C. BLUMBERG, L.M. - *Nature* 90, 280, 1961 per cortesia degli AA. e dell' editore'.

sinaptiche, ove è localizzata l'acetilcolinesterasi e la mancanza dei mitocondri nella suola della placca sarebbero invece la espressione di lesioni più gravi, suscettibili di portare alla completa distruzione della placca stessa. Dati più interessanti sulla natura di questi processi regressivi potranno ottenersi dallo studio della placca con anticorpi fluorescenti, oggi ampiamente praticato su frammenti biotici muscolari, in rapporto soprattutto alla possibile genesi autoimmune delle alterazioni anzidette.

Ricordiamo in proposito che con questa tecnica è stata già documentata l'esistenza nel siero dei miastenici, di una particolare gamma₂-globulina a funzione autoanticorpale che è in grado di legarsi alla fibra muscolare nella regione della banda A (risparmiando la zona H) con fissazione del complemento. Per il significato da attribuire, al momento attuale, a tali rilievi, rimandiamo a quanto sarà detto più avanti.

FATTORI UMORALI E MYASTHENIA GRAVIS

Alterazioni elettrolitiche

Nella parte dedicata alla fisiologia del giunto neuro-muscolare, abbiamo avuto modo di accennare alla parte che compete agli elettroliti nel gioco dei sistemi enzimatici che provvedono alla sintesi, alla scissione ed alla risintesi dell'acetilcolina.

Vogliamo richiamare ora più specificamente l'attenzione sulla influenza degli errori della economia elettrolitica nella genesi della Miasthenia gravis.

Queste considerazioni appaiono tanto più valide, quando si pensi a quei disordini muscolari che riconoscono il loro preminente motivo patogenetico in squilibri ionici e soprattutto in critici cangiamenti della concentrazione di potassio (paralisi periodica).

A parte il ruolo che a questo ione compete in alcune fasi del metabolismo glicidico a livello muscolare, sta di fatto che il potassio esplica molteplici azioni sulla giunzione neuro-muscolare. Esso infatti da una parte facilita la secrezione di acetilcolina, dall'altra potenzia l'attività di questo mediatore, ad un tempo opponendosi all'azione dell'acetilcolinesterasi ed aumentando la permeabilità di membrana all'acetilcolina. A livello della placca inoltre il potassio rende possibile la resintesi della acetilcolina ad opera della colino-acetilasi (NACHMANSON). Ben si comprende quindi come il potassio possa esplicare attività anticuraria, ed essere talora utilmente impiegato nella terapia della Myasthenia gravis.

Questi dati non sono tuttavia sufficienti ad assegnare al comportamento del potassio un definito ruolo patogenetico in questa malattia. Del resto se nel miastenico è stata talora riscontrata (ADAMS e all. [293], LAURENT e coll. [294], MAZZONI [244]), ipopotassiemia, tale dato non è stato confermato da tutti gli

AA. Inoltre non esiste nella Myasthenia gravis alcun rapporto tra gravità della sintomatologia ed i livelli del potassio, al contrario di quanto si verifica nella paralisi periodica.

Va sottolineato tuttavia il particolare comportamento del miastenico di fronte al carico di potassio: in esso infatti la eliminazione urinaria del potassio si compie in tempo superiore alla norma ed i livelli plasmatici permangono più a lungo elevati (CARDINALI e LEVI, [295]).

Tali alterazioni tenderebbero a regolarizzarsi dopo timectomia (MAZZONI [244]).

Ciò fa sospettare che il timo possa intervenire in qualche modo nella genesi degli errori del metabolismo potassico nel miastenico.

Secondo le ricerche di ZACKS e COHEN [127], il timo stesso sarebbe nei miastenici, particolarmente ricco di potassio.

Anche questo dato rende poco verosimile il concetto di una alterazione primitiva del ricambio potassico e fa ritenere che si tratti di una alterazione secondaria o comunque concomitante ad altri squilibri neuro-endocrini (¹).

Molto minore importanza deve attribuirsi, nella genesi della Myasthenia gravis, alle alterazioni degli altri ioni, sia perchè queste sono incostanti e poco evidenti nel miastenico, sia perchè la interferenza di questi ioni nella dinamica del giunto neuromuscolare è trascurabile.

Ci pare sufficiente ricordare la diversa parte svolta dal Mg e dal Ca nella liberazione di acetilcolina a livello presinaptico.

Il Mg ha in tal senso un'azione negativa diretta e specifica cui si oppone il Ca.

Gli ioni bivalenti in generale, ed il Ca in particolare, avreb-

(¹) Vogliamo in proposito ricordare che nuova importanza è stata di recente attribuita al potassio nell'interpretazione dei benefici effetti segnalati nei miastenici con gli spironolattoni, farmaci antialdosteronici di cui è ben nota l'influenza sull'economia del potassio. Tuttavia ancora non è stato chiarito del tutto il meccanismo d'azione di queste sostanze a livello di placca.

bero poi tutti una sia pur modesta azione antiacetilcolinesterasica (la loro carenza ridurrebbe l'acetilcolina); ed il Ca in vitro esplica un evidente effetto anticurarico sul preparato neuro-muscolare di rana [297].

Peraltro, più che alle variazioni dei singoli ioni, si è dato peso, nel miastenico, alle alterazioni del rapporto Ca/K, il quale sarebbe talora aumentato (LEVI). Tale reperto tuttavia, come del resto le turbe dei singoli elettroliti, è lungi dall'essere costante e non può pertanto rivestire il ruolo di disordine primitivo nella patogenesi di questa malattia. Per quanto poi riguarda il sodio, che ha azione opposta al Ca nella funzione di placca, non si sono riscontrate nel miastenico variazioni significative della sua economia.

Alterazioni enzimatiche e metaboliche

Particolare attenzione è stata rivolta allo studio delle alterazioni qualitative e quantitative delle colinesterasi nei miastenici, sia in seno alla placca che nei liquidi organici, data la notevole importanza di questi enzimi nel determinismo dei blocchi muscolari.

Le ricerche compiute da vari AA., con metodi biologici, chimici ed istochimici, non hanno fino ad ora sortito risultati univoci. Per quanto riguarda i livelli plasmatici della colinesterasi, questi, secondo alcuni AA. sarebbero aumentati, secondo altri diminuiti (STEDMAN [298]) e per altri infine non si scosterebbero dai valori normali (WILSON e coll., TRABUCCHI [299]). Si sono anche saggiati nel sangue i rapporti tra l'acetilcolinesterasi vera (eritrocitaria) ed altre colinesterasi. Secondo i rilievi compiuti in singoli casi (DE FALCO e BALBI [300]; MORELLI e SALVI [301]), nel miastenico sarebbe aumentata soprattutto, o esclusivamente, l'acetilcolinesterasi vera, mentre sarebbe del

tutto trascurabile l'aumento della acetilcolinesterasi sierica (o pseudoacetilcolinesterasi) [302].

Anche se il significato fisiopatologico delle colinesterasi è ancora discusso, merita di essere segnalato il valore che, secondo recenti ricerche, compete alle modificazioni del tasso di colinesterasi nel liquor per differenziare la Myasthenia gravis da altre malattie del sistema nervoso. Soltanto nella Myasthenia gravis infatti (BERNSHON [303], si avrebbe un aumento del tasso liquorale di acetilcolinesterasi vera; nelle altre malattie invece aumenterebbe soprattutto la pseudoacetilcolinesterasi.

Merita anche di essere ricordato il possibile valore di alcune sostanze depolarizzanti ad azione antiacetilcolinica o curarosi-mili, che sono state rinvenute nel miastenico. TORDA e WOLFF [304] dimostrarono che il cervello di rana incubato con siero e liquor di miastenici, produce meno acetilcolina che non in presenza di siero e liquor di soggetti normali (probabile presenza di sostanze inibenti). Un effetto negativo sulla efficienza muscolare è stato anche riscontrato nel soggetto normale dopo iniezione di siero di miastenici (SCHWARZ [305]).

Anche WILSON e STONER (1944) [37] notarono che il siero del miastenico o il suo estratto alcolico deprime le contrazioni del preparato neuro-muscolare. Tali risultati non sono stati tuttavia confermati da analoghe ricerche di STOECK e MORPERTH [306].

I più recenti lavori di OSSERMAN e coll. [308] sembrano inoltre toglier molto valore a queste indagini.

Per quanto riguarda il comportamento di altri enzimi e fattori che hanno importanza nella contrazione muscolare, ricordiamo in particolare che non si sono segnalate alterazioni del tasso sierico dell'aldolasi e dell'ATP.

Quanto al ricambio creatinico, va notato che nei miastenici può aversi aumentata escrezione urinaria di creatina, ma in genere la creatinuria è normale. E del resto, anche quando essa sia elevata, come nelle fasi avanzate della malattia, non rag-

giunge mai valori propri di altre miopatie (V. miopatia tireotossica).

Ancor meno significative sono le alterazioni della creatinina urinaria anche se questa segna spesso una modica riduzione.

Nonostante questi dati si ritiene che nella Myasthenia gravis la creatina sia utilizzata in maniera imperfetta per un disordine dei processi di fosforilazione. È significativo in proposito il rilievo recente di AA. russi [78] che il siero del soggetto miastenico esplicherebbe azione negativa sui processi di fosforilazione ossidativa che tanta importanza hanno nel trasferimento dei radicali fosforici alla creatina. Tale azione non compete invece al siero del miastenico in fase di remissione o trattato con farmaci antiacetilcolinesterasici. Inoltre nei miastenici secondo nostre ricerche (MALIZIA, PREZIOSI, DI LORENZO) [79] i valori ematici ed urinari di creatina e creatinina tendono piuttosto ad elevarsi in seguito a trattamento protratto con anabolizzanti (4-nortestosterone), mentre non si osservano significative oscillazioni dalla norma nella concentrazione serica di ATP e di Aldolasi.

Questo comportamento diverso da quanto si osserva in altre miopatie (miopatia primitiva, miopatia tireotossica, ecc.) è verosimilmente espressione di una ridotta attitudine del muscolo miastenico ad utilizzare la creatina, la cui sintesi è esaltata dalla azione anabolizzante ormonale, ed indica forse un difetto dei processi di fosforilazione, che portano alla formazione di fosfocreatina.

È stato anche studiato nel miastenico il bilancio vitaminico [309]. Nostre ricerche hanno messo in luce che, pur con facili oscillazioni, i tassi ematici di vitamina A (carotene) e di vitamina E, sono sempre contenuti nei limiti della norma.

Un comportamento particolare avrebbe, nel miastenico, la vitamina B₁. Ricerche di AA. giapponesi avrebbero dimostrato l'aumento della eliminazione urinaria ed il ridursi della concentrazione ematica di questa vitamina, con una deficiente conversione in forma attiva (fosforilata) [310].

Mancano dati precisi sul comportamento di alcune sostanze ad azione attivante sull'acetilcolinesterasi (vitamina C, glutazione, altri aminoacidi, ecc.) o ad azione antagonista (vitamina K, ecc.) [311].

TORDA e WOLFF hanno studiato in vitro l'influenza delle singole vitamine sulla sintesi dell'acetilcolina. Secondo questi AA., le vitamine A, K e D agirebbero in senso negativo, invece i fattori del complesso B (riboflavina, acido nicotinico, nicotinamide, pantotenato di Ca, acido paraminobenzoico, piridosina) e la vitamina C (specie quando si impieghino le alte dosi) esplicherebbero influenza positiva. Particolarmente evidente è risultato l'effetto della vitamina E, tanto a piccole che a grandi dosi [309].

Alterazioni di ordine immunologico - Teoria autoimmunologica

Un altro ordine di ricerche che merita di essere segnalato è quello inerente allo studio di eventuali fattori umorali del tipo auto ed etero-anticorpale.

In proposito già alcuni elementi indiretti, quali la diminuzione del potere complementare del siero [312 - 313], specie di alcune frazioni (C^2 e C^4), in casi di Myasthenia gravis stabilizzata e le oscillazioni dello stesso nelle diverse fasi della malattia, erano stati raccolti da alcuni anni in favore dell'esistenza di fenomeni immunitari operanti nella Myasthenia gravis. Oggi si hanno molte prove in tal senso, anche se ancora non è possibile giudicare del loro effettivo valore causale nei confronti della malattia.

I lavori in questo campo mediante tecnica diretta con anticorpi fluorescenti (STRAUSS, SEEGAL, OSSERMAN) [140 - 141 - 314] hanno infatti portato all'individuazione nel siero di pazienti miastenici (35% dei casi) di una particolare globulina che si lega alla proteina contrattile sulla banda A del muscolo

scheletrico con successiva fissazione del complemento. Globuline non marcate di miastenico bloccano invece competitivamente l'aderenza delle globuline stesse marcate con fluorescina alle strie delle fibre muscolari. A mezzo di una tecnica indiretta con anticorpi fluorescenti WHITE e MARSHALL [142] hanno inoltre dimostrato la presenza di un fattore antinucleare in una significativa percentuale di miastenici (64%).

Anche FELTKAMP e coll. [316] hanno confermato con questa tecnica indiretta l'esistenza sia di fattori antinucleari, sia di anticorpi fissantisi al muscolo (tecnica del diaframma di ratto incubato con siero di miastenici e poi trattato con siero fluorescente antiumano di cavallo).

Nonostante così promettenti risultati sperimentali non si è ancora riusciti tuttavia ad isolare e caratterizzare gli antigeni interessati in questi processi immunitari. E questo rappresenta oggi il principale punto negativo per i sostenitori della patogenesi autoimmune della Myasthenia gravis. Al momento attuale, come osserva giustamente STRAUSS [317], non vi sono pertanto elementi diretti sufficienti per ritenere con sicurezza la Myasthenia gravis una malattia autoimmune, sostenuta cioè da una etiologia e patogenesi autoimmuni. Si può peraltro con fondatezza asserire che essa è senza dubbio associata a fenomeni autoimmuni.

CONSIDERAZIONI CONCLUSIVE SULLA EZIOPATOGENESI

I motivi patogenetici della myasthenia gravis non ci sono dunque ancora noti nella loro interezza anche se risulta ormai abbastanza chiarita la natura del disordine di placca e si sono acquisite interessanti nozioni sul possibile vario concorrere e interferire dei numerosi fattori patogenetici che abbiamo considerato nei precedenti capitoli.

Ci sembra utile a questo punto esporre alcune considerazioni conclusive.

Anzitutto se esaminiamo attentamente quanto è stato già detto a proposito del sistema nervoso vegetativo e dell'apparato endocrino risulta evidente l'esistenza nei soggetti miastenici di una condizione di particolare labilità funzionale dei centri neuro-vegetativi ipotalamo-diencefalici, che ci pare meritevole di considerazione per una più corretta interpretazione patogenetica dell'intero quadro clinico della malattia.

Si è visto come disordini neuro-vegetativi ed alterazioni anatomiche o solo funzionali del timo, della tiroide, del surrene e di altre ghiandole endocrine possono riscontrarsi, sia pur con frequenza nettamente diversa, in questi pazienti.

Le strette relazioni di queste ghiandole con l'ipofisi, l'ipotalamo ed i centri e le vie del sistema neuro-vegetativo (vie della sostanza reticolare, vie simpatiche, senocarotideo, ecc.) come pure l'importante ruolo funzionale da esse espletato nel mantenimento dell'omeostasi corporea in ogni condizione di stress, spiegano il loro possibile intervento nel turbato equilibrio neuro-umorale del miastenico.

Ciò vale non solo per il surrene, ma anche per la tiroide, (della quale sono noti gli stretti rapporti con i centri ipotalamici e la fondamentale azione regolatrice sull'economia metabolica (CASSANO)), ed in minor misura per gli altri distretti endocrini, compreso il timo.

L'impegno del sistema endocrino nel miastenico risulta però spesso, oltre che clinicamente incostante, anche molto sfumato e comunque sempre capriccioso nella sua estrinsecazione, e, per questi caratteri, tradisce piuttosto l'esistenza di un disordine di base, interessante i centri ipotalamici superiori preposti al coordinamento, in perfetto sinergismo, delle funzioni neuro-vegetativa ed endocrina. Ora il mutato atteggiamento funzionale delle ghiandole suddette e del sistema neurovegetativo si traduce fatalmente in alterazioni della reattività tissulare che possono senza dubbio favorire in misura notevole il concretiz-

zarsi del disordine miastenico. D'altra parte la discrinia può ripercuotersi sugli stessi centri del sistema diencefalo-ipofisario favorendo così l'instaurarsi di un circolo vizioso.

Sulla base di queste considerazioni si può comprendere come un primitivo disordine diencefalico, sempre in vario grado operante in questi pazienti ⁽¹⁾, possa talvolta esprimersi nel tipico quadro miastenico senza il determinante concorso dei momenti endocrini o di altri fattori (sostanze tossiche, squilibri metabolici ecc.), mentre altre volte nell'ambito del complesso disordine neuro-vegetativo può aversi l'impegno contemporaneo o successivo di una o più ghiandole endocrine, con conseguenti più estese manifestazioni cliniche.

Non può peraltro escludersi che la stessa sofferenza diencefalo-ipofisaria possa talora essere secondaria alla endocrinopatia. A proposito è significativo il comportamento della tiroide, i cui disordini funzionali possono precedere il manifestarsi della Myasthenia gravis. In questi casi la insorgenza della Myasthenia gravis può trovare una duplice interpretazione. Si può considerare la tireopatia come la prima espressione di sofferenze diencefalo-ipofisarie che in un prosieguo di tempo si esprimeranno anche nella sindrome miastenica classica, o, al contrario, si può ritenere la tireopatia causa prima della malattia.

Nell'un caso e nell'altro infine, può invocarsi l'eventuale partecipazione — o mediazione — timica, che, per altro può non risultare sempre necessaria o comunque almeno clinicamente evidente ⁽²⁾.

Per spiegare la comparsa di una Myasthenia gravis tipica in corso di tireopatia, riteniamo però che in generale non si possa prescindere dalle alterazioni funzionali del sistema diencefalo-

⁽¹⁾ Frequente è il riscontro isolato di sintomi diencefalici nei miastenici: il solo esoftalmo si osserva (Gron) in oltre il 2% dei casi (vedi la nostra oss. n. 6).

⁽²⁾ L'associazione clinica tra malattia timica e miastenia si verificherebbe solo nel 50% dei casi.

ipofisario, le quali generalmente preesistono — anche se latenti — alla malattia, ma si manifestano in tutta la loro evidenza in occasione della tireopatia, e qualche volta ne sono potenziate.

Per quanto si attiene al corticosurrene, sono rari i casi consegnati alla letteratura nei quali un disordine funzionale ben definito di questa ghiandola poteva essere considerato alla base della sindrome miastenica.

Nei casi di *Myasthenia gravis* con evidenti errori della dinamica cortico-surrenalica, pertanto si deve sempre prendere in considerazione la possibilità che anche questi debbano inquadrarsi nell'ambito di più complessi disordini del sistema centrale regolatore ipotalamo-ipofisario [233].

Per quanto concerne il timo, che così spesso è compromesso nella *Myasthenia gravis*, oltre ai rapporti che esso contrae con l'asse diencefalo-ipofisario e con le altre ghiandole endocrine, esistono oggi ben fondati motivi perchè gli venga attribuito un ruolo patogenetico di primo piano in questa malattia. Questo organo infatti può intervenire nella genesi del disordine miastenico sia con una alterata economia dei principi attivi sulla placca motrice in esso normalmente contenuti, sia con la produzione di sostanze abnormi (sostanze curaro-simili) ovvero di autoanticorpi ad azione elettiva sulla placca stessa. Abbiamo visto infatti che nel timo normale si rinvencono tanto sostanze bloccanti che sostanze favorenti la conduzione sinaptica; e d'altra parte è stata pure segnalata la presenza nel timo dei miastenici di sostanze bloccanti abnormi. Per quanto infine riguarda la possibile produzione di autoanticorpi, abbiamo avuto modo di vedere che una conferma in tal senso ci è venuta dalle recenti acquisizioni sul ruolo fondamentale svolto dal timo nei processi immunitari, per cui quest'organo potrebbe costituire il fulcro della elaborazione di anticorpi antimuscolo ormai chiaramente documentati nei miastenici.

Per tutti questi motivi dunque il timo può rappresentare il punto di incontro tra il sistema neuro-vegetativo e le ghiandole

endocrine più direttamente interessate (tiroide, surrene) ed inoltre tra le ipotetiche sostanze antiplacca (depolarizzanti, anticorpali ecc.) ed i loro antagonisti. Questa vasta possibilità di interferenze patogenetiche può senza dubbio render ragione del frequente riscontro di alterazioni timiche (protopatiche o deuteropatiche) nella Myasthenia gravis.

Dei molti altri fattori patogenetici da noi esaminati scarsa importanza, come si è visto, sembra competere a disordini primitivi del ricambio elettrolitico, anche se non si deve escludere un loro intervento secondario nel disordine miastenico, dal momento che alcuni di questi elementi oligodinamici (potassio ed altri ioni che interferiscono sui fenomeni di placca) sono i necessari mediatori per il normale espletarsi di tutti gli effetti neuro-vegetativi ed ormonali. Anche per il ruolo causale di eventuali fattori tossici è stata ormai soprattutto valorizzata la importanza del timo.

Delineato così il possibile complesso interferire di fattori neuro-endocrini, tossici e dismetabolici ed il meccanismo del loro intervento nella patogenesi della malattia in stretta relazione funzionale con i centri e le vie di proiezione periferica del sistema neuro-vegetativo (nuclei ipotalamici, vie della sostanza reticolare, seno-carotideo ecc.) riaffiora nuovamente il problema etiologico della Myasthenia gravis.

Anche se a questo riguardo non possiamo ancora dare una risposta definitiva, non dobbiamo peraltro ricadere nel negativismo etio-patogenetico e considerare la Myasthenia gravis una sindrome a patogenesi molteplice, ovvero una malattia essenziale completamente oscura nel suo divenire, o addirittura giungere a negare che si tratti di una malattia.

Gli elementi da noi raccolti permettono di configurare in un quadro chiaro e ben definito il complesso dei fenomeni prototipici della Myasthenia gravis, e quelli che possono associarsi e complicare il nucleo sintomatologico fondamentale. Ci sembra quindi di poter concludere con sufficiente certezza che la Myasthenia gravis deve considerarsi una malattia nosograficamente

ben definita, che ha nella patologia della placca neuro-muscolare l'estrinsecazione preminente e fondamentale con un tipico quadro clinico e anatomo-funzionale, che le recenti ricerche di microscopia elettronica vanno sempre meglio configurando sul piano anatomoistologico. Nella sua patogenesi riteniamo peraltro debba essere valorizzata l'importanza di un disordine funzionale del sistema regolatore ipotalamo-diencefalico (patia diencefalo-ipofisaria di cui ancora ci sfugge la intima natura) che in tanta parte contribuisce nel determinismo dei particolari atteggiamenti funzionali e del caratteristico quadro clinico miastenico, potendo altresì motivare l'impegno preminente di una o più ghandole endocrine.

Non risulta sufficientemente chiarito il valore dei fattori predisponenti credo-costituzionali e familiari; sicuramente rilevante è invece il ruolo giocato dagli stress di ogni natura (tossici, psichici, infettivi, traumatici ecc.) nel precipitare la malattia.

Il valore eziologico di fattori di ordine autoaggressivo ed il ruolo del timo come sorgente di tali autoanticorpi deve considerarsi ancora sub-iudice. In questo senso il campo è molto promettente ma ancora ampiamente aperto alla ricerca.

CASISTICA

Riteniamo opportuno a questo punto riferire e commentare brevemente 13 nostre osservazioni di Myasthenia gravis perchè l'insieme dei dati anamnestici e dei rilievi obiettivi e di laboratorio da esse emerso, si presta a darci un quadro panoramico della malattia con i suoi diversi aspetti clinici e con i particolari caratteri evolutivi.

CASO N. I

Pa. L., di anni 31, casalinga, coniugata con un figlio. Circa 5 anni fa la paziente incominciò ad avvertire tachicardia, anoressia, sudorazione, tremori, facile eccitabilità, ed a presentare un dimagrimento notevole ed aumento di volume della tiroide. Il metabolismo basale risultò pari a +44%. Lo studio della captazione tiroidea a mezzo dello J_{131} , diede valori elevati con tipico angolo di fuga (alla 6^a h=65%; alla 24^a h=47%). La terapia tiouracilica condusse dopo 2 mesi alla remissione della sintomatologia ed alla ripresa del peso corporeo. Tre mesi dopo la sospensione della terapia antitiroidea si manifestò una ptosi palpebrale sinistra che regredì spontaneamente nel giro di 5 mesi. Seguì un periodo di relativo benessere. Ma dopo un trauma psichico, nuovamente ricomparve la sintomatologia tiroidea; questa volta la paziente fu sottoposta a Roentgen-terapia sulla tiroide e ne riportò notevole beneficio.

Dopo un mese circa da tale terapia ricomparve la ptosi palpebrale, associata a diplopia serotina.

Al momento del ricovero nel nostro Istituto la paziente presentava ptosi della palpebra sinistra, netta limitazione dei movimenti di elevazione, adduzione, abbassamento del globo oculare sinistro e completa abolizione dell'abduzione. Lievemente ridotta era anche l'adduzione del globo oculare di destra. Questi difetti della muscolatura estrinseca oculare venivano quasi completamente corretti dalla somministrazione di prostigmina, mentre erano aggravati dal chinino.

La reazione di Jolly sull'orbicolare delle palpebre era nettamente positiva tanto a destra che a sinistra. Dei vari dati di laboratorio riteniamo degni di nota la discreta linfocitosi (46 linfociti %), di frequente riscontro in questa malattia, l'aumento della creatinina serica (mg 9,5%) ed urinaria (mg 188 nelle 24 h) ed il lieve aumento dell'attività aldolasica (22U/cc); questi ultimi reperti sono meno costanti nella miastenia ma nel nostro caso non sorprendono dal momento che il quadro clinico è stato aperto dalla tireopatia.

Modeste e non significative sono apparse le modificazioni del quadro elettrolitico. In particolare il tasso del potassio serico raggiungeva 18 mg %. I saggi di funzione tiroidea hanno dato valori nei limiti della norma. Le indagini radiologiche volte allo studio del timo (esame Radiografico del torace corredato da pneumomediastino e stratigrafia assiale trasversa) non hanno rivelato anomalie morfologiche a carico di questo organo.

La paziente si è giovata del trattamento con Mestinon alla dose giornaliera di 3 compresse (180 mg) che le consente tuttora un soddisfacente controllo della sintomatologia.

CASO N. 2

Pe. L., di anni 32, casalinga, nubile.

La malattia attuale si è manifestata 10 anni fa, in occasione di una bronchite acuta, con la comparsa di ptosi palpebrale, astenia serotina, facile esauribilità muscolare, disfonia e disfagia. La sintomatologia si è resa più manifesta negli anni successivi specialmente in concomitanza di altri episodi bronchitici febbrili, ai quali del resto la paziente andava incontro nei periodi invernali. Durante uno di tali episodi si sono accentuati i sintomi precedenti e si è avuto un grave obnubilamento del sensorio, con perdita delle urine ed incontinenza dell'alvo, per cui l'inferma è stata ricoverata nel nostro Istituto.

La netta positività della reazione di Jolly e del test della prostigmina consentì di far diagnosi di crisi miastenica in soggetto con broncopneumonite acuta. La terapia con antibiotici, forti dosi di prostigmina (4 fiale al dì) e mestinon (6 compresse al dì) portò ad una rapida risoluzione del quadro bronchitico e della crisi miastenica.

Per il trattamento successivo sono stati sufficienti dosi molto modeste di mestinon (2 cp. al dì) e di prostigmina (1 cp. al dì).

Dal punto di vista umorale facevano spicco la ipopotassiemia (15,19 mg%) e l'aumento della creatinuria (mg 162/24 ore) e della creatinemia (mg 8%). Normale la creatininuria (g 1/p.d.). L'attività

aldolasica (18 U./cc), il tasso di ATP (5 U./cc) e quello di tocoferoli (mg 1,90%) nel siero sono risultati nei limiti della norma. Il quadro ematico era caratterizzato da una intensa leucocitosi neutrofila, regredita col migliorare del quadro broncopneumonico.

Il dosaggio dei 17 chetosteroidi e degli 11 Ossisteroidi urinari ha dato valori normali (rispettivamente 11,7 mg e 1,5 mg/24 h.).

L'esame radiografico, completato da pneumomediastino e stratiografia assiale trasversa, non ha dimostrato alcun aumento di volume del timo.

CASO N. 3

M. E., di anni 28, casalinga, nubile.

Nell'anamnesi patologica remota, oltre ai comuni esantemi, sono riferiti numerosi episodi tonsillitici, ripetutisi fino all'età di 16 anni.

A 14 anni la paziente incominciò a presentare disfonia, disfagia con rigurgiti molesti, e ptosi palpebrale. Tali sintomi regredirono spontaneamente entro due mesi; seguì un periodo di remissione completa durato oltre 10 anni. Poi, senza alcun apparente motivo ricomparvero la disfonia e la disfagia congiunte a difficoltà nella respirazione, a profonda astenia dei muscoli del tronco, del collo e degli arti superiori. Tale sintomatologia era ormai stabile quando la paziente è stata indirizzata al nostro Istituto.

All'esame obiettivo si rilevava un netto scadimento delle condizioni generali, con ipotrofia ed ipotonia delle masse muscolari. A carico dei muscoli oculari era evidente la rapida esauribilità nei movimenti di apertura e chiusura delle palpebre con ptosi spontanea. Erano facilmente esauribili anche i muscoli del collo e degli arti superiori.

La reazione di Jolly è stata nettamente positiva sull'orbicolare delle palpebre, e si è avuta una pronta risposta anche al test prostigminico di Engbaeck.

Dal punto di vista ematologico era da segnalare una lieve linfocitosi ematica (40 linfociti %). Il tasso plasmatico degli elettroliti (K = 19,2 mg% e Na = 340,4 mg%) e quello della creatina e di creatinina nel sangue e nelle urine (mg 4,40% di creatina e mg 1,5% di creatinina nel siero; mg 1500/24 h di creatinina nelle urine), dell'ATP (8,5 U./cc) e dell'aldolasi (18,8 U./cc) non hanno mostrato variazioni significative rispetto alla norma. Anche il dosaggio dei 17 chetosteroidi, degli 11 ossisteroidi e delle gonadotropine urinarie ha fornito valori normali di escrezioni giornaliera (rispettivamente 10,5 mg, 0,55 mg e 25 U.T.).

L'esame radiografico diretto del torace è risultato negativo; con la stratigrafia assiale trasversa dopo pneumomediastino, si è riusciti a rilevare la presenza di un'immagine riferibile a persistenza del lobo timico destro.

La paziente ha tratto giovamento dalla terapia associata con mestinon (2 cp. al dì) e prostigmina (1 cp. al dì), che le consente anche a domicilio una discreta attività. Ha rifiutato invece di sottoporsi ad intervento di timectomia.

CASO N. 4

P. A., di anni 59, casalinga, coniugata.

Circa 5 anni fa, la paziente cominciò a presentare ptosi palpebrale destra, disfagia, disturbi della masticazione ed astenia serotina. A tali disturbi tuttavia la paziente non fece molto caso e pertanto non intraprese alcuna terapia.

Circa un mese fa per il ripresentarsi e l'accentuarsi della suddetta sintomatologia la paziente è venuta alla nostra osservazione. La reazione di Jolly eseguita sul quadricipite femorale ha fornito risposta positiva. La diagnosi clinica di miastenia gravis ha avuto anche la conferma della buona correzione della sintomatologia mediante somministrazione di prostigmina (4 f. al dì). Dagli esami di laboratorio praticati è risultata una lieve anemia ipocromica con linfocitosi (41%); normali le altre costanti ematochimiche e le funzioni ormoniche esplorate (17 ketosteroidi; 11 ossisteroidi, ecc.). Un esame radiografico del torace ha messo in evidenza una massa radioopaca, a limiti imprecisi, riferibile al timo; la paziente è stata quindi sottoposta a timectomia. All'intervento chirurgico è stata asportata una massa rotondeggiante, del volume di una albicocca, disposta sul pericardio sotto l'arco aortico. L'esame istologico successivamente praticato ha rivelato la natura neoplastica di tale massa (timoma). In seguito all'intervento sono scomparsi i sintomi a carico dei muscoli oculari e della deglutizione, ma persiste lieve astenia ed ipotonia dei muscoli scheletrici.

La paziente deve ora praticare saltuariamente una sola fiala di prostigmina al giorno (la sera) ed ha un ottimale controllo della sintomatologia.

CASO N. 5

P. G., di anni 38, impiegato, coniugato, ha un figlio di 7 anni. L'attuale malattia ha avuto inizio 4 anni fa, allorchè comparve

ptosi palpebrale destra, regredita nel corso di una settimana mediante terapia prostigminica.

Dopo un intervallo di 3 anni comparvero disturbi della masticazione, disfagia e disartria, più accentuati alla sera. La terapia prostigminica si è dimostrata efficace nel correggere questi sintomi. Tuttavia la dose giornaliera che inizialmente era di 45 mg al dì, è risultata ben presto insufficiente ed il paziente ha chiesto ricovero nel nostro Istituto.

Al momento del ricovero era presente marcata astenia a carico dei muscoli della masticazione e della deglutazione, con difficoltà nel linguaggio articolato. La prova dell'orbicolare ha messo in evidenza una ptosi palpebrale bilaterale non rilevabile a riposo; la reazione di Jolly è risultata positiva.

Le indagini radiologiche del torace non hanno fatto rilevare immagini riferibili al timo.

Presente nel sangue una modesta linfocitosi (41 linfociti %). Normali le altre caratteristiche ematochimiche ed il quadro urinario anche per quanto riguarda i dosaggi ormonali.

Il paziente viene annualmente trattato con mestinon (3 cp. al dì) con notevole beneficio.

CASO N. 6

B. C., di anni 40, casalinga, coniugata.

Ha sofferto di frequenti episodi tonsillitici, per cui è stata sottoposta a tonsillectomia a 36 anni.

Da 5 anni è comparso esoftalmo sinistro con chemosi congiuntivale e diplopia, seguito dopo un anno da ptosi della palpebra sinistra, più evidente la sera. A distanza di altri due anni è insorta astenia, dapprima agli arti superiori e poi a quelli inferiori, tale da rendere quasi impossibile la deambulazione.

Per l'accentuarsi dei disturbi la paziente è stata costretta alla immobilità pressochè completa, che ha facilitato il progressivo aumento del peso corporeo. L'insorgenza di improvvise crisi di adinamia, con cadute a terra ed incapacità a compiere qualsiasi movimento, ha spinto la paziente a ricorrere in qualche occasione all'uso della prostigmina, con buon profitto.

È degno di rilievo il fatto che la sintomatologia si presentava con maggior gravità nel periodo intermestruale; in questo stesso periodo meno efficace risultava l'uso dei farmaci antimiastenici.

Per il ripetersi di tali episodi la paziente ha chiesto infine ricovero nel nostro Istituto.

Al momento del ricovero, oltre all'esoftalmo sinistro si apprezzava diffusa ipotonìa e ipotrofia muscolare, con riduzione della forza e facile esauribilità specie a carico dei muscoli facciali e degli arti superiori.

La deambulazione era ancora possibile solo se la paziente teneva il tronco reclinato in avanti. Pressochè impossibile era il salire le scale.

La reazione di Jolly è risultata positiva dopo un minuto in corrispondenza dell'orbicolare delle palpebre e dei quadricipiti femorali. La prostigmina faceva prolungare la contrazione fino a 3'. L'esame radiologico del torace, corredato da stratigrafia assiale con pneumomediastino, non ha fatto rilevare immagini riferibili ad iperplasia timica.

Normali sono risultati i rilievi relativi agli elettroliti nel plasma nonchè quelli relativi all'escrezione urinaria di creatina, creatinina, 17 Ketosteroidi ed 11 ossisteroidi.

L'esame emocromocitometrico metteva in evidenza una marcata linfocitosi (44 linfociti %). Il metabolismo basale (+9%) e la Iodoprotidemia (γ 5%) erano nei limiti della norma. Anche l'esplorazione funzionale della tiroide a mezzo dello I_{131} non ha messo in evidenza segni di iperattività dell'organo.

Dopo gli opportuni accertamenti, è stata iniziata terapia con mestinon e prostigmina. Con questo trattamento non si sono avute crisi miasteniche e la paziente ha potuto continuare ambulatoriamente la terapia alla dose di 4 cp. al dì di entrambi i farmaci ripartiti nella giornata.

CASO N. 7

P. F., di anni 34, ingegnere, coniugato.

All'età di 14 anni, il paziente accusò ptosi palpebrale destra e stanchezza nel parlare a lungo. Successivamente comparvero modificazioni dell'espressione mimica e facile esauribilità dei muscoli faringo-laringei, con difficoltà alla masticazione ed alla deglutizione.

Un esame radiologico del torace mise in evidenza notevole ipertrofia timica. Un ciclo di terapia radiante fu seguita da un periodo di benessere durato circa 6 anni. Trascorso questo tempo peraltro ricomparve facile esauribilità muscolare, soprattutto a carico del collo e degli arti. La reazione di Jolly risultò nettamente positiva.

Fu iniziato un trattamento con prostigmina, che il paziente ha continuato fino ad oggi. Fu praticato un secondo ciclo di Roentgen-

terapia sul timo; ma questa volta non si registrarono significativi vantaggi. Da circa 5 anni ha iniziato anche la terapia con mestinon.

Si è deciso al ricovero per il peggiorare progressivo dell'astenia muscolare e la comparsa di crisi di tachicardia, e di dispnea a tipo asmatico.

I rilievi obiettivi più salienti sono costituiti da ptosi palpebrale, bilaterale ma più evidente a destra, da ipotonia dei muscoli degli arti superiori con diminuzione della forza e facile esauribilità dopo lavoro, ed inoltre da evidente ipotrofia del muscolo trapezio destro. Il linguaggio è lento, monotono, privo di vivacità e di inflessioni. Il movimento di digrignamento dei denti si compie in modo incompleto. Il solco naso-labiale sinistro è spianato. I riflessi osteo-tendinei sono normali mentre sono assenti quelli addominali.

A carico del torace sono da segnalare la scarsa espansibilità respiratoria, il diffuso indebolimento del fremito toraco-vocale e del murmure vescicolare, la ridotta mobilità delle basi polmonari.

La reazione di Jolly è risultata positiva dopo 2''.

A carico del quadro ematico è da rilevare una lieve linfocitosi (38 linfociti %).

Il dosaggio del K e del Na ha fornito valori normali (rispettivamente 17,5 mg% per il K, e 330 mg% per Na). Normale è risultato pure il tasso dei 17 chetosteroidi urinari (14 mg/24 h). L'esame radiografico del torace ha messo in evidenza una relaxatio diaframmatica sinistra, con atelettasia lamellare basale bilaterale e slargamento dell'ombra mediastinica in corrispondenza dell'arco aortico, da ipertrofia timica. Il reperto è stato confermato dall'indagine con stratigrafia assiale trasversa.

Il paziente durante la degenza ha presentato nuovamente le crisi di tachicardia e gli accessi asmatici che lo avevano afflitto a domicilio. Un trattamento sintomatico adeguato, e soprattutto la terapia antimastenica (prostigmina e mestinon), hanno avuto però sempre facilmente ragione di queste crisi. Il paziente ha rifiutato temporaneamente di sottoporsi a intervento di timectomia ed è stato pertanto inviato a domicilio ove si mantiene in relativo equilibrio con 8 cp. di prostigmina al dì.

CASO N. 8

G. R., di anni 30, fonditore.

Da due anni presenta disfagia, difficoltà ed esauribilità nella parola, mutamento nel tono della voce; a questi disturbi ha fatto seguito la comparsa di facile esauribilità ed astenia dapprima agli

arti superiori, poi agli arti inferiori ed infine ai muscoli del tronco e del collo con impossibilità a mantenere la stazione e la testa erette. Tale complesso sintomatico, a cui presto si aggiunse ptosi palpebrale sinistra e transitoria diplopia, orientò verso la diagnosi di Miastenia.

Il paziente fu trattato con prostigmina (4 cp. al giorno) ed ottenne una parziale regressione della sintomatologia. Ma dopo pochi mesi, nonostante la terapia, comparve diplopia persistente, ed il paziente venne alla nostra osservazione.

L'esame obiettivo mostrava esauribilità di tutti i movimenti oculari (che tuttavia erano ancora possibili), ptosi palpebrale più evidente a sinistra, ove era presente anche lieve deficit del retto laterale e dell'obliquo superiore.

Non erano invece evidenti alterazioni del tono e del trofismo della muscolatura scheletrica che manifestava però facile esauribilità alla contrazione volontaria. Infine i riflessi osteo-tendinei erano più vivaci che di norma.

Dei dati di laboratorio segnaliamo in primo luogo quelli relativi al quadro elettrolitico: Sodiemia 144 mEq (331,2 mg%), Cloremia 106 mEq (376,3 mg%), Potassiemia 4,2 mEq (16,8 mg%). Tutti questi reperti sono peraltro nei limiti della norma.

Anche il metabolismo basale (+5%) la Iodoprotidemia (4,98%), la captazione dello I_{131} e la Clearance renale dello I_{131} (48,45 cc/min.), hanno mostrato valori nei limiti della norma.

L'escrezione urinaria dei 17 chetosteroidi ha raggiunto valori medi giornalieri di 13,45 mg, mentre quella degli 11 ossisteroidi valori di 0,530 mg. L'escrezione delle gonadotropine ha dato valori inferiori alla norma (18 U.T.).

L'esame del liquor ha fatto rilevare una modesta positività delle reazioni di Nonne-Apelt e di Pandy; l'albuminorachia era pari a 0,10 mg%; la curva del benzoino coloidale 00000222000000.

L'esame radiografico del torace ha messo in evidenza una marcata ipertrofia timica.

Il paziente è stato trattato dapprima con prostigmina e cloruro di potassio. Si è poi praticato un ciclo di terapia corticotropinica, ma non ne sono derivati sensibili benefici sulla sintomatologia miastenica. Attualmente è stato raggiunto un discreto controllo della sintomatologia associando il mestinon (3 cp.) alla terapia prostigminica (8-10 cp. al giorno).

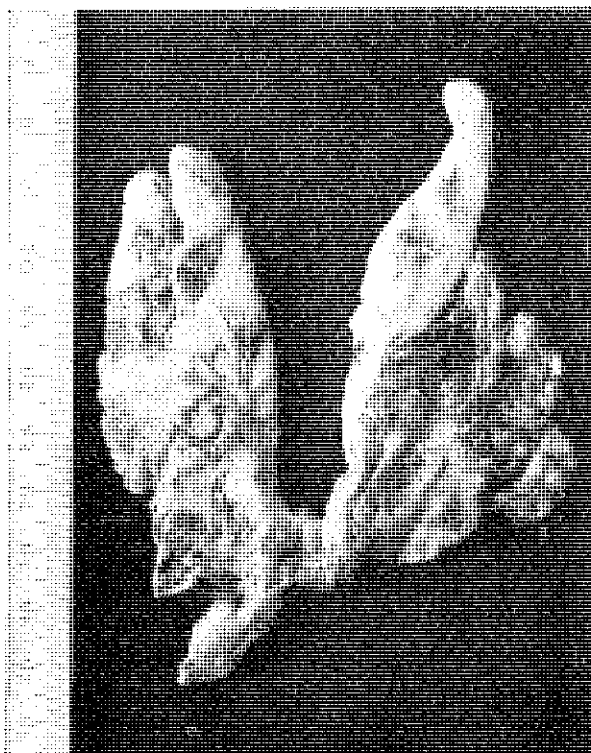


FIG. 23 — Osservazione n. 9: grosso timo asportato chirurgicamente. (Dovuto alla cortesia del prof. A. VENTURINI della Clinica Chirurgica della Università di Roma).

CASO N. 9

D. G., di anni 21, casalinga, nubile.

La malattia ha avuto inizio 3 anni fa, con notevole astenia dei muscoli palpebrali ed oro-faringei, che si accentuava progressivamente nel corso della giornata e rispondeva alla terapia con prostigmina. Tuttavia per la presenza di ipertrofia timica, documentata radiologicamente, la paziente praticò un ciclo di irradiazioni sul timo da cui trasse scarso giovamento. Pertanto dopo sei mesi dall'inizio della malattia fu sottoposta ad intervento chirurgico di timestomia (fig. 23). Dopo l'intervento la paziente dovette ancora praticare un

trattamento con prostigmina e mestinon a dosi progressivamente ridotte, ma dopo circa 5 mesi potè sospendere ogni terapia per la completa remissione dei sintomi.

A distanza di 5 anni dall'intervento, in seguito ad un episodio gastroenterico, la sintomatologia si è ripresentata, sia pure in misura attenuata, e pertanto la paziente ha chiesto ricovero nel nostro Istituto.

All'esame obiettivo si rilevava diffusa ipotonia ed ipotrofia muscolare, andatura anserina, facile esauribilità funzionale di tutti i muscoli. Era presente dolorabilità addominale diffusa, con evidente meteorismo. L'inferma presentava inoltre modici rialzi termici fino a 37,6 °C.

La reazione di Jolly è risultata positiva dopo due secondi sugli orbicolari delle palpebre. L'esame radiografico del torace ha evidenziato una modesta asimmetria da scoliosi cervico-dorsale destro-convessa, lieve diminuzione di trasparenza da ispessimento pleurico nella regione basale sinistra, con aderenze costo-pleuriche e pleuro-pericardiche.

Dai vari esami di laboratorio praticati, non sono emersi elementi di rilievo. Normali sono apparsi gli elettroliti ($K = 17,7 \text{ mg}\%$ e $Na = 339 \text{ mg}\%$), il ricambio creatinico ($\text{mg } 3,5\%$ di creatina nel siero e $\text{mg } 36/24\text{h.}$ di creatina nelle urine) ed i tassi ematici di tocoferolo ($\text{mg } 1,86\%$) e di aldolasi ($21,8 \text{ U./cc.}$).

Valori normali ha fornito il dosaggio dei 17 chetosteroidi ($12,74 \text{ mg}/24 \text{ h.}$), degli 11 ossisteroidi ($1,3 \text{ mg}/24 \text{ h.}$) e delle gonadotropine nelle urine ($27 \text{ U.T.}/24 \text{ h.}$).

La paziente ha praticato per qualche giorno terapia con prostigmina e mestinon; poi, col regredire della malattia gastro-enterica, ha potuto ridurre ed infine sospendere la terapia prostigminica.

Ci risulta che la remissione dura ormai da oltre un anno.

CASO N. 10

D. D., di anni 15, casalinga, nubile.

All'età di 10 anni la paziente cominciò ad avvertire facile esauribilità a carico della muscolatura degli arti inferiori, che rendeva difficoltosa la deambulazione. Successivamente l'astenia si accentuò e si estese anche ai muscoli del cingolo scapolare e degli arti superiori. Erano presenti, sia pure saltuariamente, diplopia, difficoltà nel corrugare la fronte, nell'inghiottire e nel parlare. Tutti questi disturbi

si accentuavano nelle ore serali. Per tale sintomatologia le fu consigliata terapia con prostigmina e mestinon, che dette buoni risultati, anche se furono necessarie dosi sempre maggiori dei due farmaci. Pertanto essendo stata documentata una ipertrofia timica, all'età di 12 anni la paziente fu sottoposta ad un ciclo di Roentgenterapia da cui non riportò alcun giovamento. Che anzi negli anni successivi la sintomatologia tese progressivamente ad accentuarsi. Al momento del ricovero nel nostro Istituto erano rilevabili chiari segni di ipotrofia dei muscoli del cingolo scapolare e degli arti superiori, del cingolo pelvico e delle cosce. La paziente presentava inoltre segni di deficit di altri gruppi muscolari; anche a riposo le palpebre erano tenute socchiuse, la bocca semiaperta, gli arti superiori atteggiati in adduzione, con flessione degli avambracci sulle braccia. L'insufficienza dei gruppi muscolari appariva ancora più evidente alla esplorazione funzionale: erano presenti la tipica andatura anserina, la impossibilità all'abduzione degli arti superiori, e al compimento dei più fini movimenti delle mani.

I riflessi addominali e quelli osteo-tendinei erano indeboliti, mentre le sensibilità erano normali.

All'esame radiografico del torace si apprezzava un netto aumento dell'arco medio sinistro: l'esame stratigrafico con pneumo-media-stino permetteva di attribuire tale aumento alla presenza di un grosso timo (fig. 24). La reazione di Jolly eseguita sugli orbicolari delle palpebre risultava positiva bilateralmente dopo un secondo e mezzo.

Degli esami di laboratorio praticati in questo caso, riferiamo i dati ormonologici relativi ai 17 chetosteroidi urinari (10,1 mg/24 h) ed alla Gonadotropinuria (38 U.T.); ed i dati umorali relativi agli elettroliti serici (Na = 330,51 mg% e K = 20,2 mg%), ai tocoferoli (mg 1,67%), alla creatina serica (mg 1,07%) alla creatininemia (mg 0,8%), alla creatinuria (mg 20/24 h) e creatininuria (mg 900/24 h), all'ATP (7,5 U./cc) e all'Aldolasi (21,8 U./cc) del siero. Tutti questi valori sono peraltro compresi entro i limiti della norma.

La paziente è stata trattata con prostigmina e mestinon alla dose rispettivamente di 6 e 3 cp. al dì. Poi si è deciso di ricorrere alla rimozione chirurgica del timo. Nel giro di pochi giorni dopo l'intervento si è avuta la completa regressione dei disturbi; ed ancora oggi, a distanza di oltre un anno, la paziente non ha avuto bisogno di ricorrere ad alcuna terapia.



FIG. 24 — Osservazione n. 10: stratigrafia dopo pneumomediastino. È evidente un'immagine retrosternale riferibile a timo.

(Dovuta alla cortesia del prof. A. VENTURINI della Clinica Chirurgica della Università di Roma).

CASO N. II

A. M., di anni 16, rilegatore.

All'età di 13 anni, il paziente soffrì di encefalite, insorta in seguito a vaccinazione antivaaiolosa e regredita senza esiti. Ha poi sofferto di enuresi notturna fino all'età di 10 anni. Ed inoltre di varicella, rosolia, broncopolmonite e di frequenti tonsilliti per cui all'età di 7 anni fu anche sottoposto a tonsillectomia. All'età di 7 anni circa il paziente cominciò ad accusare facile esauribilità muscolare, evidente soprattutto nello scrivere, nel giocare, nel camminare; difficili erano anche la masticazione e la deglutizione. Tale sintomatologia è rimasta immutata fino all'età di 15 anni, senza che il paziente praticasse alcuna terapia. A quell'epoca, dopo un episodio influenzale il paziente notò un netto peggioramento. Era presente astenia muscolare anche a riposo ed il paziente non era in grado di sollevarsi con le sue sole forze; anche la deambulazione era nettamente limitata. In seguito divennero molto difficoltose anche la masticazione e la deglutizione e comparvero frequenti rigurgiti nasali. Infine furono compromessi i muscoli oculari: si ebbe ptosi palpebrale e diplopia e divenne impossibile la lettura, specie nelle ore serotine. Il linguaggio stesso era inceppato, con timbro nasale. Per questa sintomatologia, il paziente è stato indirizzato nel nostro Istituto. All'ingresso la facies appariva amimica, con rime palpebrali socchiuse e la mandibola cadente; era notevolmente ridotto il tono muscolare, con facile esauribilità nella ripetizione dei movimenti semplici ed incapacità a compiere quelli più complicati. Era anche presente marcata dislalia, che si attenuava col riposo. La deambulazione era possibile solo per brevi tratti; particolarmente difficile riusciva all'infermo salire le scale e passare dalla posizione sdraiata alla seduta.

L'esame elettromiografico ha messo in evidenza rapida esauribilità alla stimolazione faradica, con ripresa dopo breve riposo; il tracciato si normalizzava dopo somministrazione di prostigmina.

L'esame istologico di un frammento di muscolo prelevato dal gastrocnemio, non ha messo in evidenza infiltrati linfocitari. Era presente solo una modica polimetria delle fibre, senza segni di degenerazione o aumento dei nuclei.

La stratigrafia assiale trasversa del mediastino ha rivelato la presenza di un timo ipertrofico, che era appena rilevabile al semplice esame radiografico del torace (fig. 25-28).

Dei numerosi dati di laboratorio ricordiamo i seguenti: 17 cheto-

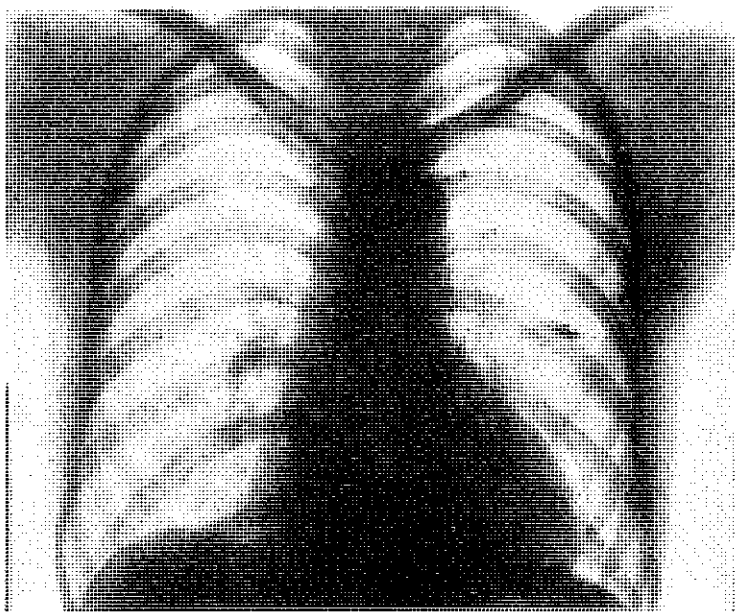


FIG. 25 — Osservazione n. 11: radiogramma standard che mostra una immagine di doppio contorno in corrispondenza dell'arco medio Sin., riferibile a timo ipertrofico.

steroidi = 11,25 mg al dì; 11 ossisteroidi = mg 2/pro die; Aldosterone = 20 γ /24h.

Sodiemia = 346 mg%; Potassiemia = 20,7 mg%; Cloremia = 356 mg%; Fosforemia = 4,8 mg%; Magnesemia 3,5 mg%; Calcemia 10,6 mg%; Iodoprotidemia γ 4%. Creatina serica (mg 2,16%) ed urinaria (mg 95/24 h); Creatinina serica mg 1,7% ed urinaria mg 1224/24 h; ATP = 12 U./cc; Aldolasi 23 U./cc.

L'esplorazione della funzione epatica e di quella renale ha fornito valori normali. Il metabolismo basale ha dato valori di +5%.

Il paziente fu da noi trattato alternativamente con prostigmina (2 fiale al dì o una fiala + 3 compresse al dì) e con mestinon (1 cp. \times 2 pari a 60 mg).

Dimesso dal nostro reparto, il paziente è stato in discrete condizioni per circa 8 mesi, con questa terapia.

Dopo un episodio influenzale la sintomatologia miastenica si accentuò sensibilmente al punto che il paziente poteva appena muo-



FIG. 26 — Stessa osservazione. In proiezione laterale si nota un modesto impegno dello spazio retrosternale in alto.

versi, nonostante la somministrazione di forti dosi di prostigmina (3 fiale al dì) e di mestinon (8 cp. al dì).

Fu deciso pertanto di ricorrere alla timectomia.

All'intervento, il timo apparve grande come una focaccia, del peso di circa g. 30. All'esame istologico era evidente la tipica iperplasia della corticale con notevole numero di corpuscoli di Hassal.

Il paziente nel periodo postoperatorio presentava una grave crisi miastenica, con impegno dei muscoli respiratori che non riusciva a superare nonostante il ricorso all'intubazione, al respiratore ed ai farmaci più adatti nel controllo di tale complicazione.

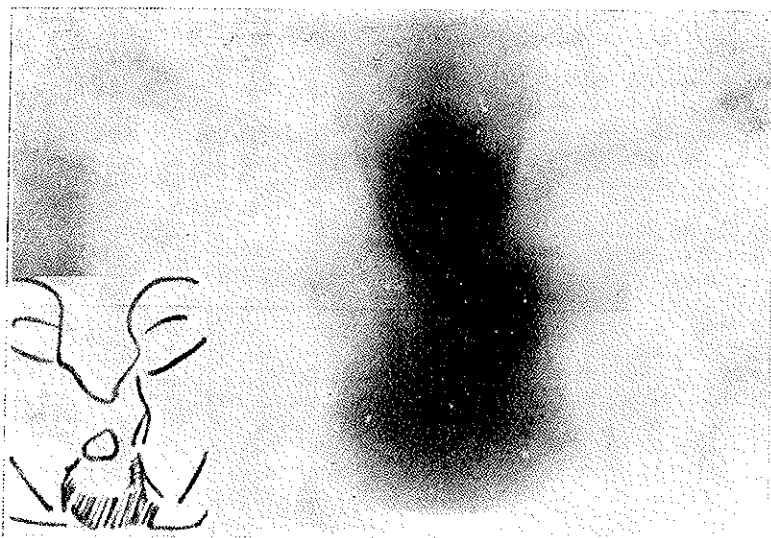


FIG. 27 — Stessa osservazione. Stratigrafia assiale trasversa a livello di D_3 ; lo spazio retrosternale risulta occupato completamente da una vasta opacità non perfettamente omogenea e con margini laterali ben delineati.

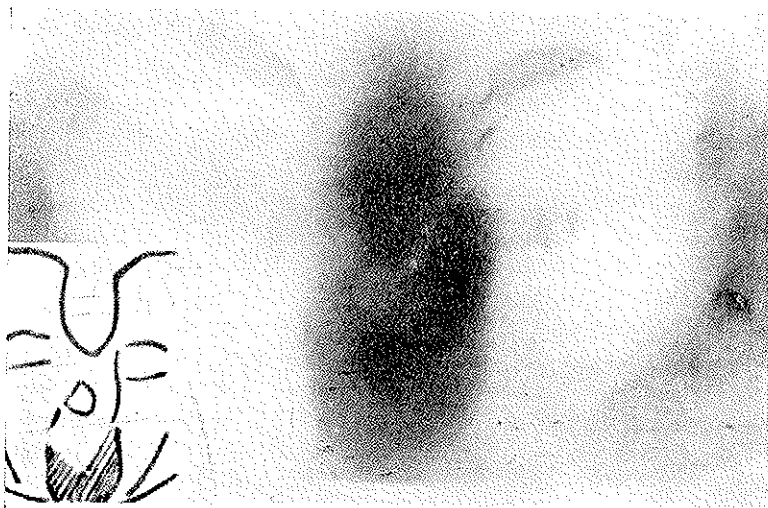


FIG. 28 — Stessa osservazione. Stratigramma a livello di D_4 ; l'opacità che occupa il mediastino anteriore si presenta ora maggiormente omogenea con margini ben netti e densità leggermente inferiore a quella delle strutture cardiovascolari.

CASO N. 12

J. A., di anni 22, casalinga, nubile.

All'età di 17 anni insorse facile stancabilità a carico degli arti superiori ed inferiori, modesta ptosi palpebrale sinistra, lieve strabismo: i disturbi si andarono accentuando nel giro di un anno. Su consiglio medico, la paziente fece ricorso dapprima alla terapia con prostigmina (45 mg al dì) e mestinon (180 mg al dì) e poi chiese ricovero in un reparto neurologico.

Qui, in seguito al riscontro radiografico di ipertrofia timica, fu sottoposta ad un ciclo di Roentgenterapia (40 applicazioni).

Fece seguito una temporanea remissione dei disturbi, per cui la paziente ritenne di poter interrompere la terapia medica. Ma dopo 3 mesi dovette riprenderla (alla dose dapprima di 45 mg di prostigmina e 180 mg di mestinon, poi di 90 mg di prostigmina e 360 di mestinon) e continuarla per 4 anni.

All'epoca in cui abbiamo osservato la paziente, presentava facies amimica, lieve strabismo divergente, diplopia, facile apertura passiva e notevole ptosi delle palpebre, congiunta a deficit dei muscoli buccinatore, risorio, e dell'elevatore del labbro superiore da entrambi i lati. La mobilità del tronco era compromessa. Gli arti superiori presentavano un deficit dei muscoli prossimali (deltoide, sopra e sottospinoso, romboide) e degli estensori delle dita. Negli arti inferiori erano compromessi i muscoli glutei ed ileo-psoas, mentre la muscolatura della gamba era indenne. Il riflesso rotuleo per la marcata ipotomia generalizzata, appariva pendolare. La stazione eretta era possibile e l'andatura dell'infermo normale. L'esame elettromiografico mostrava un appiattimento del tracciato dopo 6',07"; la introduzione endovena di 2 cc di prostigmina, faceva peraltro scomparire le alterazioni del tracciato dopo 1' e 30".

L'esame radiologico del torace corredato dalla stratigrafia assiale trasversa dopo pneumomediastino, ha evidenziato un timo ipertrofico (fig. 29-31).

Dei vari esami praticati riferiamo quelli relativi alla creatinemia (mg 1,07%), alla creatininemia (mg 0,80‰), alla creatininuria (mg 900/24 h); non era presente creatinuria.

La sodiemia era di mg 332%, la potassiemia mg 19,5%; la Iodo-protidemia γ 4,5%. La misura del metabolismo basale ha dato un valore di +7%. Il livello serico di tocoferoli ammontava a mg 1,02%, quello di ATP a 8 U./cc e quello dell'Aldolasi a 22 U./cc.

Le prove di eucolloidità fornivano valori lievemente positivi (Takata 0,60; Timolo 6,50; Kunkel 13); la protidemia totale era pari a

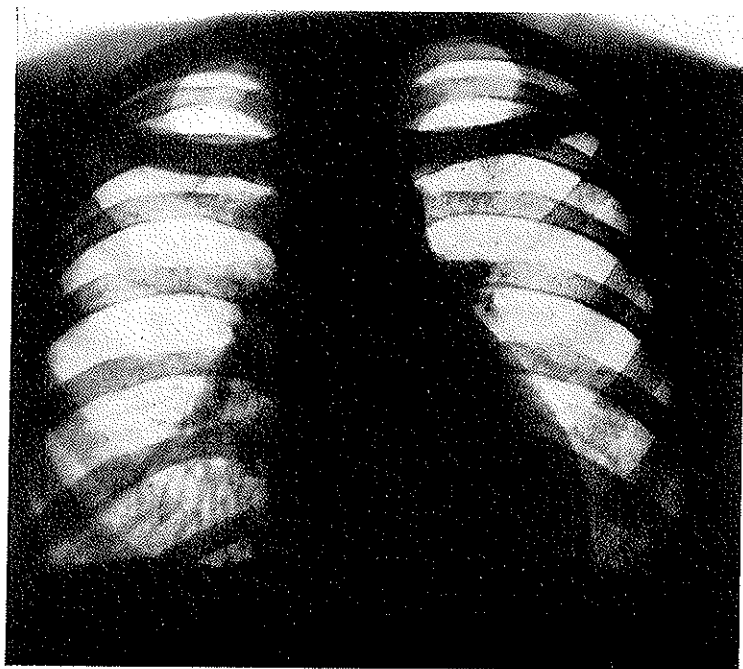


FIG. 29 — Osservazione n. 12: l'esame radiologico diretto del torace dimostra una evidente convessità dell'arco medio cardiovascolare sinistro.

g 6,52%; le albumine a g 3,66%; le globuline a g 2,86% con valori di g 0,34% per le alfa₁; g 0,82% per le alfa₂; g 0,70% per le beta e g 1% per le gamma.

La paziente è stata sottoposta a timectomia: il timo aveva il volume di una piccola focaccia (g. 18). L'esame istologico del pezzo operatorio ha rivelato un notevole aumento dei corpuscoli di Hassal ed una discreta ipertrofia della corticale. Dopo l'intervento, la paziente è stata trattata con 20 mg di mestinon, 20 mg di prostigmina, 5 mg di atropina, 2 fiale di glicocolla, penicillina, streptomina, vit. C e gardenal; si sono inoltre praticate numerose aspirazioni bronchiali con respiratore automatico. Il trattamento ha permesso alla paziente di superare brillantemente il periodo post-operatorio e di ridurre la terapia a 2 fiale e 3 cp. di prostigmina e 3 cp.

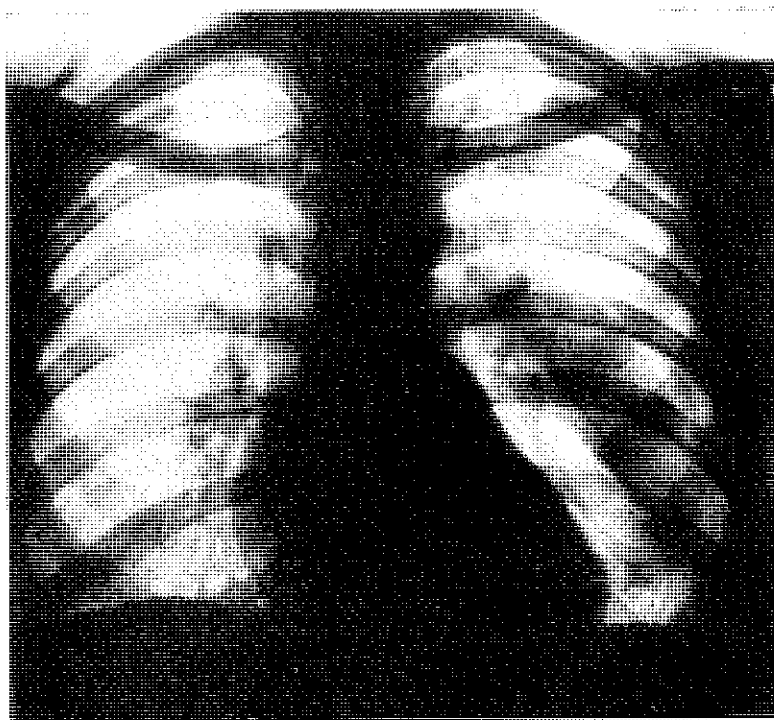


FIG. 30

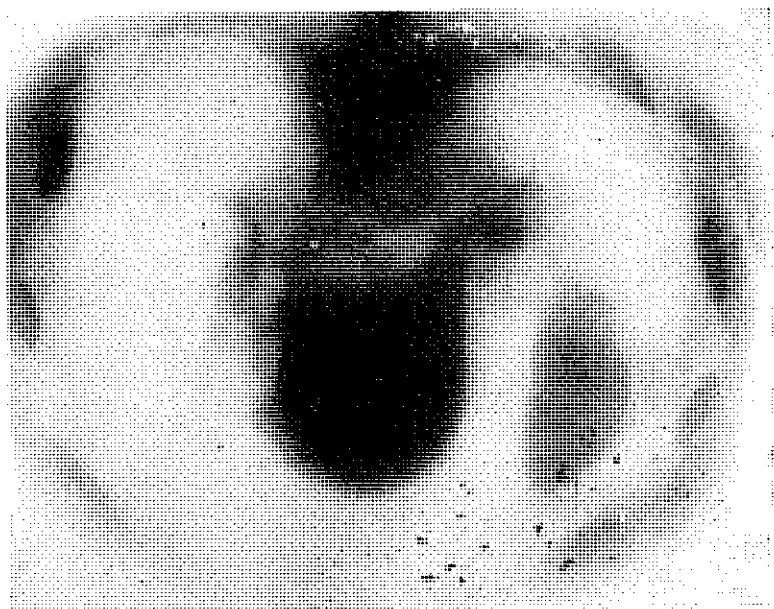


FIG. 31 — Osservazione n. 12: pneumomediastino e stratigrafia assiale trasversa. Il contorno reale dell'immagine cardiovascolare è ben evidente dopo pneumomediastino. La convessità dell'arco medio sinistro appare riferibile al timo iperplastico (fig. 30). I rapporti del timo con il cuore e i vasi sono ben evidenti nello stratigramma assiale trasverso (fig. 31).

di mestinon al giorno. A distanza dall'intervento i difetti muscolari apparivano molto meno evidenti ed anche la ptosi palpebrale si appalesava soltanto dopo sforzo.

CASO N. 13

S. R., di anni 16, casalinga, nubile.

Circa tre anni fa la paziente aveva notato la comparsa di ptosi palpebrale destra e di modica diplopia. Da circa un anno la ptosi si era andata accentuando e si era estesa anche all'altro occhio; era inoltre comparso strabismo a destra.

Al momento del ricovero la paziente presentava diffuso deficit della muscolatura oculare estrinseca; appariva indenne soltanto l'abducente di destra, su cui convergevano tutti gli stimoli oculomotori. Era anche compromesso l'orbicolare da ambo i lati. La voce era fievole ma non vi erano disfonia, disartria, disfagia. La reazione di Jolly forniva risultati incerti. Invece il test della prostigmina (2 cc endovena) determinava la scomparsa delle ptosi e la ripresa funzionale dei retti interni, dopo 1'. Le indagini radiografiche normali compiute anche a mezzo del pneumediastino e della stratigrafia non mettevano in evidenza alterazioni morfologiche del timo.

Dal punto di vista ematologico faceva spicco la evidente linfocitosi (62 linfociti %). Normale il tasso da K (18 mg%), del sodio (mg 340%), del calcio (mg 10%) e del cloro (390 mg%). La creatinemia era pari a 0,953 mg%, la creatininemia a 0,581 mg% e la creatininuria a 412,5 mg/24 h; non si è trovata creatina nelle urine.

I tocoferoli del siero raggiungevano il valore di mg 1,93%; l'Al-dolasi di 21,8 U./cc e l'ATP di 7,8 U./cc.

È stata instaurata terapia con prostigmina e, dopo aver stabilita la dose terapeutica ottimale (3 cp. di prostigmina al dì) la paziente è stata dimessa.

Il controllo praticato a distanza di un anno mostrava che la malattia era ancora circoscritta ai muscoli oculari e che il suddetto trattamento prostigminico era ancora sufficiente.

Nella tabella n. I sono riportate le nostre osservazioni con l'indicazione dell'età, sesso ed epoca di insorgenza della malattia.

TABELLA I

Paziente	Età	Sesso	Epoca d'insorgenza
1 Pa. L.	31 a.	F.	26 anni
2 Pe L.	32 a.	»	22 »
3 M.E.	28 a.	»	18 »
4 P.A.	59 a.	»	43 »
5 P.G.	38 a.	M.	34 »
6 B.C.	40 a.	F.	36 »
7 P.F.	34 a.	M.	14 »
8 G.R.	30 a.	»	29 »
9 D.G.	21 a.	F.	18 »
10 D.D.	15 a.	»	10 »
11 A.M.	16 a.	M.	7 »
12 J.A.	22 a.	F.	17 »
13 S.R.	16 a.	»	13 »

Risultano chiare anche dall'esame della nostra modesta casistica, la maggiore incidenza della malattia nel sesso femminile (9 donne contro 4 uomini) e la predilezione per i periodi intermedi della vita (solo in due dei nostri infermi, n. 10 e n. 11, essa era insorta in età prepubere ed in uno, n. 4, in età pre-senile).

Per quanto concerne la familiarità, va sottolineato che nelle famiglie dei nostri infermi non si sono osservati altri casi di Myasthenia gravis. Con frequenza invece ricorreva nei nostri pazienti il ricordo anamnestico di processi infettivi ricorrenti (bronco-pneumonici) o di patologia settica a tipo focale (tonsilliti, appendicite, ecc.); erano altresì evidenti stretti rapporti temporali tra l'insorgere di queste malattie e l'exasperarsi o il riaccendersi della sintomatologia miastenica. Molto significativi a questo riguardo sono i casi n. 2 e n. 9. Merita inoltre di essere segnalata l'osservazione n. 6 in cui era presente esoftalmo unilaterale in assenza di segni di ipertiroidismo (v. in proposito a pag. 85) ed il caso di un altro infermo (osservazione n. 1) nel

quale la Miasthenia gravis si manifestò nel corso di una sindrome ipertiroidea. Osservazioni, che oltre a confermare la presenza delle intime relazioni tra Myasthenia gravis e patologia tiroidea, stanno anche a comprovare la costante interferenza del sistema ipotalamo-diencefalico in questi quadri clinici complessi.

QUADRO CLINICO DELLA MYASTHENIA GRAVIS

GENERALITÀ

Il quadro clinico della Myasthenia gravis, pur presentando da caso a caso differenze spesso notevoli, lascia riconoscere sempre i caratteri fondamentali del disordine muscolare. I primi Autori hanno tracciato in maniera mirabile e completa il quadro della Myasthenia gravis, quale essi poterono osservarla in tutto il suo decorso al di fuori di ogni interferenza terapeutica. A questo proposito è sufficiente esaminare le tavole presentate da ERB al Congresso di Neurologia e Psichiatria della Germania del Sud nel 1879 per rendersi conto di quanto poco resti da aggiungere a quelle classiche descrizioni (fig. 32).

L'elemento clinico fondamentale è costituito dalla tipica astenia muscolare, con rapida esauribilità e possibilità di ripresa dopo un sufficiente periodo di riposo. Tale comportamento già evidente all'esame clinico, può essere meglio documentato con la tecnica ergografica e con l'esame elettromiografico, che permettono di rilevare la classica reazione di Jolly.

I sintomi prodromici, non sempre presenti e spesso privi di particolari caratteri, sono rappresentati da cefalea, lieve o violenta, all'occipite o diffusa a tutto il cranio, rachialgie, dolori e parestesie muscolari. Ad essi segue, anche dopo parecchi mesi, un senso di debolezza diffusa o localizzata a particolari gruppi muscolari. Nella nostra casistica sicuri sintomi prodromici sono stati riferiti solo da tre pazienti: essi consistevano in lieve dolen-

OBSERVATION I.	OBSERVATION II.	OBSERVATION III.
Début par des douleurs de tête et des douleurs à la nuque pendant des mois.	Début par des douleurs de tête, du vertige, des secousses légères dans le visage, de la diplopie pendant plusieurs mois.	Début par des douleurs de tête et à la nuque, du vertige, de la faiblesse des membres pendant plusieurs mois.
Ptosis.	Ptosis.	Ptosis.
Parésie des muscles de la nuque, avec atrophie.	Faiblesse des muscles de la nuque.	Faiblesse des muscles de la nuque.
Parésie des muscles masticateurs, avec atrophie.	Parésie des muscles masticateurs, secousses fréquentes dans les muscles.	Faiblesse des muscles masticateurs.
Mouvements de la langue difficiles.	Langue tremblante, plus tard amaigrie.	Langue un peu faible.
Facial supérieur normal.	Secousses cloniques dans les muscles innervés par le facial supérieur.	Légère parésie avec phénomènes d'excitation, dans le domaine du facial supérieur.
Facial inférieur normal.	Facial inférieur normal.	Facial inférieur normal.
Muscles de l'œil normaux.	Muscles de l'œil normaux.	Muscles de l'œil normaux.
Bourdonnements d'oreille. Hyperesthésie de l'acoustique, à gauche.	Bourdonnements d'oreilles.	
Un peu de faiblesse des membres supérieurs.	Grande faiblesse des membres.	Grande faiblesse des membres.

FIG. 32 — Tavola sinottica presentata nel 1879 da Erb al Congresso di Neurologia e Psichiatria della Germania del Sud, relativa ai sintomi riscontrati in 3 casi di miastenia.

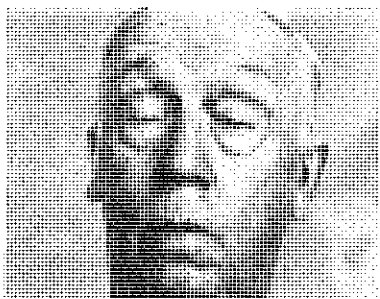
zia nucale e senso di malessere generale, comparsi quattro-sei mesi avanti l'esordio della malattia.

I sintomi miastenici veri e propri possono insorgere lentamente o acutamente, e interessare sin dall'inizio o in tempi successivi, i vari gruppi muscolari. Più spesso sono colpiti i muscoli estrinseci di uno o di entrambi gli occhi, e specialmente l'elevatore della palpebra (fig. 33). La blefaroptosi — per lo più diseguale — lo strabismo e la diplopia costituiscono in molti casi le prime manifestazioni della malattia, la quale può restare a lungo e talora per tutto il suo decorso, circoscritta a questi distretti muscolari; si parla allora di « oftalmoplegia miastenica pura » o « Myasthenia oculare » (ROSENECK, GOLD-FLAM, SPILLER e CURSHMANN). Per supplire al deficit degli elevatori delle palpebre, il malato corruga la fronte e flette il capo all'indietro (*démarche de l'astrologue*). Nelle forme più severe il paziente non riesce addirittura ad aprire gli occhi.

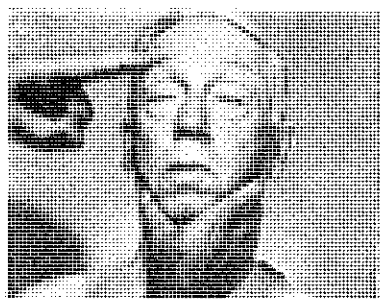
Subito dopo, in ordine di frequenza, viene l'impegno dei muscoli mimici della faccia e soprattutto di quelli innervati dal facciale superiore: ed anche in questo caso l'impegno è diverso dai due lati. Se questi deficit dei muscoli mimici si sommano al deficit dei muscoli oculari, l'ammalato acquista una facies sonnolenta e presenta lagofalmo. Quando la diplegia facciale sia più accentuata, la facies del paziente diviene immota, inespessiva, atona. Il deficit dell'orbicolare delle labbra e dei muscoli zigomatici dà luogo al riso trasversale di Gowers: questo si spiega con il fatto che gli angoli della bocca sono attirati in alto e non lateralmente (sorriso nasale). L'interessamento dei muscoli buccinatori e pterigoidei rende beante la rima buccale con conseguente gocciolamento di saliva.

Possono inoltre essere interessati i muscoli della masticazione e della deglutizione: ne conseguono disfagia e rigurgiti, che rendono difficoltosa, e talora persino impossibile, l'alimentazione.

Molte volte la malattia esordisce con l'interessamento dei muscoli fonatori che rende la parola difficile, debole e poi in-



I



II



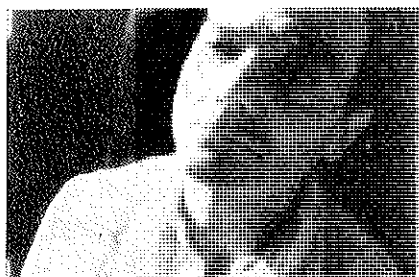
III



IV



V



VI

FIG. 33 — Caratteristiche facies miasteniche.

(I - II - III - IV - V - dal film: "The Myasthenia gravis", di H. R. VIETS e R. S. SCHWAB - Per gentile concessione degli AA. della Myasthenia gravis Found. Inc. del Mass. Gen. Hosp. Boston e della Hoffman. La Roche Inc.; VI osservazione personale).

distinta. Tipico a questo proposito era uno dei casi descritti dal WILLIS (fig. 1). Oltre i muscoli delle labbra e della lingua possono essere colpiti quelli della laringe con pseudoparesi delle corde vocali ben evidente all'esame laringoscopico; solo più tardi sono colpiti quelli del velopendolo.

In ordine di frequenza suole poi riscontrarsi l'impegno dei muscoli del collo, che comporta la caduta in avanti del capo che il paziente cerca di sostenere con le mani. Infine può aggiungersi l'impegno dei muscoli degli arti e del tronco; di solito esso è tardivo e concomita alla compromissione dei muscoli del capo. Le forme isolate con interessamento elettivo dei muscoli del tronco e degli arti sono invece molto rare.

Ancora più di rado il disordine esordisce a livello di questi gruppi muscolari. La sintomatologia in questi casi si manifesta con difficoltà nella stazione eretta e nella deambulazione che si aggravano progressivamente e finiscono col costringere il paziente a letto, immoto nella sua posizione.

L'impegno dei muscoli respiratori è piuttosto raro, e, quando sia presente, conferisce una particolare gravità alla malattia. Esso si manifesta con dispnea parossistica, dapprima dopo sforzi e poi apparentemente spontanea. La respirazione è particolarmente difficile quando all'impegno dei muscoli intercostali e del diaframma si associa quello dei muscoli laringei e delle corde vocali. In questi casi possono aversi crisi asfittiche mortali.

Per quel che concerne la nostra casistica dobbiamo rilevare che in 4 pazienti la malattia ha esordito con l'impegno elettivo dei muscoli oculari; in altri 5 ha interessato sin dall'inizio i muscoli oculari ed altri gruppi muscolari (in 3 casi vi era anche l'impegno dei muscoli della deglutizione e della fonazione; in uno erano interessati i muscoli degli arti e in un altro paziente quelli degli arti, della fonazione e della deglutizione). Nei rimanenti 4 casi la malattia aveva esordito con l'impegno dei soli muscoli degli arti.

La sintomatologia è insorta acutamente in due casi; subdolamente negli altri.

Essa è rimasta circoscritta ai soli muscoli oculari nei casi nn. 1 e 13; una progressiva estensione dell'impegno muscolare si è avuta nei casi 5, 8, 9, 10, 11, 12 con interessamento di altri muscoli sotto il dominio dei nervi cranici, e nei casi 3, 4, 6, 7 della muscolatura degli arti.

Nella *Myasthenia gravis* non si ha un evidente impegno della muscolatura liscia; tuttavia esso è presente. Si può infatti avere esauribilità della peristalsi intestinale ed ipotonia dei visceri con stipsi atonica. Anche il cuore può essere impegnato, talora in misura saliente: si hanno disturbi del ritmo, ipotonia miocardica e talora collassi ed asistolie. Sono anche segnalati rari casi con disturbi urinari — quali poliuria e tenesmo vescicale — o con disordini dello sfintere anale. Quest'ultimo disturbo era presente nel nostro caso n. 2. In nessuno dei nostri pazienti invece erano rilevabili all'esame clinico ed elettrocardiografico particolari alterazioni miocardiche; non erano inoltre presenti turbe gastrointestinali e delle vie urinarie.

I riflessi osteo-tendinei e quelli cutanei superficiali sono facilmente esauribili. Altrettanto può dirsi del riflesso irideo alla luce ed all'accomodazione e di quello oculo-cardiaco ⁽¹⁾. Talora possono mancare i riflessi faringeo e palatino. Possono essere presenti disturbi subiettivi della sensibilità quali cefalea, rachialgie, parestesie, senso di stiramento della nuca, nevralgie e dolori articolari degli arti; mancano invece i disturbi obbiettivi della sensibilità. Sono stati anche descritti disturbi neurovegetativi e trofici quali la iperidrosi e atrofie. In oltre il 2% dei casi è presente esoftalmo isolato (GROB).

Le alterazioni umorali non sono costanti nè significative e di esse si è già fatta menzione.

Possono esser presenti disturbi psichici esprimendosi soprat-

(1) È stato recentemente descritto da BAPTISTA e coll. un caso di *Myasthenia gravis* in cui era presente midriasi bilaterale con anisocoria. Alla stimolazione luminosa le pupille reagivano scarsamente e tardivamente e dopo 3' tornavano a dilatarsi; scarsa era anche la risposta all'accomodazione. I disturbi erano corretti rapidamente dall'iniezione di neostigmina [320].

tutto con stati depressivi, melanconia, apatia, torpore, esauribilità; ma essi possono ricondursi al particolare decorso della malattia. Nella nostra casistica abbiamo talora rilevato disturbi della sfera psichica e del sistema neurovegetativo, alterazione dei riflessi, compromissione della muscolatura liscia; ma la saltuarietà e l'incostanza nell'ambito dello stesso caso rendevano incerto il loro significato e facevano seriamente dubitare che essi facessero parte del quadro fondamentale della malattia.

È possibile il rilievo di segni riferibili all'impegno di ghiandole endocrine (timo, tiroide e surrene in particolare). Sottolineiamo ancora la notevole importanza che tali dati rivestono per un preciso inquadramento e per una adeguata terapia della malattia, e rimandiamo per maggiori dettagli ai capitoli in cui sono stati trattati i rapporti tra ghiandole endocrine e Myasthenia gravis e il trattamento terapeutico di questa malattia.

LA MYASTHENIA GRAVIS DELL'ADULTO

I sintomi che abbiamo testè analizzato e descritto possono presentarsi variamente associati tra di loro, in guisa da disegnarsi forme cliniche tra loro differenti per la estensione, il decorso e la prognosi.

Gli Autori che si sono interessati dell'argomento hanno pertanto distinto in base all'estensione dell'impegno muscolare, forme strettamente circoscritte (oculare, laringea, respiratoria), forme di Myasthenia gravis transitoria che possono esitare in completa remissione della sintomatologia. Si sono anche tentate classificazioni che prendessero in esame contemporaneamente tutti questi elementi della malattia (estensione, gravità, durata, ecc.) al fine di stabilire sicuri criteri di giudizio diagnostico e prognostico. A tutt'oggi non mancano classificazioni

veramente soddisfacenti. Delle numerose classificazioni proposte ricordiamo quelle recentemente adottate da OSSERMAN e dallo SCHRIRE, che meglio si prestano a fornire al medico criteri di giudizio comparativo.

OSSERMAN [39] distingue cinque tipi di Myasthenia gravis dell'adulto:

1° tipo nel quale la malattia è circoscritta ai muscoli oculari e non tende a diffondersi; in questi casi la risposta alla prostigmina e la prognosi sono ottime;

2° tipo nel quale sono più colpiti i muscoli ad innervazione bulbare, ma la malattia tende a guadagnare gradualmente tutti i muscoli scheletrici. È una forma di modica gravità, caratterizzata da remissioni spontanee di lunga durata e nella quale la terapia prostigminica sorte buoni risultati. Anche la prognosi è buona;

3° tipo caratterizzato da gravi manifestazioni a carico dei muscoli ad innervazione bulbare, compresi quelli respiratori, e da scarsa risposta alla prostigmina. La prognosi in questi casi è molto severa a causa delle frequenti crisi asfittiche;

4° tipo: forma pseudo-comatosa che si manifesta con grave impegno di tutta la muscolatura corporea e grave prostrazione del paziente. La risposta alla prostigmina è nulla; la prognosi è sempre infausta;

5° tipo: forma caratterizzata dall'atrofia muscolare. La prognosi « quoad vitam » dipende da altre malattie intercorrenti.

Anche SCHRIRE [231] ha distinto i miastenici in cinque gruppi:

1° gruppo con disturbi elettivi della muscolatura oculare;

2° gruppo: oltre ai disturbi oculari interessamento dei muscoli della faccia e del faringe;

3° gruppo: ai sintomi precedenti si aggiunge debolezza a carico degli arti superiori;

4° gruppo: debolezza a carico anche degli arti inferiori e del tronco;

5° gruppo: astenia generalizzata ed andatura anserina.

Dall'esame della nostra casistica risulta tuttavia evidente la difficoltà di inquadrare esattamente in questi gruppi i singoli pazienti e soprattutto di valutare comparativamente la gravità della malattia sulla sola base di questi raggruppamenti. Infatti il grado di impegno funzionale di uno stesso gruppo muscolare differisce notevolmente di caso in caso e del pari diversa è la sensibilità alla terapia. Poichè sono questi appunto gli elementi sui quali si basano la prognosi e la scelta della terapia (medica o chirurgica), ci sembra più utile nella pratica attenersi ad alcuni semplici parametri che consentono di definire facilmente il tipo e lo stadio della malattia e rendono molto più facile una comparazione delle varie casistiche e quindi dei risultati ottenuti nei singoli casi con le varie terapie. Sulla base della nostra esperienza riteniamo che si debba tener conto nel singolo caso oltre che dell'età e sesso, e dell'epoca di insorgenza della malattia dei seguenti aspetti clinici:

- 1) modo di insorgere della malattia che può essere acuto o lentamente progressivo;
- 2) estensione dell'impegno muscolare: *a)* circoscritto a un solo gruppo muscolare; *b)* distrettuale (2-3 gruppi muscolari); *c)* generalizzato;
- 3) valore funzionale dei gruppi muscolari interessati;
- 4) portata dell'impegno funzionale e trofico dei distretti colpiti sulla base dell'esame clinico ed elettrodiagnostico: *a)* assenza di alterazioni del trofismo e positività del fenomeno miastenico solo dopo esercizio muscolare; *b)* assenza di alterazioni del trofismo, ma positività del fenomeno miastenico anche a riposo; *c)* presenza di turbe trofiche;

- 5) tendenza alle remissioni (spontanee o dopo terapia), loro entità e durata;
- 6) sensibilità alla terapia medica: equilibrio completo con dosi stabili; equilibrio completo con tendenza a dosi elevate, e progressivamente maggiori; mancata risposta a qualsiasi farmaco e tendenza al progressivo aggravamento;
- 7) eventuale risposta alla terapia chirurgica: timectomia, denervazione seno-carotidea;
- 8) durata della malattia: meno o più di 5 anni;
- 9) presenza di alterazioni del timo (iperplasia, neoplasia) e di altre ghiandole endocrine.

Sulla base di questi parametri la nostra casistica può essere classificata come nella tabella II.

TABELLA II

Esordio:	{	Acuto: 3 casi Lentamente progressivo: 10 casi
Estensione dell' impegno muscolare	{	Circoscritto { 1 solo gruppo muscolare: 2 casi 2-3 gruppi muscolari: 1 caso Generalizzato { 10 casi
Alterazioni del trofismo e grado dell'impegno all'esame clinico ed elettrodiagnostico	{	Assenza di alterazioni del trofismo e positività del fenomeno miastenico solo dopo esercizio muscolare: 1 caso (n. 13) Assenza di alterazioni del trofismo, ma positività anche a riposo del fenomeno miastenico: 10 casi Presenza di turbe trofiche (atrofie muscolari evidenti): 2 casi (nn. 3 e 12)
Sensibilità alla terapia medica	{	Equilibrio completo con piccole dosi di farmaci anticolinesterasici (Prostigmina, Mestinon, ecc.): 3 casi (casi 1-3 e 13) Equilibrio completo con dosi elevate e progressivamente crescenti: 7 casi (casi 1-4-5-6-7-8-9-10 e 12) Mancata correzione con qualsivoglia dose o farmaco e tendenza a progressivo aggravamento: 1 caso (n. 11)

Risposta alla terapia chirurgica	{ <ul style="list-style-type: none"> Regressione completa e stabile: in 1 caso (n. 10) Regressione completa ma transitoria: 1 caso (n. 9) Regressione subtotale: in 1 caso (n. 4) Miglioramento: 1 caso (n. 12) Nessun miglioramento o peggioramento: 1 caso (n. 11)
Remissioni	{ <ul style="list-style-type: none"> Spontanee <ul style="list-style-type: none"> di lunga durata (oltre 10 anni): 1 caso (n. 3) di breve durata: 3 casi [1 (2 anni), 2 (5 anni), 5 (3 anni)] In seguito a terapia: 1 caso (n. 12) (4 mesi)
Durata della malattia	{ <ul style="list-style-type: none"> Meno di 5 anni: 8 casi (nn. 1, 5, 6, 8, 9, 10, 13) Più di 5 anni (nn. 2, 3, 4, 7, 11)
Alterazioni del timo, rilevabili radiologicamente o dopo intervento chirurgico	{ <ul style="list-style-type: none"> Iperplasia semplice: 7 casi (nn. 3, 7, 8, 9, 10, 11, 12) Timoma: 1 caso (n. 4)
Alterazioni anatomico-funzionali di altre ghiandole endocrine	{ <ul style="list-style-type: none"> Ipertiroidismo: 1 caso (n. 1)

MYASTHENIA GRAVIS NEONATALE E INFANTILE

A parte vanno considerate le forme di myasthenia gravis congenita e infantile. Si tratta in verità di forme piuttosto rare, almeno a giudicare dai casi consegnati in letteratura; ma è presumibile che specie le forme infantili, di cui non mancano recenti osservazioni (un caso figura anche tra le nostre osservazioni (n. 11)), siano molto più frequenti di quanto comunemente si ritenga, in quanto esse possono sfuggire a una diagnosi precoce. Proprio per queste forme pertanto è auspicabile che il ricorso a tutti i mezzi più moderni, clinici ed elettrodiagnostici, possa consentirne il tempestivo riconoscimento, perchè le possibilità di un efficace trattamento terapeutico diminuiscono con il progredire degli anni.

Per quanto riguarda la Myasthenia gravis congenita o neonatale di cui abbiamo riferito già numerosi contributi casistici (pag. 16 e [321-325]) LEVIN ha ritenuto opportuno distinguere la « Myasthenia gravis congenita vera e propria » (estremamente rara dal momento che ne sono riportati solo 8 casi in letteratura) che colpisce i figli di donne non miasteniche, con o senza precedenti familiari di miastenia, dal cosiddetto « stato miastenico neonatale » condizione transitoria riscontrata in nati di madri miasteniche. In questo caso la sintomatologia insorge subito dopo la nascita e comunque entro il terzo giorno di vita, ma, a differenza di quanto si osserva nella forma vera, regredisce completamente in pochi giorni o al massimo entro la quarta-sesta settimana di vita senza più recidivare.

I casi di « Myasthenia gravis neonatale » finora descritti ammontano, secondo una statistica di TENG (1958) a 209 in tutto.

CRISI MIASTENICHE E COLINERGICHE

Nel corso della malattia il miastenico può andare soggetto a due ordini di fenomeni morbosi a rapida insorgenza e di particolare gravità, che richiedono un tempestivo ed energico trattamento terapeutico:

1) *Crisi miasteniche*. Sono caratterizzate dal brusco peggiorare della sintomatologia, con impegno dei muscoli bulbo-profunderanziali e grave compromissione della funzione respiratoria. Tali crisi possono insorgere tanto spontaneamente che in seguito a cause scatenanti (stress, processi infettivi, somministrazione di anestetici specie curarici, manifestazioni tireotossiche ecc.) o a seguito della brusca sospensione della terapia.

2) *Crisi colinergiche*. Conseguono al superdosaggio di farmaci antimiastenici o ad eccessiva sensibilità dell'infermo agli

stessi. Le sindromi colinergiche a cui sono predisposti soprattutto i pazienti con spiccata astenia dei muscoli laringei e respiratori, si caratterizzano per tre gruppi di sintomi:

a) sintomi di tipo muscarinico: anoressia, nausea, scialorrea, lacrimazione, sudorazione, visione appannata, miosi, crampi addominali, diarrea, tenesmo, pollachiuria, ipersecrezione bronchiale, dispnea, senso di oppressione retrosternale ed a volte incontinenza del retto e della vescica;

b) sintomi di tipo nicotinico: fascicolazioni muscolari, macroglossia, disturbi della fonazione, disfagia, crampi addominali, spasmi generalizzati e stanchezza;

c) sintomi nervosi: irrequietezza, ansietà, vertigini, cefalea, disorientamento, stupore, convulsioni.

DIAGNOSI DI MYASTHENIA GRAVIS (*)

La diagnosi di Myasthenia gravis può essere posta già sulla base della anamnesi e del riscontro obbiettivo; tuttavia spesso è necessario l'ausilio di test diagnostici e dell'esame elettromiografico per porre una diagnosi di certezza.

RILIEVI ANAMNESTICI E CLINICI

Anamnesi

Dal racconto del paziente, e più spesso di chi lo accompagna, risulteranno i dati relativi alla precoce sintomatologia algica nucale, alla progressiva astenia, alla sua successiva estensione a vari gruppi muscolari, con tipici aggravamenti in occasione di episodi tossi-infettivi.

In tutti i pazienti deve sempre ricercarsi la presenza di disordini anche larvati nei genitori e nei collaterali, specialmente nella madre. Per quanto si riferisce alle donne merita di indagare sul comportamento della sintomatologia in occasione del flusso mestruale e di eventuali gravidanze.

Particolare interesse rivestono i dati che dimostrano il preesistere o il coesistere di alterazioni endocrine o neurovegetative nell'infermo e nei suoi familiari. Con notevole frequenza

(*) [326-340].

si ritrova anche nell'anamnesi il ricordo di eventi stressanti (infettivi, tossici, psichici) che sembrano aver favorito l'insorgere della prima crisi o delle recidive. Caratteristica della malattia è inoltre il succedersi di remissioni e di esacerbazioni spontanee o provocate da stress.

L'esame obiettivo

L'esame obiettivo permette di rilevare la estensione dei distretti muscolari interessati ed il vario grado del loro impegno. Tutti i sintomi sono generalmente più evidenti la sera che non al mattino. Eccezionalmente tuttavia è dato riscontrare pazienti con sicura diagnosi di Myasthenia gravis in cui l'astenia è avvertita maggiormente al mattino o può comunque accentuarsi in determinati momenti della giornata in rapporto a particolari funzioni organiche (digestione) (vedi caso di FRUGONI) [38].

In genere la malattia esordisce con sintomi a carico dei terriori muscolari sotto il controllo dei nervi cranici. In particolare sono più frequentemente colpiti i muscoli oculari (ptosi, diplopia, ecc.) il cui impegno oltre che precoce è anche tra i sintomi più costanti.

Seguono in ordine di frequenza i muscoli degli arti superiori, del tronco e degli arti inferiori (che presentano dapprima una diminuzione della forza poi un'astenia anche a riposo che diviene sempre più marcata).

I disturbi a carico dei muscoli respiratori sono piuttosto rari e, se presenti, indicativi della particolare gravità della malattia. Anche i disturbi a carico degli sfinteri vescicale e rettale sono segnalati molto raramente.

Spesso i vari sintomi riferiti dal paziente non sono spontaneamente presenti e vanno quindi attentamente ricercati usando anche speciali accorgimenti. Per quanto si riferisce ai *muscoli oculari*, uno dei sintomi più comuni è la ptosi palpebrale. Questo sintomo è più frequentemente bilaterale ma ta-

lora solo unilaterale e si rende più evidente facendo compiere ripetuti movimenti alterni di apertura e chiusura della rima palpebrale (¹).

La diplopia è molto frequente nei miastenici ma è sempre fugace. L'astenia dei muscoli mimici facciali fa assumere spesso al soggetto un volto inespressivo (*facies miastenica*) (fig. 33).

Il paziente, in tal caso, presenta le pliche naso-labiali spianate con apertura pressochè costante della bocca a causa della astenia dei masseteri e tenta di sorreggere il mento colla mano. Il ridere, il fischiare, il protrudere le labbra, per l'insufficienza del risorio e dello zigomatico, appaiono particolarmente difficoltosi e, poichè l'elevatore del labbro superiore e dell'angolo boccale in genere sono indenni, il paziente nel tentativo di compiere tali azioni fa assumere al volto il cosiddetto « ringhio miastenico ».

Spesso si riscontra ristagno del cibo nei fornici gengivali per l'ipotonia dei muscoli masticatori.

Invitato a parlare, il miastenico rivelerà la tipica disartria, con voce di timbro nasale, e, se il discorso si protrae a lungo ininterrottamente, la voce subirà un progressivo affievolimento fino alla completa afonia.

La disfagia che può presentarsi anche a riposo e che costringe il paziente ad aiutarsi coi muscoli ausiliari nella deglutazione dei cibi è più spesso evidente dopo affaticamento e si accompagna a rigurgito dal naso. Se si somministra al paziente un pasto barico e lo si osserva radioscopicamente, si nota che il bolo si arresta a livello dei recessi piriformi per essere poi prontamente deglutito non appena si inietti protigmina.

Le crisi dispnoiche, molto frequenti nei neonati, sono rare da osservare negli adulti.

(¹) Se ne può misurare il grado invitando il paziente ad aprire quanto più è possibile l'occhio ed a guardare davanti a sè; quindi si osserva l'altezza del lembo di sclera che rimane scoperto al di sopra dell'iride.

L'astenia dei muscoli scheletrici si manifesta con difficoltà nel sollevare le braccia, nell'impossibilità di tenere un oggetto nel palmo della mano, nella difficoltà a tenere la testa eretta, a restare in piedi, a sollevarsi dalla posizione supina a quella eretta, nella tipica andatura anserina, ecc. (¹).

L'atrofia è presente solo in una piccola percentuale di casi e si nota più frequentemente a carico dei quadricipiti femorali.

TESTS FARMACOLOGICI

I tests diagnostici più utili per la diagnosi di Myasthenia gravis si fondano sull'impiego di sostanze stimolanti (prostigmina, tensilon ecc.) o inibenti (chinino, curaro ecc.) la placca motrice. Le prime sono di uso più frequente perchè riescono meno pericolose per il paziente.

Test con Prostigmina (¹) — La prova può esser praticata mediante iniezione venosa (test di BUCHTHAL-ENGBAECK) o muscolare di prostigmina (test di VIETS e SCHWAB, 1935):

a) Prova per via endovenosa.

Si pratica una iniezione venosa di mgr. 0,5 di metil-solfato di Prostigmina; il test è di esito positivo, quando entro uno o due minuti si abbia un netto miglioramento o la scomparsa della sintomatologia miastenica.

È questa la tecnica abitualmente seguita a motivo della sua semplicità e della sua immediata risposta. Essa è stata positiva in tutti i nostri casi.

¹) Da notare che l'astenia del miastenico è molto diversa dalla stanchezza fisiologica, poichè i muscoli miastenici, quando sono esauriti, non consentono il più piccolo movimento neppure col più grande sforzo di volontà, il che non accade nella più intensa stanchezza fisiologica.

²) La risposta positiva a questo test può non aversi in alcuni casi iniziali di miastenia (in questi però, se ripetuto a distanza di tempo, il test diverrà positivo) e può anche mancare in casi di miastenia in cui si siano stabilite gravi alterazioni degenerative muscolari (necrotiche e infiammatorie).

b) Per via intramuscolare.

Si pratica una iniezione di mgr. 1,5 di metil-solfato di Prostigmina associato a mgr. 0,6 di solfato d'atropina, e si osserva il comportamento della sintomatologia per 40-50 minuti, ad intervalli di 5-10 minuti.

Il test è positivo, allorchè si abbia un netto miglioramento in questo periodo di tempo.

Questo test si associa abitualmente alla registrazione elettromiografica, in quanto esso può fornire risultati positivi anche in altre neuro-miopatie. Infatti la prostigmina è in grado di produrre, accanto alla risposta massimale, una serie di piccoli potenziali che determinano risposte ripetitive potenzianti la forza muscolare anche in un soggetto normale.

Ciò spiega perchè il test prostigminico in alcune affezioni non miasteniche, ad esempio nelle paresi periferiche, può risultare positivo.

Tali effetti tuttavia si riscontrano per dosi non elevate, avendo queste ultime un effetto inibente sulla contrazione tanto nel soggetto normale che nel paretico.

Su questo differente comportamento è basato il « Test di Harvey » che si esegue somministrando mgr. 0,5-1,5 di prostigmina endoarteria. Nel miastenico la forte dose di prostigmina induce un aumento della capacità contrattile, mentre nel normale si determina inibizione di ogni movimento e l'insorgenza di intense fibrillazioni muscolari.

Test con Tensilon ⁽¹⁾ — Si esegue normalmente per via endovenosa (test di OSSERMAN e KAPLAN) ed intramuscolare associate.

Con siringa da tubercolina si aspirano mgr. 10 di Tensilon e si pratica una prima iniezione endovena; dopo 15 secondi si iniettano mgr. 2 di Tensilon per via intramuscolare.

(1) Si consiglia nei casi di sospetta psiconevrosi di ripetere la prova con placebo.

Se l'individuo in esame è un miastenico, si constata entro 30 secondi un rapido aumento della forza muscolare disgiunto da fascicolazioni muscolari. Queste ultime invece sogliono manifestarsi nel soggetto normale.

Il test del Tensilon serve a differenziare la Myasthenia gravis dalla paralisi bulbare isolata di un nervo cranico e dalla sclerosi multipla; esso permette inoltre di distinguere con tempestività le crisi colinergiche (da superdosaggio di anticolinesterasici) dalle crisi miasteniche (da insufficiente trattamento farmacologico).

Test con Chinino — Si somministrano gr. 0,65 di chinino ogni 2 ore, ripetendo la dose non più di tre volte ed interrompendone la somministrazione non appena compaia la sintomatologia miastenica (test di BENNET e CASH). La prova è controindicata nei pazienti facilmente soggetti a crisi respiratorie, nei quali può riuscire, molto pericolosa.

Test con Curaro — La dose da iniettare si stabilisce in base al peso del paziente e deve essere pari ad $1/20$ di dose curarizzante (nell'uomo: 3 mgr./9 kg. di peso corporeo).

In casi di Myasthenia gravis latente si osserva la comparsa della tipica sintomatologia entro 3-5 minuti dall'introduzione endo-muscolo.

Nei nostri casi questo test non è stato praticato, perchè spesso è mal tollerato e pericoloso.

Test con Acetilcolina — a) Test di E ENGBAECK: la dose minima che iniettata endoarteria è in grado di determinare una contrazione muscolare (dose soglia) è aumentata nel 90% dei miastenici (in media essa si aggira sui 200-600 γ).

b) Test di Grob: si esegue iniettando per via venosa mgr. 1 di Acetilcolina.

Lo stimolo elettrico del muscolo dopo introduzione del farmaco, suscita una risposta pronta e quindi, dopo un intervallo di vari minuti, una risposta tardiva che si protrae a lungo (per 30-50 minuti).

In questa seconda fase della risposta, avrebbero parte principi derivanti dalla idrolisi dell'acetilcolina iniettata.

La successiva introduzione di prostigmina riduce la depressione tardiva nel miastenico (comportamento tipico del blocco competitivo) mentre la rende più marcata nel normale (blocco da depolarizzazione).

Test con Decametonio — Questa prova di CHURCHILL-DAVIDSON riveste un particolare valore perchè permette di differenziare, nelle fasi iniziali, la Myasthenia gravis dalla debolezza isterica, dalla dermatomiosite, dalla miopatia tireotossica. Il Decametonio infatti fornisce una risposta assolutamente tipica, la cosiddetta « dual response » nel miastenico: dopo un fuggevole blocco da depolarizzazione insorge un blocco di tipo competitivo, che risponde subito al trattamento con anti-acetilcolinesterasici. Ciò non accade nei soggetti non miastenici. In questi la paralisi muscolare da C_{10} non risponde, anzi, si accentua, sotto trattamento con farmaci antiacetilcolinesterasici.

ELETTROMIOGRAFIA

L'esame elettromiografico durante la contrazione volontaria rivela nel miastenico la progressiva caduta dell'ampiezza del potenziale d'azione; il fenomeno è legato alla interferenza dei potenziali delle singole fibre il cui numero resta costante a differenza di quanto si verifica nella fatica fisiologica. Questo comportamento nella contrazione volontaria è però comune ad altre neuromiopatie e pertanto da solo non può sempre fornire elementi decisivi per la diagnosi di Myasthenia gravis (fig. 34).

Ai fini diagnostici riesce più utile registrare le risposte muscolari alla stimolazione del nervo motore; in tal modo con opportuni accorgimenti di tecnica, è possibile chiarire se l'alterata risposta muscolare dipenda da errori a livello della placca, del nervo o del muscolo.

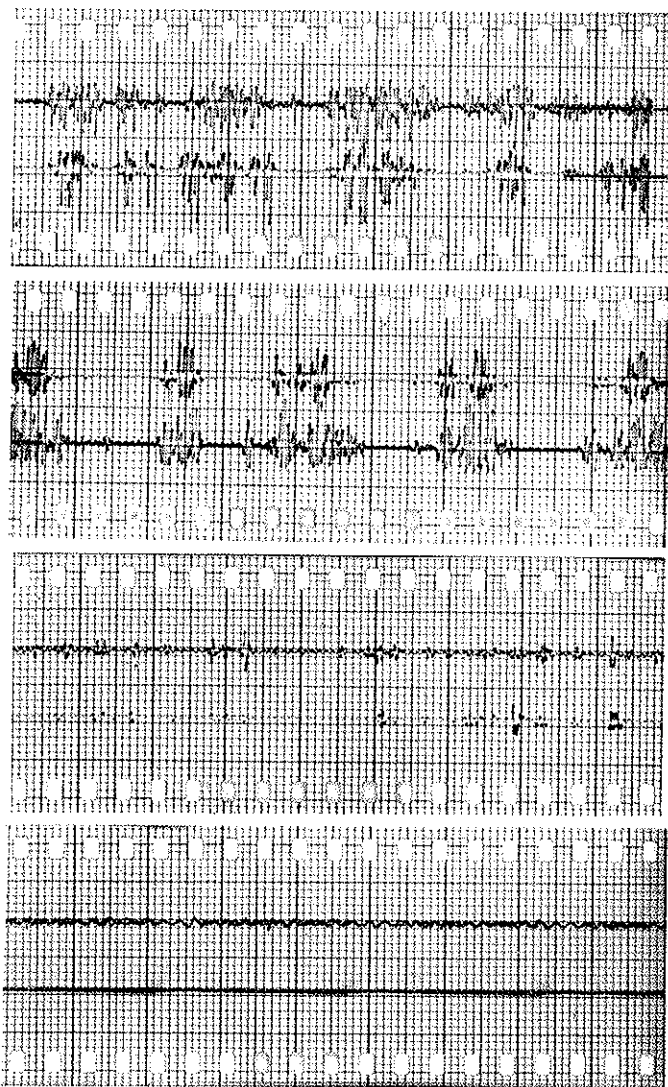


Fig. 34 — Tracciati elettromiografici di soggetto miastenico (osservazione n. 12) (amplificazione 12,5 millivolti \times 1 mm; velocità della carta fotosensibile 14,30 cm/sec. Doppia derivazione dal muscolo tibiale anteriore Sn con aghi elettrodi monopolari concentrici. Tracciati dovuti alla cortesia del prof. M. MILLEFIORINI della Clinica delle Malattie Nervose e Mentali dell'Università di Roma). - A: tracciato registrato all'inizio dello sforzo: potenziali di azione che tendono a raggrupparsi, con vari intervalli di immobilità, alla linea isoelettica; B: ritmizzazione irregolare con raggruppamenti di potenziali di azione non uguali e non sincroni nelle due derivazioni; C: estinzione della attività elettrica con graduale progressiva riduzione delle unità motorie; D: silenzio elettrico.

JOLLY per primo (1894) rilevò che la stimolazione faradica del nervo motore determinava una rapida caduta con progressivo esaurimento del potenziale d'azione muscolare, che poteva però tornare alla normalità solo che si facesse variare l'intensità di corrente.

Questa reazione è ancora valida a mettere in evidenza la tipica esauribilità miastenica, tuttavia la sua primitiva schematica formulazione non era sufficiente a garantire da numerose cause di errore.

I lavori di numerosi ricercatori hanno contribuito a precisare le modalità tecniche di questa reazione ed attribuirle una alta specificità.

Pertanto, prima di indicare gli accorgimenti tecnici necessari alla buona esecuzione della R. di Jolly conviene esaminare le basi fisiologiche del comportamento elettromiografico delle placche motrici.

Una fine esplorazione funzionale delle giunzioni neuro-muscolari si realizza mediante lo studio delle risposte elettromiografiche a stimoli di varia frequenza indotti attraverso il nervo motore. In questo modo, se si aumenta progressivamente la frequenza degli stimoli, già nel normale, oltre il limite di frequenza critica, si ha la improvvisa caduta della risposta muscolare elettrica e meccanica. Questo fenomeno è espressione di fatica della giunzione neuromuscolare: si verifica infatti dopo impulsi di frequenze nettamente inferiori a quelle che il nervo è in grado di condurre e quando il muscolo ancora può rispondere alla stimolazione diretta. Esso deriva dunque da una peculiare attitudine funzionale della placca motrice, che vale ad impedire il passaggio di impulsi troppo frequenti e quindi dannosi. Basta però ridurre la frequenza della stimolazione, per ottenere la normale rapida ricomparsa della risposta muscolare. Ciò differenzia questo fenomeno da quello che avviene nella fatica fisiologica in cui la caduta di potenziale persiste qualunque sia la frequenza della stimolazione usata.

Si ritiene che questo particolare blocco fisiologico possa

esser motivato da una brusca caduta della eiezione di acetilcolina per esaurimento delle riserve presinaptiche ovvero da una prolungata depolarizzazione da accumulo di acetilcolina.

A differenza del soggetto normale, in cui occorrono stimoli di frequenza superiore ai 40/secondo, esso suole verificarsi nel miastenico in maniera brusca e precoce già per stimoli di frequenza molto minore. Questo comportamento elettromiografico, che è seguito da rapida ripresa della risposta muscolare (dopo 1-2'') appena si riduce la frequenza degli stimoli, rappresenta una delle più peculiari caratteristiche del disordine di placca del miastenico e comporta un valido aiuto diagnostico. Notevole valore riveste inoltre lo studio della risposta elettromiografica alla somministrazione della prostigmina. Questo farmaco è in grado di riportare alla norma il quadro elettromiografico correggendo la caduta d'ampiezza delle unità attivate ed il suo effetto è pure evidente sulla contrazione volontaria del miastenico.

La « Scuola di HOPKINS » ha valorizzato nella diagnosi di Myasthenia gravis accanto all'esauribilità della risposta muscolare per stimolazioni separate da intervalli (100 ms) di gran lunga maggiori di quelli necessari a fare esaurire un muscolo normale (non meno di 50 ms), anche l'aumento di ambedue le fasi del potenziale, senza variazioni della durata, per intervalli appena inferiori a 70 ms (« facilitazione vera » da aumento del numero delle fibre muscolari attivate) ⁽¹⁾.

Tali elementi (esaurimento precoce e facilitazione vera) sarebbero ambedue caratteristici e costanti nella Myasthenia gravis rappresentando due aspetti opposti di uno stesso disturbo fondamentale rivelantesi con un andamento ciclico in funzione degli intervalli di tempo con cui si succedono gli stimoli.

Secondo TORDA e WOLFF durante una stimolazione di 10 impulsi al secondo per 2 minuti, il riscontro elettromiografico di

⁽¹⁾ Nel normale si avrebbe aumento di ampiezza della sola seconda fase del potenziale e per stimoli ad intervalli appena inferiori a 50 ms.

una caduta notevole della capacità contrattile prima del 30^o sec. deporrebbe per un disturbo miastenico.

In pratica per raccogliere correttamente i dati elettromiografici più importanti per la diagnosi di un blocco di placca miastenico — e soprattutto nei casi in cui il disordine è più sfumato e rasenta i limiti delle condizioni fisiologiche — è opportuno attenersi, come consiglia PINELLI [331], all'associazione dei seguenti tests:

a) stimolazione con correnti di intensità sopra massimale ⁽¹⁾ (che hanno il duplice vantaggio di eccitare tutte le fibre contenute nel nervo e di fornire un margine di sicurezza contro errori di procedura) e di frequenza elevata (ma pur sempre inferiore a quella consentita dal tempo di refrettarietà del nervo e del muscolo) con brevi treni di stimoli a 100 Hz. La prova è positiva allorchè si registri una caduta di ampiezza maggiore del 10%, dopo i primi 20 stimoli;

b) stimolazioni sopra massimali con treni prolungati di 40 Hz: in caso di positività si ha una caduta maggiore del 20% nei primi 10'';

c) conviene inoltre ripetere le suddette prove di stimolo dopo iniezione di prostigmina: la prova è positiva quando le cadute di ampiezza risultano dopo prostigmina nettamente inferiori a quelle di base. In questo caso peraltro è opportuno praticare anche il test di Harvey per escludere la possibilità che si tratti di risposta aspecifica alla prostigmina (vedi pag. 128).

L'esame elettromiografico — corredato dai tests già descritti — consente in genere di analizzare compiutamente il disturbo di placca del miastenico.

⁽¹⁾ Per determinarla si ricerca dapprima la intensità-soglia dello stimolo nervoso capace di provocare all'elettromiogramma un potenziale muscolare; quindi la si aumenta progressivamente sino a che non si ottiene più alcun aumento del potenziale muscolare (intensità massimale). In genere un aumento del 10-20% di questa ultima garantisce una intensità sopra massimale sufficiente.

In tutti i nostri pazienti l'indagine elettromiografica, eseguita secondo i suddetti criteri, ci ha permesso sempre di cogliere chiaramente tipiche alterazioni miasteniche e ci ha confermato inoltre l'utilità di tale mezzo diagnostico anche nel fornire preziosi elementi per il giudizio prognostico e terapeutico. Peraltro nei casi in cui l'insufficienza della terapia con anticolinesterasici, dovesse far sorgere il dubbio che si sia instaurato un blocco di tipo depolarizzante (eccesso di acetilcolina o di antiacetilcolinesterasici ecc.), potrà essere necessario e decisivo ai fini di un corretto indirizzo terapeutico far ricorso alla misura del potenziale di membrana a livello delle placche motrici, secondo la tecnica di recente messa a punto da R. J. JOHNS (62).

ALTRI RILIEVI TECNICI E DI LABORATORIO

Per la diagnosi di Myasthenia gravis e per un corretto indirizzo terapeutico sono soprattutto di grande utilità e di attuale interesse alcune indagini radiologiche e di laboratorio.

Tra le prime è da ricordare l'uso della stratigrafia associata con pneumomediastino [413-417] e soprattutto la stratigrafia assiale trasversa tanto valorizzata dalla nostra scuola (TORSOLI e coll.). Tale tecnica è stata da noi usata con lusinghieri risultati nell'evidenziare immagini tinniche non facilmente individuabili con gli esami standard (figg. 25 - 31). A questo scopo riesce di grande utilità, anche per la sua semplicità, l'uso del pneumomediastino per via coccigea (VALDONI P., VENTURINI e coll.), come illustrato dalla fig. 24.

Con entrambi questi metodi è possibile evidenziare nitidamente il timo nel contesto degli organi mediastinici.

Tra gli esami di laboratorio, a parte i dosaggi della creatina, della creatinina e degli elettroliti, le cui alterazioni non sono nè costanti nè patognomoniche, è oggi attribuito grande valore

alla ricerca dei fattori antinucleari e degli anticorpi antimuscolo nel plasma mediante le metodiche di WHITE e MARSHALL [142], di STRAUSS e coll. [140-141] e di FELTKAMPS e coll. [316], nonchè al dosaggio delle frazioni del complemento in quanto le frazioni C_2 e C_4 risultano sensibilmente ridotte (OSSERMAN e coll. [313]). Devono infine essere ricordati, per la loro utilità ed il comune uso nella valutazione quantitativa dell'impegno muscolare, i metodi ergografici (dinamometro a molla calibrato e simili) ed il « Lancaster red and green test » che permette di misurare l'entità della diplopia in base al grado di diottro prismatico necessario per correggere il difetto visivo nell'apposito apparecchio a luci colorate.

DIAGNOSTICA DIFFERENZIALE

Delineati così gli elementi fondamentali per la diagnosi di Myasthenia gravis non ci resta che elencare brevemente alcuni criteri atti a differenziare la miastenia da altre malattie nelle quali può rinvenirsi qualcuno dei suoi sintomi. Convienne anche fare cenno ai criteri che consentono di differenziare alcuni particolari quadri clinici che per molti aspetti (comportamento elettromiografico, risposta alla prostigmina, ecc.) più facilmente possono confondersi con la vera Myasthenia gravis (sindromi miasteniche secondarie e quadri miasteniformi).

DIAGNOSI DIFFERENZIALE DEI SINGOLI SINTOMI

Nel quadro clinico della Myasthenia conviene esaminare partitamente il comportamento dei muscoli oculari, della muscolatura corporea, del sistema nervoso.

1) Per quanto riguarda i *segni oculari* va segnalato che la ptosi e la diplopia possono presentarsi anche nelle altre seguenti condizioni:

a) malformazione congenita; in tale caso oltre che essere evidenti dalla nascita esse hanno carattere di stabilità.

b) involuzione dei nervi oculomotore, trocleare, abducente, promossa da infezioni, traumi, tumori. In questi casi peraltro, a differenza della Myasthenia gravis (nella quale il

muscolo ciliare è integro) sono alterati i riflessi pupillari e vi è anisocoria.

c) aneurismi intracranici: questi però comportano anche cefalea, dolore ai bulbi oculari, riduzione o assenza della sensibilità corneale.

d) sclerosi a placche nella quale vanno di solito associati a nistagno, (questo invece è rarissimo nel miastenico).

e) neuropatie da diabete, lue, difterite, sindrome di Guillain-Barrè: in genere però in questi casi essi costituiscono soltanto un sintomo collaterale e la natura del disturbo è facilmente chiarita dal riconoscimento della malattia di fondo.

f) Sindrome di Bernard-Horner, nella quale vanno però congiunti alla miosi, all'enoftalmo e alla riduzione della rima palpebrale.

g) paralisi isolata dell'oculomotore, in genere associata a midriasi.

h) La cosiddetta « oftalmoplegia progressiva », malattia familiare che si manifesta in genere nell'infanzia, ma può anche comparire dai 20 ai 30 anni. La paralisi colpisce dapprima l'elevatore della palpebra superiore e guadagna progressivamente gli altri muscoli oculari entro un certo numero di anni.

Questa malattia peraltro in genere è bilaterale; solo di rado è localizzata a un solo occhio, come invece si osserva nel miastenico. La diagnosi differenziale con la Myasthenia gravis si fonda sul riconoscimento del carattere familiare della malattia, sul rilievo che essa è circoscritta ai muscoli oculari, sul risultato negativo dei tests diagnostici.

2) *L'astenia* del miastenico va differenziata da quella propria di altre sindromi, quali:

a) le malattie muscolari primitive (dermatomiosite, distrofia muscolare progressiva). In queste l'astenia è di tipo in-

termittente, mentre nel miastenico è costante seppur variabile nella intensità; inoltre il muscolo va lentamente incontro alla atrofia, mentre il muscolo miastenico raramente è atrofico.

b) paralisi di tipo centrale. In esse i muscoli sono spastici e presentano movimenti fibrillari; concomita inoltre la accentuazione dei riflessi osteo-tendinei e la comparsa di riflessi patologici.

c) distruzione delle cellule delle corna anteriori del midollo; in questo caso all'astenia si accompagna la scomparsa dei riflessi osteo-tendinei e la marcata ipotonia muscolare.

3) *Una sintomatologia bulbare* che ricorda quella del miastenico può aversi nelle seguenti malattie:

a) poliomielite bulbare; in tal caso però si accompagna a febbre, rigidità nucale, leucorrachia;

b) sclerosi laterale amiotrofica e paralisi progressiva a localizzazione bulbare, le quali si accompagnano ad atrofia e movimenti fibrillari della lingua, ad assenza del riflesso palatale e masseterino;

c) sindrome pseudobulbare da arteriosclerosi cerebrale, che si accompagna a riso e pianto spastico, andatura a piccoli passi, ecc.

d) distrofia muscolare da involuzione bulbare, che per la sua estrema rarità non si può confondere con altre sindromi.

4) *L'atrofia muscolare* che nel miastenico è rara, può conseguire a immobilità prolungata delle articolazioni, a miositi, a malattie del midollo o del neurone periferico, a disendocrinie (ipertiroidismo); ma in tutti i casi è facilmente riconoscibile il motivo patogenetico dell'atrofia stessa. Più difficile è la diagnosi differenziale con « l'atrofia muscolare progressiva ». A questo proposito devono tenersi presenti i seguenti criteri:

a) nell'atrofia muscolare progressiva raramente sono colpiti i muscoli oculari, al contrario di quanto avviene nella mia-

stenia. Inoltre l'atrofia è localizzata alla radice degli arti e risparmia i muscoli delle estremità; nel miastenico invece la distribuzione non è così tipica;

b) nell'atrofia muscolare progressiva i muscoli degli arti inferiori sono in preda ad una pseudo-ipertrofia per cui appaiono ingrossati, duro-elastici; tale fenomeno non si riscontra nel miastenico;

c) infine la malattia ha un carattere familiare, ereditario e si manifesta nell'età infantile; queste condizioni solo eccezionalmente si possono verificare nella *Myasthenia gravis*.

DIAGNOSI DIFFERENZIALE CON ALTRE MALATTIE DEL SISTEMA NERVOSO E MUSCOLARE

Convieni ricordare alcuni stati morbosi che si manifestano con un quadro clinico per alcuni aspetti analogo a quello della *Myasthenia gravis*.

Miotonia congenita. — Rara miopatia ereditaria, caratterizzata da marcata ipertrofia muscolare e da abnorme persistenza delle contratture muscolari. In realtà i muscoli più colpiti sono quelli degli arti, ma possono venire interessati anche i muscoli mimici, gli oculomotori, i linguali. Raggiunto il suo completo sviluppo verso il ventesimo anno la malattia resta stazionaria senza alcuna tendenza alla progressione. È caratteristico il comportamento dei muscoli miotonici i quali rispondono alla stimolazione elettrica con una contrazione eccessivamente prolungata oltre la cessazione dello stimolo. La prostigmina provoca nel miotonico una marcata esacerbazione della sintomatologia, la quale invece migliora sensibilmente con il chinino; questo comportamento è del tutto opposto a quello del miastenico.

Sclerosi a placche. — Presenta alcuni sintomi in comune con la Myasthenia gravis (diplopia, disartria, astenia). Ma nella sclerosi a placche l'astenia muscolare va congiunta ad accentuazione dei riflessi osteo-tendinei, alla mancanza dei riflessi addominali ed alla presenza di riflessi patologici, tipo BABINSKY. Inoltre in questi infermi sono sempre presenti disturbi della sensibilità e tremore intenzionale. Anche la disartria assume caratteri particolari; il linguaggio è scandito, esplosivo, spesso inintelligibile. I sintomi a carico dei muscoli oculari sono sempre accompagnati da nistagmo. La fatica non modifica l'astenia dello sclerotico. Il liquor presenta aumento delle globuline e positività della reazione del benzoino.

Sclerosi laterale amiotrofica. — In questa affezione legata ad involuzione dei neuroni centrali e periferici, caratterizzata da una grave e progressiva atrofia a tipo spastico con prevalenza ai muscoli delle estremità, possono esser colpiti anche i muscoli preposti alla fonazione, alla deglutizione, alla masticazione, all'articolazione della parola. La diagnosi differenziale con la Myasthenia gravis può riuscire talora molto difficile, anche perchè talora i malati possono reagire in modo positivo ai tests diagnostici in uso per la Myasthenia gravis, specie quando i farmaci vengano usati in dosi non molto forti.

Paralisi familiare. — Si differenzia dalla Myasthenia gravis per il suo carattere familiare, per il caratteristico decorso critico con periodi di completo benessere. In questi pazienti bisogna evitare l'introduzione di farmaci anticolinesterasici, perchè questi producono facilmente crisi colinergiche difficilmente regredibili.

Miopatia tireotossica. — Essa è caratterizzata da facile stancabilità, ipotonia ed atrofia muscolare, di solito più marcate in corrispondenza dei muscoli del cingolo pelvico e degli arti inferiori, per cui il malato ha difficoltà a mantenere la stazione eretta. Poichè l'astenia si può manifestare anche a carico dei muscoli bulbari e di solito precede l'insorgenza dei sintomi tos-

sici, può venir facilmente confusa — in questa fase — con la Myasthenia gravis; a differenziarla da questa valgono però i risultati del test col tensilon — che risulta sempre negativo — e la presenza dei segni anche sfumati dell'ipertiroidismo.

Polimiosite, dermatomiosite, neuromiosite, si distinguono dalla Myasthenia gravis perchè non danno la tipica reazione elettromiografica e non risentono della somministrazione di prostigmina.

Miopatia carcinomatosa. — Oltre che esser sintomatica si differenzia sempre dalla Myasthenia gravis per il fatto che nel miastenico la facilitazione post-tetanica è dell'ordine di 2-3 mvolt, mentre nel carcinomatoso si possono raggiungere valori pari a circa 20 volte il potenziale iniziale. Inoltre in essa i tests diagnostici per la Myasthenia gravis sortono effetto negativo.

Anche le *psiconeurosi* possono talora dar luogo a disturbi che simulano il quadro miastenico. Ma è tipica di questi malati la localizzazione fissa su di un particolare distretto muscolare che in genere non corrisponde ad alcuno di quelli più frequentemente colpiti dai sintomi miastenici. Pertanto nella esecuzione dei tests diagnostici, è bene far precedere ciascuna prova dalla somministrazione di un placebo.

DIAGNOSI DIFFERENZIALE CON LE SINDROMI MIASTENICHE SECONDA- RIE O SINTOMATICHE

In clinica è frequente il riscontro di manifestazioni miasteniche localizzate o generalizzate, con caratteri più o meno completi ed insorgenti nel corso di malattie di natura ed eziologia diverse.

Sindromi miasteniche, che talora presentano il quadro elettromiografico della Myasthenia gravis e rispondono almeno in

parte al trattamento con la prostigmina, possono insorgere nel corso di affezioni del sistema nervoso centrale e periferico, di endocrinopatie, di malattie muscolari, di intossicazioni [30].

In particolare si sono descritte sindromi miasteniformi insorte in infermi con tumori cerebrali o con emiplegie, polioencefaliti post-vacciniche, virali, sclerosi a placche, sindromi extrapiramidali (specie del tipo Parkinsoniano), radicolo-polinenriti differiche (Sindrome del Negro) [260] o da sieroterapia.

Tra le sindromi miasteniche più rare e di più difficile diagnosi differenziale ricordiamo quelle della « Miopatia atipica di Alajouanine » [338] e della « Forma mesocefalica atipica di Guillain » con oftalmoplegia ricorrente [339] e ancora quelle descritte in soggetti con sindrome di THOMSEN e con altre miopatie primitive. Le forme secondarie ad endocrinopatia sono state descritte nei capitoli dedicati alle singole ghiandole endocrine. Tra le sindromi miasteniche conseguenti ad intossicazione conviene ricordare quelle da tossina botulinica, da gas asfissianti e quelle descritte nei masticatori di tabacco alterato. Per molte di queste sindromi l'accurato esame elettro-miografico consente di cogliere — con notevole frequenza — elementi sufficienti a differenziarle dalla tipica Myasthenia gravis.

Tuttavia per la maggior parte di queste sindromi il criterio clinico discriminativo fondamentale dalla Myasthenia gravis è costituito dal fatto che in esse il fenomeno miastenico non rappresenta l'elemento essenziale in quanto il quadro morboso è dominato dai sintomi dell'affezione fondamentale e la terapia di queste, quando sia possibile, vale a cancellare la sindrome miasteniforme.

Il termine di « Myasthenia gravis » deve pertanto riservarsi soltanto a quei casi nei quali la classica fenomenologia miastenica non s'accompagna ad alterazioni del sistema nervoso centrale o periferico, o ai sintomi di altre malattie protopatiche, quale epifenomeno delle stesse.

TERAPIA DELLA MYASTHENIA GRAVIS (*)

TERAPIA MEDICA

Nel trattamento del miastenico trovano anzitutto impiego i « farmaci dotati di azione antiacetilcolinesterasica », i quali sono in grado di rimuovere il blocco neuromuscolare, in quanto ostacolano la inattivazione dell'acetilcolina da parte dell'enzima specifico.

Questi farmaci sono di due tipi:

a) alcuni contengono un gruppo ammonico quaternario e sono in grado di bloccare l'acetilcolinesterasi in modo reversibile. Fanno parte di questo gruppo: la Prostigmina; il Mestinon; il Tensilon; il Mytelase;

b) altri hanno una struttura chimica diversa e bloccano la acetilcolinesterasi in modo irreversibile, o attaccandola nel legame esterasico (alchilfosfati), o legandosi ad essa in forma chimica stabile (esteri fosforici organici non ciclici). Tali sono il Tetra-etil-piro-fosfato (TEPP); l'Esa-etiltetra-fosfato (HETP); il Disopropilfluorofosfato (DFP); l'Octametilpirofosforamide (OMPA) ed inoltre l'O-O-diethyl-S-2trimethylammonium-ethylphosphonothiolato ioduro (Phospholine) e l'isopropilmetilfosforofluoridrato (SARIN).

Questi esteri fosforici organici, a causa della loro solubilità nei grassi esplicano evidente azione tossica sul sistema nervoso

(*) [341-406].

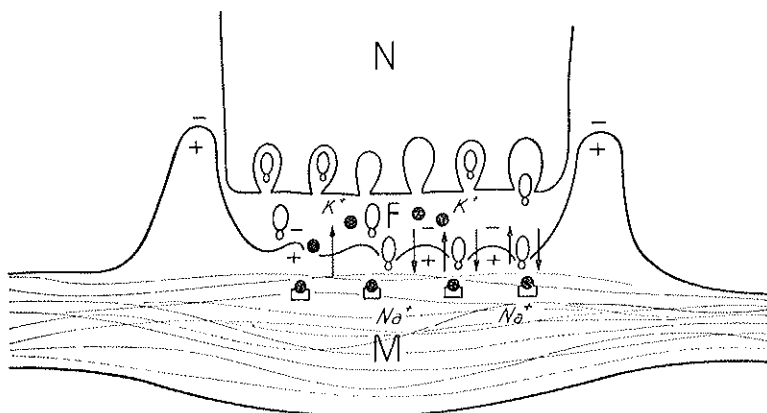


FIG. 35 — Azione dei farmaci anticolinesterasici: le molecole del farmaco si combinano con quelle di acetilcolinesterasi, bloccandole e permettendo una più completa depolarizzazione anche in presenza di ridotta eiezione di acetilcolina.

N = terminazione nervosa; F = fessura sinaptica; M = fibra muscolare (la fibra è polarizzata se il segno + si trova fuori della fibra ed il segno - si trova dentro; inversamente la fibra è depolarizzata); O = vescicola sinaptica chiusa; \bigcirc = vescicola sinaptica aperta; \bigcirc = molecole di acetilcolina; \bullet = molecole di colina;

\bigcirc = molecole di acetile; \boxplus = molecole di acetilcolinesterasi; \bullet = molecole di sostanza anticolinesterasica; \boxplus = molecole di sostanza anticolinesterasica combinate a molecole di acetilcolinesterasi; \uparrow = ioni che fuoriescono dalla membrana muscolare; \downarrow = ioni che penetrano nella membrana muscolare; K^+ = potassio-ioni;

Na^+ = sodio-ioni; --- = impulso nervoso.

e sull'apparato digerente. Inoltre, poichè essi non esplicano efficacia maggiore della prostigmina e dei suoi simili, l'uso di questi farmaci è stato quasi definitivamente abbandonato. Pertanto parleremo soltanto dei farmaci del primo gruppo.

Farmaci anticolinesterasici

Il meccanismo generale di questi farmaci è illustrato nelle figure 35 e 36.

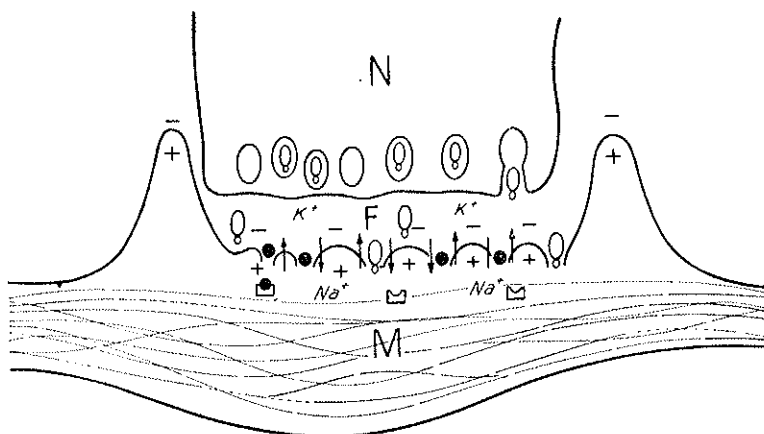


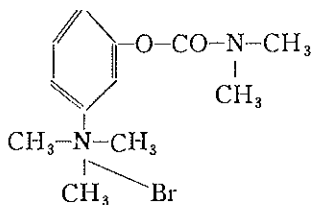
FIG. 36 — Possibile meccanismo di azione «depolarizzante diretta» dei farmaci anticolinesterasici; tale meccanismo è ritenuto operante accanto a quello di inibizione della acetilcolinesterasi, che da solo non è sufficiente a spiegare del tutto la loro efficacia.

N = terminazione nervosa; F = fessura sinaptica; M = fibra muscolare (la fibra è polarizzata se il segno + si trova fuori della fibra ed il segno - si trova dentro; inversamente la fibra è depolarizzata); O = vescicola sinaptica chiusa; \bigcirc = vescicola sinaptica aperta; \bigcirc = molecole di acetilcolina; \bigcirc = molecole di colina;

\bigcirc = molecole di acetile; \boxtimes = molecole di acetilcolinesterasi; \bullet = molecole di sostanza anticolinesterasica; \boxtimes = molecole di sostanza anticolinesterasica combinate a molecole di acetilcolinesterasi; \uparrow = ioni che fuoriescono dalla membrana muscolare; \downarrow = ioni che penetrano nella membrana muscolare; K^+ = potassio-ioni;

Na^+ = sodio-ioni; --- = impulso nervoso.

Prostigmina. — Estere di-metil-carbonico del bromuro di 3-idrossifenil-trimetil-ammonio, è una base ammonica terziaria.



Agisce ancorandosi alla parte anionica della molecola acetilcolinesterasica e impedendo la fissazione dell'acetilcolina all'enzima.

Oltre all'azione antiacetilcolinesterasica, ha anche azione anticurarica. È un farmaco poco tollerato dai soggetti non miastenici. L'uso della prostigmina comporta peraltro i seguenti svantaggi:

a) l'assuefazione, frutto obbligato dei trattamenti protratti a lungo ed a forti dosi;

b) la comparsa di ridotta tolleranza al farmaco man mano che il miastenico si avvia verso la remissione;

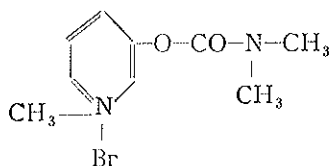
c) l'azione fugace; per cui mentre essa è un ottimo medicamento nelle forme lievi di miastenia — in cui necessitano modeste dosi giornalieri — non è possibile usarla nelle forme gravi in cui andrebbe somministrata ad intervalli assai brevi;

d) l'insorgenza di crisi colinergiche da superdosaggio che interessano l'apparato digerente e si manifestano con scialorrea, nausea, vomito dolori addominali, diarrea. La dose del farmaco varia da un minimo di 3 cp. da 15 mg. al giorno, ad un massimo di 100 cp. pro die nei casi più gravi. La giusta dose da somministrare va quindi stabilita caso per caso, aumentandola in particolari circostanze (stress, emozioni, gravidanza, ricorrenze mensili ecc.).

Quando il paziente sia afflitto da disfagia o rigurgito si ricorre alla somministrazione parenterale del farmaco alla dose di mg. 1,5 per iniezione intramuscolare, o di mg. 0,5 per iniezione venosa. Si sono anche allestiti preparati di prostigmina ad azione ritardata (slow release tablets), i quali sono meno maneggevoli.

Mestinon. — o Piridostigmina, differisce chimicamente dalla Prostigmina per la presenza, al posto dell'anello benzenico, di un anello piridinico. È pertanto una base ammonica

quaternaria (bromuro di piridostigmina, o estere dimetil-carbamico del bromuro di 3-idrossi-1-metil-piridina).



Agisce in quanto attacca l'acetilcolinesterasi soprattutto nella parte esterasica, ma anche in quella anionica.

Rispetto alla prostigmina presenta i seguenti vantaggi:

a) la sua azione dura più a lungo di quella della Prostigmina, sebbene si manifesti anch'essa con un certo ritardo;

b) azione più specifica sui muscoli innervati dai nervi cranici; esso pertanto è più attivo della prostigmina su la ptosi, su la diplopia, su la disartria, ed ha minore azione (1/4 rispetto alla Prostigmina) sulla muscolatura liscia intestinale e sul vago;

c) molti casi resistenti alla Prostigmina, sono invece sensibili al Mestinon (da 1/4 ad 1/8);

d) minor tossicità della Prostigmina, che si esprime con la rarità delle crisi colinergiche.

Il farmaco si può somministrare per bocca alla dose di 1 compressa da 60 mg. ogni 3-4 ore; per via intramuscolare o per via endovenosa alla dose di 2 mg al giorno.

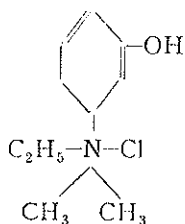
Sono stati sintetizzati, a partire dalla prostigmina e dal mestinon, altri composti ottenuti legando agli atomi di N del nucleo fondamentale (acido carbammico) di due molecole dei suddetti composti-base, catene laterali di gruppi metilenici (da 4 a 10). Si sono create così le forme Bis note con le sigle BC40, BC47, BC51. Le più usate sono la Bis-neostigmina (BC40) e la

Bis-piridostigmina (BC51), dotate di azione più potente e più protratta.

Il BC40 (due molecole di neostigmina legate tra loro con sei gruppi metilenici) avrebbe una durata di azione 10 volte maggiore della prostigmina ed una tossicità pari ad 1/3.

Il BC51 ha azione da 10 a 100 volte più prolungata nel tempo rispetto alla prostigmina ed una tossicità molto minore (1/20). Per la loro stabilità danno una protezione molto protratta e sono stati utilizzati alla dose di mg. 0,3-0,5 ogni tre o quattro giorni, con risultati soddisfacenti (PATEISKY e coll. [347-351]). Tuttavia presentano il rischio dell'accumulo e del superdosaggio (crisi colinergiche) ed inoltre talora è stata osservata l'insorgenza di accessi epilettiformi. Questo riduce pertanto notevolmente la loro maneggevolezza.

Tensilon. — Cloruro di Idrofonio (3-idrossi-fenil-etil-dimetil-ammonio):

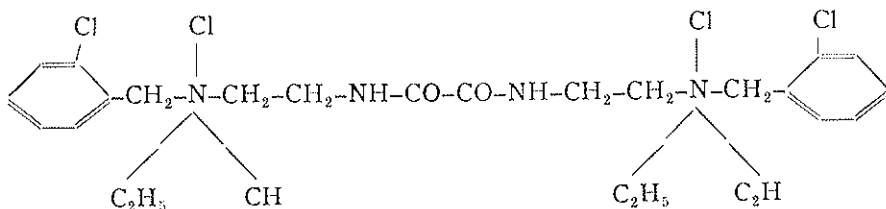


WESTERBERG nel 1951 [343], notò che questo farmaco, introdotto per endovena, esplicava una azione quanto mai rapida sulla muscolatura volontaria.

Peraltro il suo effetto è molto fugace, sicchè esso viene impiegato quasi esclusivamente a scopo diagnostico (Test di OSSERMAN). La dose per adulti è di 1 cc. (10 mg.) da iniettare endovena in due volte (0,2 cc. in 15'', e gli altri 0,8 cc. dopo 30'' dalla prima introduzione). Nel caso che la prima dose (0,2 cc.) suscitò una risposta esagerata, si può ripetere la prova dopo 1/2 ora con 0,1 cc.

Nei bambini si impiegano dosi variabili da 1 a 2 mg., a seconda del peso. Il Tensilon si trova in commercio in flaconi da 10 cc. (100 mg.).

Mysuran e Mytelase. — Rispettivamente Winn 8077 e cloruro di N-N₁-bis (2dietilaminoetil) examide bis-2-clorobenzile.



Ha sul Mestinon i seguenti vantaggi:

- a) azione marcatamente più lunga;
- b) tossicità intermedia tra la Prostigmina ed il Mestinon;
- c) induce minor secrezione bronchiale, per cui il suo uso è particolarmente indicato nei pazienti in preda a disturbi respiratori, specie quando si renda necessaria la loro intubazione;

d) azione elettiva sull'astenia muscolare periferica, per cui si usa con successo nel trattamento delle crisi miasteniche.

L'unico svantaggio è costituito dalla possibile insorgenza di crisi cefalalgiche molto moleste.

La dose media [346] [352] è di 5 compresse — da 7,5 mg. — al giorno, da somministrare a distanza di 4 ore una dall'altra.

È bene raggiungere la dose terapeutica per gradi, iniziando con 5 mg. ed aumentando gradualmente.

Galantamina. — Nell'ambito di questo gruppo di farmaci conviene ricordare anche la Galantamina o Nivalina, un alcaloide estratto da alcune varietà di bucaneeve (rispettivamente

dal *Galanthus Voronovii* in Russia [355] e dal *Galanthus Nivalis* in Bulgaria) [354]. Chimicamente è un derivato della 1-etil-N-metil-fenantridina contenente un atomo di azoto terziario: mostra di possedere chiare proprietà antiacetilcolinesterasiche ed è inoltre scarsamente tossico.

La sperimentazione di questo farmaco (356) (357) nella myasthenia gravis è ancora scarsa ed i risultati sono stati veramente buoni solo in alcuni casi. Si tratta dunque di un rimedio di relativa efficacia (certamente inferiore agli altri antiachasici già descritti) che può essere però utilmente impiegato anche da solo nel trattamento della Myasthenia gravis.

È in commercio come bromidrato di galantamina (Galantamin o Nivalin) in soluzione acquosa.

La posologia varia dai 2,5 ai 10 mg. al giorno (0,5-2 cc. della soluzione) per via sottocutanea.

Può dare effetti collaterali indesiderabili (bradicardia, nausea, vomito, diarrea, vertigini, scialorrea, secchezza delle fauci), peraltro dominabili con l'atropina.

Farmaci con meccanismo non anticolinesterasico

Merita anche far menzione di un altro gruppo di farmaci, il cui uso terapeutico riveste ormai soltanto un'importanza storica e per altri ha fornito risultati incostanti o modesti.

La terapia con Glicocollela proposta da THOMAS alla dose di 10-15 g./pro die, dà scarsi benefici.

Il solfato di efedrina, usato in aggiunta alla prostigmina, ne migliorerebbe gli effetti in circa il 15% dei casi. La dose impiegata è pari a 25 mgr. e va somministrata 3 volte al giorno.

La guanidina, secondo DESMEDT avrebbe la proprietà di sensibilizzare i ricettori di placca all'acetilcolina, senza aumentarne la durata d'azione.

L'urecolina (cloruro di uretano) [359] ha la capacità di potenziare la forza muscolare quando venga associata al metinon, all'acetilcolina ecc.

Il cloruro ed il gluconato di potassio sono molto usati come terapia adiuvante, nella dose di 10-15 gr. al giorno frazionata in dosi singole di 4-6 gr. l'una. Possono però dar luogo a fenomeni d'intolleranza (diarrea, nausea, aumento della diuresi).

La vit. K (2-metil- -4 naftochinone) ha trovato impiego nella terapia della Myasthenia gravis per il suo noto effetto anti-Acetilcolinesterasico, più marcato sull'Acetilcolinesterasi vera.

Ricordiamo i benefici risultati ottenuti da DE FALCO e BALBI [148] con dosi di mgr. 10 pro die endovena, e confermati dai reperti enzimatici, elettromiografici ed ergometrici.

La parotina (estratto di ghiandola parotide) è stata introdotta nella terapia della Myasthenia gravis per la sua proprietà di favorire i processi di fosforilazione. Essa interverrebbe in particolare nel processo di fosforilazione della colina (effetto positivo sulla colinoacetilasi). A tale azione infatti, più che al non documentato effetto inibente l'Acetilcolinoesterasi serica va riferito il suo benefico effetto nel disordine miastenico. TAKAKAOKA e coll. [310] l'hanno usata alla dose di 3 mg. pro die in 7 casi di Myasthenia gravis; gli Autori hanno ottenuto risultati lusinghieri in 4 infermi, negativi in un caso con associata tireotossicosi, modesti o nulli negli altri 2 casi. Il preparato non è ancora entrato nell'uso corrente ed attende la conferma di una più estesa sperimentazione.

L'uso terapeutico dell'ACTH si fonda (TORDA e WOLF) più che sull'azione timolitica dell'ormone, soprattutto su la sua proprietà di esaltare la sintesi di Acetilcolina. Risultati positivi si sono ottenuti solo nel 50% dei miastenici trattati. Va segnalato tuttavia che l'uso dell'ACTH espone il miastenico a gravi rischi in quanto può comportare specie nei primi giorni l'accentuarsi della sintomatologia a carico dei muscoli della respirazione e della deglutizione e pertanto il trattamento va meglio praticato in ambiente ospedaliero o sotto costante con-

trollo medico. Inoltre negli individui a lungo trattati con ACTH si è talora osservato il ridursi dell'escrezione urinaria di 17 cheto e di 11 idrossisteroidi, per esaurimento funzionale del cortico-surrene. Le dosi di ACTH comunemente usate si aggirano sui 100 mgr. ogni 5 ore ed i benefici effetti sogliono manifestarsi già dopo i primi 4-6 giorni di trattamento.

Buoni risultati nel trattamento della Myasthenia gravis sono stati ottenuti anche da qualche Autore con terapia a base di acido glutammico [360], di acido uridin-5-trifosforico [361], specie a piccole dosi (1 mg. pro die), di glucosio-1-fosfato [178] ed anche con plasma di puerpera [358]. Si tratta però sempre di trattamenti complementari che migliorano il rendimento muscolare e vanno sempre associati alla terapia antiacetilcolinesterasica di base.

Fra i tentativi terapeutici più recenti ricordiamo quello con insulina e potassio in soluzione glucosata (50 U. di insulina in 100 cc. di glucosio al 10% con 40 mEq di KCl, per infusione venosa in un'ora) [363]. Gli effetti non sempre vistosi, sarebbero quanto mai rapidi, ma purtroppo molto transitori.

Per il suo possibile valore di terapia etiologica (v. pagina 59) merita di essere segnalata anche la cura con gli spirolattoni. Questi farmaci sono noti per l'azione antagonista nei confronti dell'aldosterone che essi esercitano a livello tubulare e cellulare in genere. Per quanto siano ancora scarse le segnalazioni dell'impiego di queste sostanze [364-369] e pur non essendo ancora del tutto conosciuto il loro meccanismo di azione nella Myasthenia gravis, esse sicuramente interferiscono a livello della membrana cellulare, favorendo lo scambio dei potassio-ioni che rivestono la massima importanza nella contrazione muscolare. Le dosi usate (mg. 100 per quattro volte al dì) portano a risultati talora brillanti, e mostrano inoltre uno spiccato sinergismo con la terapia classica con antiacetilcolinesterasici (prostigmina ecc.) alla cui azione inoltre lo spirolattone rende talora nuovamente sensibili individui divenuti ormai refrattari. Col tempo tuttavia l'azione di questi farmaci spesso

tende a diminuire e, nonostante l'aumento progressivo della dose, può anche esaurirsi.

Infine segnaliamo per completezza i recenti tentativi terapeutici basati sull'uso del rene artificiale. Per quanto non sia ben noto quali sostanze diffusibili dannose possano venir allontanate con tale processo di depurazione per dialisi, il metodo è stato attuato da THÖLEN e coll. [362] in un piccolo numero di miastenici, con sedute settimanali. I risultati sono stati in qualche caso veramente soddisfacenti, anche se transitori, ma si tratta purtroppo di una metodica ancora poco pratica ad attuarsi e comunque a lungo andare non scevra di pericoli per l'organismo.

TERAPIA CHIRURGICA

Il trattamento chirurgico della Myasthenia gravis si fonda essenzialmente su la asportazione del timo e su la denervazione senocarotidea.

Timectomia

La timectomia fu eseguita per la prima volta nel 1936 dal chirurgo americano BLALOCK [371] in un miastenico portatore di timoma. L'intervento fu condotto a termine felicemente e fu seguito dalla risoluzione completa della sintomatologia miastenica. Dal 1941 in poi le migliorate tecniche ed i nuovi presidi terapeutici consentirono il più frequente ricorso all'intervento di timectomia da parte di BLALOCK e di altri chirurghi americani (VIETS, EATON e CLAGETT [375], inglesi (KEYNES ed allievi) [373] ed italiani (DE GASPARIS, DI NATALE, FASIANI, VALDONI) [372]. Su la scorta dei primi risultati favorevoli l'intervento fu esteso a tutti i miastenici sia che il timo apparisse veramente ipertrofico o che si presentasse

normale alla indagine radiologica. Ma le prime statistiche riportate dagli autori americani non confermarono le aspettative, in quanto dimostrarono che non soltanto la percentuale di guarigioni era modesta, ma la stessa sopravvivenza dopo l'intervento era breve. Più confortanti apparvero i risultati delle statistiche inglesi; KEYNES [373] ed i suoi allievi su 155 timectomie osservarono circa il 65% di guarigioni con una mortalità operatoria aggirantesi intorno al 6%. La vivace polemica sorta tra le due scuole in merito all'opportunità dell'intervento di timectomia nei miastenici, portò ad una più attenta valutazione dei risultati e permise di stabilire che i differenti risultati dovevano attribuirsi al fatto che la casistica dei due gruppi di studiosi non poteva correttamente confrontarsi. Infatti, mentre i chirurghi americani includevano nelle loro casistiche casi di miastenici portatori di timoma — in quanto questi pazienti erano ritenuti di elettiva pertinenza chirurgica —, la casistica inglese era costituita quasi esclusivamente da miastenici con iperplasia timica non neoplastica. In seguito EATON e CLAGETT, nel 1953, [375], sulla base di indagini statistiche compilate in tre cliniche americane, potevano concludere che nei miastenici senza timoma, la timectomia appariva risolutiva in circa il 50% dei casi. Poichè la terapia medica era valsa ad assicurare la guarigione solo nel 16,2% dei casi appariva manifesta la superiorità del trattamento chirurgico. Si potè inoltre precisare che i risultati migliori si ottenevano negli infermi operati prima dei 50 anni e soprattutto nei miastenici di sesso femminile. I vantaggi della terapia chirurgica non riguardavano soltanto il miglioramento dei sintomi clinici, ma si esprimevano anche con la maggior sopravvivenza degli infermi. Fu quindi sottolineata (SCHWAB e VIETS [376]) l'opportunità di eseguire sempre l'intervento nelle donne soprattutto in giovane età e quando la malattia non duri da più di 10 anni; altrimenti la asportazione del timo è molto rischiosa e di dubbio risultato. Negli uomini invece bisogna valutare caso per caso il rischio operatorio, data la più alta

mortalità ed i più modesti risultati terapeutici nel sesso maschile.

Questi concetti tuttora valgono a stabilire l'opportunità della terapia chirurgica nella *Myasthenia gravis*. Per quanto riguarda i timomi la maggioranza degli Autori è concorde nell'ammettere la scarsa utilità del trattamento chirurgico; questo infatti oltre ad essere molto pericoloso — a causa della elevata mortalità operatoria — assai di rado riesce a risolvere il quadro miastenico. È significativa a questo proposito l'esperienza di GROB, il quale in 10 su 15 infermi sottoposti ad asportazione di timoma vide seguire all'intervento un rapidissimo peggioramento conclusosi con la morte malgrado la perfetta rimozione del tumore. Va rilevato però che il rischio operatorio è oggi notevolmente ridotto dal ricorso agli antibiotici (per la prevenzione delle complicazioni polmonari) all'intubazione (per eliminare le conseguenze di un'eventuale paralisi respiratoria), ai farmaci anticolinesterasici nel corso stesso dell'intervento, all'uso infine dell'atropina (che permette di prevenire l'insorgenza di edema polmonare da stimolazione vagale). È buona norma in tutti gli interventi chirurgici sul timo, asportare tutto il tessuto timico anche quello compreso nel tessuto celluloadiposo del mediastino, ad eccezione dei 4 corpuscoli timici (2 superiori e due inferiori) connessi con le omonime paratiroidi.

Particolare cura va posta anche nella scelta dell'anestetico: si devono infatti evitare i curarici e si deve fare il minor uso possibile di tutti gli altri farmaci miorilassanti a cui il miastenico è particolarmente sensibile. Queste misure valgono del resto per ogni altro intervento chirurgico che si renda necessario nei miastenici. Sono riportati infatti nella letteratura casi di morte da inadeguata anestesia verificatisi in pazienti dei quali si ignoravano i precedenti miastenici. È preferibile pertanto in questi infermi far ricorso alla anestesia con barbiturici completata da anestesia gassosa [382]. È altresì necessario disporre, durante questi interventi, del bagaglio terapeutico ne-

cessario a controllare l'insorgenza di pericolose crisi asfittiche di cui non sempre è facile riconoscere la natura miastenica o colinergica (specie quando insorgono in pazienti già trattati con farmaci ad azione anticolinesterasica). In questi casi è utile il ricorso al « test del tensilon », che permette di stabilire l'origine della crisi e di guidare la terapia (OSSERMAN [36]), la quale è notevolmente diversa nei due casi (vedi avanti).

Denervazione seno-carotidea

La denervazione seno-carotidea è stata tentata con successo sulla base della teoria patogenetica neuro-vegetativa della Myasthenia gravis. Tale intervento ha dato risultati soddisfacenti in un'alta percentuale di casi [382-386], anche se è ancora opportuno attendere che essi vengano confermati da un più lungo periodo di osservazione dei malati. L'intervento non sembra indicato nei bambini (per le possibili influenze del seno carotideo sulla crescita), negli ipertesi, nei soggetti di età avanzata. Esso non si è dimostrato sempre risolutivo ma più spesso ha avuto soltanto effetti transitori; inoltre non è del tutto esente da pericoli (PAGES e PASSOUANT hanno descritto un caso in cui la denervazione diede luogo a manifestazioni epilettiche).

Intervento sulle paratiroidi

Fra i tentativi di terapia chirurgica della Myasthenia gravis deve essere ancora ricordato quello di « *paratiroidectomy subtotale* » già usato con successo nel passato [249] in casi di Myasthenia gravis con tumore delle paratiroidi. Tale intervento, di recente attuato da AOKI e KAWAISHI [387] deve considerarsi peraltro ancora sub-iudice e riservato solo a casi particolari in cui risulti chiaro il disordine paratiroideo.

ROENTGENTERAPIA

Roentgenterapia timica

Per quanto riguarda la Roentgen-terapia del timo, la quale in passato godeva notevole favore nel trattamento dell'ipertrofia timica, essa va oggi riservata solo ai casi di timoma, da sola o in preparazione all'intervento chirurgico. Buoni risultati possono ottenersi anche nel trattamento delle modeste ipertrofie timiche.

Circa il dosaggio va segnalato che nel trattamento dei timomi si impiegano dosi massive: 3000-4000 r. complessivi in un periodo variabile da 1 a 6 settimane; nei casi di semplice ipertrofia si eseguono irradiazioni del mediastino anteriore per complessivi 600 r a più riprese ⁽¹⁾. Durante il trattamento roentgen si ha spesso un'accentuazione dei disturbi miastenici e si rende necessario aumentare il dosaggio dei farmaci anticolinesterasici. Gli effetti della terapia radiante non sono però permanenti nè risolutivi e tendono col tempo a farsi sempre più modesti per l'instaurarsi di una progressiva resistenza ai raggi X da parte del tessuto timico ⁽²⁾.

(¹) Per ottenere una pressochè completa involuzione anatomica o comunque una persistente inibizione funzionale del timo, ottimi risultati dà la tecnica del BOLLINI [390-bis]. Essa comporta la irradiazione del mediastino anteriore attraverso tre campi di cm 10 x 15 ciascuno (uno anteriore sternale, e gli altri due scapolo-vertebrali orientati obliquamente verso lo sterno). La distanza opportuna è di 30-35 cm; la dose di 200 r per un campo al giorno fino a un totale di 1800 r per campo, per complessivi 5400 r in un periodo di 27 giorni. Il ciclo va ripetuto almeno due volte con intervalli di 2-5 mesi.

(²) A parte queste possibili cause di insuccesso, non sembrano doversi oggi temere dalla roentgenterapia timica le dannose conseguenze (sviluppo di tumori) un tempo molto paventate (391). Tutte le ben note misure precauzionali di ordine generale, valide per questo tipo di terapia fisica devono peraltro essere diligentemente osservate.

Roentgenterapia dei seni carotidei

Benefici effetti nella Myasthenia gravis sono stati riferiti anche in seguito a roentgenterapia dei glomi carotidei. Si tratta peraltro di trattamento che ha avuto scarso seguito ed è stato proposto inizialmente da DELHORME e THEVENARD [392] per quei casi in cui non era consigliabile l'intervento di denervazione dei seni carotidei (arteriosclerosi ecc.). Viene attuato con dosi di 200 r per seduta, alternativamente sulle due regioni per cicli di 15 sedute ciascuno. Tale trattamento terapeutico è stato di recente attuato con discreto successo anche da Autori italiani [393] [394].

TRATTAMENTO DELLE CRISI MIASTENICHE E DELLE CRISI COLINERGICHE (*)

Si è già sottolineata l'importanza di un rapido, energico e tempestivo intervento terapeutico nelle gravi evenienze rappresentate dalle crisi miasteniche e colinergiche.

Pertanto inanzitutto è di fondamentale importanza, di fronte ad una sindrome acuta e critica insorta in un miastenico, operare un tempestivo riconoscimento della sua natura miastenica o colinergica; disastrose conseguenze potrebbero derivare da un inadeguato trattamento.

Nei casi dubbi è quindi molto utile far ricorso alla somministrazione venosa di 0,2 cc. (pari a 2 mg.) di Tensilon (OSSERMAN).

Nelle crisi miasteniche la risposta al farmaco è rapidissi-

(*) [396-101].

ma: e pertanto in tal caso si dovrà insistere nel trattamento prostigminico a forti dosi. Se invece compaiono fascicolazioni muscolari si concluderà per la natura colinergica della crisi e si ricorrerà agli anticolinergici.

Posta la diagnosi di crisi miastenica, si fa ricorso alle seguenti misure:

a) somministrazione di prostigmina ad alte dosi per via parenterale;

b) il paziente viene posto nel respiratore;

c) quando vi sia abbondante secrezione bronchiale si provvede ad aspirare per via broncoscopica o attraverso una breccia nella trachea, eventualmente associando un trattamento con atropina a dosi frazionate, ed antibiotici.

Il trattamento delle crisi colinergiche si basa sulla somministrazione della atropina (2 mg. per ora) per via intramuscolare, avendo l'avvertenza di sospendere tale terapia ogni qualvolta si abbia un miglioramento sia pure transitorio al fine di evitare fenomeni da iperdosaggio. Ciò è tanto più facile perchè nel corso di queste crisi è accresciuta la sensibilità alla atropina. Tale ipersensibilità si manifesta anche nei riguardi della morfina; pertanto anche l'uso di questo farmaco è sconsigliabile ed è preferibile ricorrere, ove lo stato del paziente lo richieda, ai barbiturici che sono molto meglio tollerati.

CONSIDERAZIONI CONCLUSIVE SULLE INDICAZIONI TERAPEUTICHE

La casistica ormai assai vasta consegnata in letteratura e l'esperienza che ci deriva dal trattamento di pazienti miastenici seguiti per lungo tempo nella nostra scuola ci consentono di formulare alcune conclusioni terapeutiche.

Ci sembra anzitutto che la terapia medica costituisca ancor oggi un cardine fondamentale ed insostituibile per il trattamento dei miastenici. Pertanto essa va provata almeno inizialmente in tutti i casi.

Tra i vari farmaci anticolinesterasici la prostigmina e il mestinon sono senza dubbio i più maneggevoli e quindi i più adatti per lunghi trattamenti. Anche l'uso di altri farmaci di questo gruppo può peraltro, in mani esperte, riuscire in molti casi pratico e vantaggioso (mytelase). Qualche riserva precauzionale deve essere fatta nei riguardi dei composti ad azione più prolungata (BC40 e BC51 e simili) e per i farmaci di più recente sperimentazione (Spirolattoni), per cui sarà bene limitarne l'uso a quei casi che richiedono ormai troppo frequenti somministrazioni di mestinon o prostigmina e rispettivamente a quei soggetti che siano divenuti poco sensibili alla terapia suddetta. In tutti i casi sarà opportuna una accurata sorveglianza medica.

Per quanto poi riguarda la terapia con l'ACTH e con cortisone — della cui utilità si è molto discusso — dobbiamo riconoscere che nei pochi casi in cui abbiamo fatto ricorso a tale terapia non abbiamo ottenuto risultati soddisfacenti. Questi sono stati nulli o molto modesti e sempre inferiori a quelli della comune terapia a base di Mestinon e prostigmina. Non va tuttavia escluso a priori un tentativo terapeutico con questi farmaci che specie in casi di refrattarietà alle altre terapie, potrebbero riuscire veramente preziosi.

Secondo la nostra esperienza, anche il Galantamin ha una efficacia notevolmente inferiore a quella degli altri farmaci ma il suo impiego nel trattamento della Myasthenia gravis non espone a particolari rischi.

Non abbiamo avuto ancora modo di provare i risultati del trattamento con spirolattone e pertanto non possiamo pronunciare sull'efficacia di una tale terapia.

Sulla base dei risultati ottenuti nei nostri pazienti con la terapia medica possiamo classificarli in tre gruppi (vedi tabella).

Del primo gruppo fanno parte quegli infermi (tre casi) nei quali l'equilibrio completo si è raggiunto con dosi stabili e spesso modeste, di questi farmaci. Il secondo gruppo comprende sette pazienti in cui un completo controllo della sintomatologia si è ottenuto soltanto con dosi elevate e talora progressivamente crescenti. In un solo infermo questi farmaci non sono valsi a correggere del tutto la sintomatologia miastenica e ad evitare la tendenza al progressivo peggioramento.

Questi nostri rilievi terapeutici confermano dunque il diverso modo di rispondere del miastenico alla terapia medica, la possibile insorgenza di completa insensibilità alla stessa e prospettano quindi la opportunità di ricorrere nei casi che possono richiederlo, agli altri presidi terapeutici.

Per quanto riguarda le indicazioni della terapia chirurgica (in particolare della timectomia) e della terapia attinica in sede timica, riassumiamo le conclusioni che derivano da una accurata disamina generale dei risultati ottenuti con tali terapie dai vari Autori:

a) nel caso di pazienti giovani, soprattutto di sesso femminile, l'asportazione chirurgica del timo fornisce in genere risultati positivi;

b) nei pazienti di sesso maschile, specie se abbiano superato i 30 anni di età, tale intervento va limitato a quei casi che non sembrano trarre beneficio dalle cure mediche;

c) l'intervento è poco consigliabile in pazienti già da lungo tempo affetti dalla malattia (oltre 10 anni) specie se si tratta di soggetti di età avanzata. In questi casi è preferibile far ricorso al solo trattamento medico, integrato eventualmente dalla terapia Roentgen;

d) nei timomi, la terapia chirurgica dà risultati troppo modesti e di lunga minorità a quelli forniti dalla Roentgen-terapia. Si è peraltro segnalato da molti Autori la possibilità che l'asportazione dei tumori timici prevenga l'insorgenza della sintomatologia miastenica. Poichè questi tumori hanno spic-

cata tendenza a recidivare è opportuno associare all'intervento chirurgico un buon trattamento radiante;

e) la Roentgen-terapia potrà preferirsi in tutti i casi nei quali sia troppo rischioso sottoporre il paziente ad un trauma operatorio;

f) la denervazione senocarotidea potrà essere effettuata con le dovute cautele (intervento eseguito in due tempi e preceduto dalla novocainizzazione del seno) in tutti i casi ritenuti idonei.

La terapia chirurgica mediante ablazione del timo è stata attuata in cinque infermi che si erano mostrati particolarmente resistenti alla terapia medica e che sono stati pertanto inviati in Reparto chirurgico.

In uno di essi era presente una neoplasia timica (caso n. 4), negli altri quattro il timo era modicamente (casi 9 e 10) o notevolmente iperplastico (casi 11 e 12). L'intervento ha portato alla regressione completa e stabile della sintomatologia in un infermo (caso n. 10); a regressione completa ma temporanea (recidiva dopo due anni) in un altro malato (caso n. 9); a regressione quasi totale nel caso n. 4; a lieve miglioramento nel caso n. 10; ed è stato seguito da insuccesso nel caso n. 11.

Per quanto riguarda la roentgen-terapia la nostra esperienza è molto limitata, avendo avuto modo di praticarla direttamente solo in un infermo (n. 7) con ipertrofia timica che aveva rifiutato la timectomia. Dopo il primo ciclo di applicazioni abbiamo ottenuto una lunga remissione completa della sintomatologia (10 anni), un secondo ciclo tuttavia non ha più sortito alcun effetto. Altre tre nostre pazienti, da noi avviate a timectomia, avevano praticato in precedenza cicli di Rxterapia timica con temporaneo e solo scarso beneficio (nn. 9, 10 e 12).

Su la scorta di quanto si è detto si può dunque concludere che, pur in mancanza di un trattamento radicale sempre risolutivo della Myasthenia gravis, si posseggono presidi tera-

peutici efficienti e suscettibili di fornire ottimi risultati quando vengano correttamente usati. C'è da augurarsi peraltro che il nuovo fervore di studi e i moderni orientamenti patogenetici possano presto offrirci nuovi e più efficaci rimedi nel trattamento di questa complessa malattia per la quale resta ancora attuale l'antica definizione di Myasthenia « gravis ».

BIBLIOGRAFIA

- [1-a] WILLIS T.: *De anima brutorum*. Oxford. Theatre Sheldoniano. Pag. 404, 1672; e pag. 122-23. Ed. 1676.
- [1-b] WILLIS T.: *Practice of Physick*, 1685.
- [2] WILKS S.: *On cerebritis, hysteria and bulbar paralysis, as illustrative of arrest of function of the cerebrospinal centres*. Guy's Hosp. Rep. 22, 7, 1877.
- [3] ERB W.: *Zur Casuistik der Bulbären Lähmungen*. « Arch. Psychiatr. », 9, 336, 1879.
- [4] OPPENHEIM H.: *Über einen Fall von chronischer prog. Bulbärparalyse*. « Virchow's Archiv », 8, 527, 1887.
- [5] EISENLOHR C.: *Ein Fall von Ophthalmoplegia externa progressiva und finaler Bulbaerparalyse mit negativem Sectionsbefund*. « Neurologisches Centralblatt. » 15, 337, 1887.
- [6] SHAW L.E.: *A case of bulbar paralysis*. « Brain », 13, 96, 1890.
- [7] BERNHARDT H.: *Zur Lehre von den nuclearen Augenmuskellähmungen*. « Berliner Klin. Wochenschrift. », 43, 981, 1890.
- [8] HOPPE H.: *Ein Beitrag zur Kenntniss der Bulbaer-paralyse*. « Berliner klin. Wochenschrift », 14, 332, 1892.
- [9] REMAK E.: *Zur Pathologie der Bulbaerparalyse*. « Archiv für Psychiatric und Nervenkrank. », 23, 940, 1892.
- [10] DRESCHFELD L.: *On a case of Polioencephalomyelitis without any anatomical lesions*. « Brit. M. J. », 2, 176, 1893.
- [11] GOLDFLAM S.: *Über einen scheinbar heilbaren bulbar- paralytischen Symptomencomplex mit Betheiligung der Extramitäten*. « Deut. Ztschr. Nervenh. », 4, 312, 1893.
- [12] PINELES M.: *Über einen eigen-thümlichen bulbaren Symptomencomplex*. « Wiener Klin. Wochenschrift », 9, 183, 1894 et « Jahrbücher für Psychiatrie », t. XIII.

- [13] MAYER E.: *Ueber einen Fall von Bulbaerparalyse*. « Wiener Klinische Wochenschrift », 9, 227, 1894.
- [14] STRÜMPPELL A.: *Über die asthenische Bulbärparalyse*. « Deutsche Zeitschrift für Nervenheilkunde », 8, 16, 1895.
- [15] JOLLY F.: *Über Myasthenia gravis Pseudoparalytica*. « Berl. Klin. Wochenschr. », 32, 1, 1895.
- [16] MURRI A.: *Sopra un caso di malattia di Erb*. « Arch. Ital. Biol. », 25, 44, 1896.
- [17] GROCCO P.: *Deux cas de maladie d'Erb*. « Rev. Neur. », 708, 1896.
- [18] COHN T.: *Über Myasthenia gravis Pseudoparalytica*. « Deutsche med. Wochenschr. », 23, 785, 1897.
- [19] COLLINS J.: *Asthenic Bulbar Paralysis*. « Int. Med. Mag. », 5, 203, 1897.
- [20] MAILHOUSE M.: *A Case of Myasthenia Pseudoparalytica gravis*. « Boston M. e S.J. », 138, 439, 1898.
- [21] CAMPBELL H. - BRAMWELL E.: *Myasthenia gravis*. « Brain », 23, 277, 1900.
- [22] DEBUCK D.: *Syndrome d'Erb*. « J. de Neurol. Psychiatr. », 5, 61, 1900.
- [23] OPPENHEIM H.: *Die Myasthenische Paralyse*. Berlin, S. Karger, 1901.
- [24] LAQUER L., WEIGERT C.: *Beiträge zur Lehre von der Erb'schen Krankheit; über die Erbsche Krankheit (Myasthenia gravis)*. « Neurol. Zbl. », 20, 594, 1901.
- [25] BUZZARD E.F.: *The clinical History and post mortem Examinations of five cases of Myasthenia Gravis*. « Brain », 28, 438, 1905.
- [26] ELLIOTT T.K.: *The innervation of the bladder and urethra*. « J. Physiol. », 35, 363, 1907.
- [27] EDGEWORTH H.: *The effect of ephedrine in the treatment of Myasthenia Gravis (second report)*. « J.A.M.A. », 1000, 1401, 1933.
- [28] WALKER M.B.: *Treatment of Myasthenia Gravis with prostigmine*. « Lancet », 1, 1200, 1934.
- [29] ÄSCHLIMANN J.A., REINERT M.: *The pharmacological action of some analogues of physostigmine*. « J. Pharm. Exper. Therap. », 43, 413, 1931.
- [30] BLALOCK A. e coll.: *Myasthenia Gravis and tumors of the thymic region*. « Ann. Surg. », 110, 544, 1939.
- [31] DALE H.: *The transmission of Nervous effects by acetylcholine*. « Harvey Lectures », 32, 229, 1936-37.

- [32] FELDBERG W., GADDUM H.: *The chemical transmitter at synapses in a sympathetic ganglion*. « J. Physiol. », 81, 305, 1934.
- [33] NACHMANSON D.: *On the physiological significance of cholinesterase*. « Yale J. Biol. and Med. », 12, 565, 1940.
- [34] NASTUK W.L.: *Neuromuscular transmission*. « Am. J. Med. », 19, 663, 1955.
- [35] WESTERBERG M.R. e coll.: *Effect of 3-hydroxy phenyldimethylethylammonium chloride (Tensilon) in Myasthenia gravis*. « Univ. Hosp. Bull. Ann. Arbor », 17, 311, 1951.
- [36] OSSERMAN K.E.: *Rapid diagnostic test for Myasthenia gravis, ecc.* « J.A.M.A. », 150, 265, 1952.
- [37] WILSON A., STONER H.B.: *Myasthenia gravis. A consideration of its causation in a study of 14 cases*. « Quart. J. Med. », 13, 1, 1944.
- [38] FRUGONI C.: *Della Miastenia Grave e della patogenesi miopatica dei suoi sintomi principali*. « Rivista Critica di Clinica Medica », 2, 1910.
- [39] OSSERMAN K.E.: *Myasthenia Gravis*. New York, Grune & Stratton Inc., 1958.
- [40] ANTOGNETTI L. e coll.: *Aspetti di Patologia Muscolare*. Relaz. al 58° Congresso della Soc. Ital. di Med. Int., Roma, ottobre 1957. Pozzi Editore.
- [41] HARVENS E.K., COERS CH.: *Le sinapsi neuro-muscolari*. « Gazzetta Sanitaria », 9, 519, 1962.
- [42] FULTON J.R.: *Testbook of physiology*. Cap. 10°, 1955.
- [43] FATT P.: *Biophysics of functional Transmission*. « Physiol. Rev. », 34, 674, 1954.
- [44] COUTEAUX R.: *Contribution à l'étude de la synapse myoneurale*. « Rev. Canad. Biol. », 6, 563, 1947.
- [45] DE ROBERTIS E., BENNETT H.S.: *Submicroscopic vesicular component in the synapse*. « Fed. Proc. », 13, 35, 1954.
- [46] DE ROBERTIS E.: *Aspetti Istologici e Fisiologici della trasmissione di impulsi nel sistema nervoso*. « Il Triangolo », vol. I, 1961.
- [47] NACHMANSON D.: *The neuromuscular junction*. Depart. of neurol. of phys. and surg. « The Muscle », 31 agosto-6 settembre 1950, p. 121.
- [48] KUFFLER S.W.: *Transmission processes at nerve-muscle junction*. Citato da BARRON: « Modern trends in Phys. of Phys. and Bioch. », 1962.
- [49] PROSSER C.L.: *Problems in the comparative Phys. of Nervous System*. Citato da BARRON [48].

- [50] HODGKIN A.L., HUXLEY A.F.: *Movement of sodium and potassium ions during nervous activity*. « Cold Spr. Harb. Symp. quant. Biol. », 17, 43-52, 1952.
- [51] NACHMANSON D.: *The neuromuscular junction*. Cap. V, vol. II in « *Structure and Function of muscle* » edited by Bourne G.H., New York, Academic Press Inc. 1960, pagg. 199-302.
- [52] ROBERTSON J.D.: *Ultrastructure of adult vertebrate peripheral myelinated nerve fibers in relation to myelinogenesis*. « J. Biophys. and Bioch. Cytol. », 1, 271, 1955.
- [53] DEL CASTILLO J., KATZ B.: *A comparison of acetylcholine and stable depolarizing agents*. « Proc. Roy. Soc. B. », 146, 1957 b.
- [54] MICHAELIS L.: citato da WILSON I.B. in *Enzyme and drug action*, « Ciba Foundation Symposium »; J. e H. Churchill Ltd. London, 1962.
- [55] WILSON H., LONG J.P.: *The effect of hemicolinium (HC-3) at various peripheral Cholinergic transmitting sites*. « Arch. Int. Pharmacodyn. », 120, 343, 1959.
- [56] REITZEL H.: *Hemicolinium antagonism by choline analogy*. « J. Pharmacol. Exp. Ther. », 127, 15, 1959.
- [57] BURGEN A.S.V. e coll.: *Action of Botulinum toxin on neuromuscular function*. « J. Physiol. », 109, 10, 1949.
- [58] BROOCKS V.B.: *The action of Botulinum toxin on motor-nerve filaments*. « J. Physiol. », 123, 501, 1954.
- [59] HARVEY A.M., MASLAND R.L.: *Actions of curarizing preparations in the Human*. « J. Pharmacol. Exp. Ther. », 73, 304, 1941.
- [60] KUPPLER S.W.: *Specific excitability of the Endplate Region in normal and denervated Muscle*. « J. Neurophysiol. », 6, 99, 1943.
- [61] BURNS B.D., PATON W.D.: *Depolarization of the motor endplate by Decametonium and acetylcholine*. « J. Physiol. », 115, 41, 1951.
- [62] JOHNSON R.J.: *Factors influencing muscle membrane Potential in man, as recorded with intracellular microelectrodes*. « J. Pharmacol. Exp. Ther. », 112, 36a, 1958.
- [63] KATZ B., THESLEFF A.: *A study of the Desensitization produced by acetylcholine at the motor end-plate*. « J. Physiol. », 138, 63, 1956.
- [64] FRASER F.R. et coll.: *Action of choline esters in Myasthenia Gravis*. « Clin. Scien. », 3, 77-9, 1937.
- [65] HICKS C.S., MCKAY M.E.: *Choline-esterase activity of blood serum; 2 cases of Myasthenia gravis*. « J. Exper. and. Med. », 14, 275, 1936.
- [66] WALKER M.B.: *Myasthenia gravis: A case in which fatigue of forearm muscles could induce ocular muscle paralysis*. « Proc. Roy. Soc. Med. », 31, 722, 1938.

- [67] FOLDES M.F.: *Production d'état myasthenique chez l'homme: valeur physio-pathologique*. Citato da « Presse Medicale », 43, 1615, 1959.
- [68] CHURCHILL-DAVIDSON D.C., RICHARDSON A.T.: *Neuromuscular transmission in Myasthenia gravis*. « J. Physiol. », 122, 252, 1953.
- [69] ZAIMIS E.J. e coll.: *Motor endplate differences as determining factor in mode of action of neuromuscular blocking substances*. « Nature », 170, 617, 1959.
- [70] GROB D., HARVEY A.: *Abnormalities in neuromuscular transmission with special reference to myasthenia gravis*. « Am. J. Med. », 15, 695, 1953.
- [71] CHURCHILL-DAVIDSON D.C.: *Motor endplate changes in Myasthenia gravis*. « Am. J. Phys. Med. », 38, 159, 1959.
- [72] GROB D. e coll.: *Studies on neuromuscular function. Introduction and Method: III - IV. Effect of acetylcholine, anticholinesterase compounds, d-tubocurarine and decamethonium in normal subjects and patients with myasthenia gravis*. « Bull. Johns Hopkins Hosp. », 99, 135-238, 1956.
- [73] WILSON A., MAY A., GHEOGHEGAN E.: *Cholinesterase activity of Blood and Muscle in Myasthenia gravis*. « Quart. J. Med. », 20, 13, 1961.
- [74] DAHLBACK O., ELMQUIST D., JOHNS T.R., RADNER S., THESLEFF S.: *An electrophysiologic study of the Neuromuscular Junction in Myasthenia gravis*. « J. Physiol. », 156, 336, 1961.
- [75] DESMEDT J.E.: *Neurochemical Lesion in Myasthenia gravis*. « Fed. Proc. », 18, 36, 1959.
- [76] BOTHELO S.Y.: *Comparison of simultaneously recorded electrical and mechanical activity in Myasthenia gravis patients and in partially curarized normal Humans*. « Am. J. Med. », 19, 693, 1955.
- [77] BOTHELO S.Y.: *Alterations in muscle tension without similar changes in electrical activity in patients with Myasthenia gravis*. « J. Clin. Investigation », 34, 1403, 1955.
- [78] PERELMAN L.B., MATLINA E.S.: *The effect of serum from Myasthenia gravis patients on formation of phosphocreatine*. « Proc. Soc. Experim. Biol. and Med. », 65, 44, 1957.
- [79] MALIZIA E., PREZIOSI F., DI LORENZO M.: *Influenza del 4-clorotestosterone sul metabolismo muscolare nel normale e in alcune miopatie*. « Minerva Medica », 52, 385, 1961.
- [80] SPADOLINI I.: *Alcuni nuovi orientamenti nella fisiologia del muscolo volontario*. « Rassegna clinico-scientifica », agosto-settembre 1958.
- [81] NOYES A.P.: *Case of myasthenia gravis with certain unusual feature*. « Rhode Island Med. J. », 13, 52, 1930.

- [82] OSSERMAN K.E., TENG P.: *Studies in Myasthenia gravis: neonatal and juvenile types*. « J. of the Mt Sinai hospital N.Y. », 23, 711, 1956.
- [83] WALSH M.N.: *Congenital Myasthenia gravis in siblings*. « Arch. Neur. and Psychiatr. », 62, 753, 1949.
- [84] ROTHBART H.B.: *Myasthenia gravis in children; its familiar incidence*. « J.A.M.A. », 108, 715, 1937.
- [85] GOULON M. e coll.: *Myasthenie familiale*. « Revue Neurologique », 103, 2, 1960.
- [86] BOWMAN I.R.: *Myasthenia gravis in young children. Report of three cases. One congenital*. « Pediatrics », 1, 472, 1948.
- [87] BAASCH E., PFISTERER M.: *Familiare Myasthenia gravis pseudoparalytica*. « Sch. Arch. f. Neurol. und Psychiatr. », 69, 386, 1952.
- [88] BORNSTEIN B.: *Familial early infantile Myasthenia gravis*. « Acta Pediatr. », 42, 442, 1953.
- [89] HART H.H.: *Myasthenia gravis with ophthalmoplegia and constitutional anomalies in sisters*. « Arch. Neurol. and Psychiatr. », 18, 439, 1927.
- [90] LEVIN P.M.: *Congenital Myasthenia in siblings*. « Arch. Neurol. and Psychiatr. », 62, 745, 1949.
- [91] MANCUSI-UNGARO L.: *Familial Myasthenia gravis*. « Ann. Int. Med. », 23, 249, 1945.
- [92] RILEY H.A., FROCHT M.: *Myasthenia gravis. Familial occurrence*. « Arch. of Neurol. and Psychiatr. », 49, 904, 1943.
- [93] FOLDES F.F., McNALL P.G.: *Unusual Familial occurrence of Myasthenia gravis*. « J.A.M.A. », 174, 418, 1960.
- [94] MACKAY R.I.: *Congenital Myasthenia gravis*. « Arch. diseases of childhood », 93, 289, 1951.
- [95] ALTER M., TALBEROT O.R.: *Myasthenia gravis in one monozygotic twin*. « Neurology », 10, 793, 1960.
- [96] VIETS H.R., SCHWAB R.S.: *Effect of pregnancy on the course of Myasthenia gravis*. « J.A.M.A. », 119, 236, 1942.
- [97] TENG P.: citato in OSSERMAN: *Myasthenia gravis*, N.Y., 1958.
- [98-a] KURLAND L.T.: *Atti del II Congresso sulla Myasthenia gravis*. « Presse Médical », 43, 1615, 1959.
- [98] KURLAND L.T.: *The frequency of Myasthenia gravis*. « Myasthenia gravis Foundation Inc. », N.Y., 17-XII-1957.
- [99] GARLAND H., CLARK A.N.G.: *Myasthenia gravis: a personal study of 60 cases*. « Brit. med. J. », 1, 1259, 1956.

- [100] DONATELLI R. e coll.: *Myasthenia gravis*. « L'Ospedale Maggiore », Suppl. 7, 4, 1959.
- [101] LATERZA A., SALVI G.L.: *Sull'età di insorgenza della Myasthenia gravis*. « Lavori neuro-psichiatrici », 10, 351, 1952.
- [102] MARCUS I.: *The interrelations of Myasthenia gravis and psychic stress: presentation of a case*. « Israel Med. J. », 21, 178-4, 1962.
- [103] SUTTER J.M., PELACIER Y.: *Myasthenia gravis apparemment déclenchée par des cauterizations des cornets*. « Revue Otoneurol. », 30, 315, 1958.
- [104] STORTEBECKER T.P.: *Role of infection in Myasthenia gravis*. « Acta Med. Scandin. », 138, 32, 1950.
- [105] WARREN W.D. e coll.: *Acute Myasthenia gravis following surgery for acute dissecting aortic aneurysm under nitrous oxide, pentothal-curare anesthesia*. « Am. J. Med. », 3, 171, 1947.
- [106] KANE C.A.: *Effect of certain endocrine glands on Myasthenia gravis*. « Am. J. Med. », 19, 729, 1955.
- [107] DE ROHAN-BARONDES R.: *Myasthenia gravis and spontaneous curarism. Lipodistrophy as possible cause*. « Am. J. Med. », 3, 171, 1947.
- [108] STRUPPLER A.: *Vorläufige Ergebnisse experimenteller Untersuchungen über der Myasthenischen*. « Klin. Wchnschr. », 31, 115, 1955.
- [109] ABELOUS: citato da SALMON (n. 273).
- [110] PENDE N.: *Trattato di Endocrinologia*. Roma, 1953.
- [111] INDEMANS: citato da FRUGONI (n. 38).
- [112] INGLE D.J.: *Symposium on Myasthenia gravis: effect of endocrine glands in normal muscle work*. « Am. J. Med. », 19, 724, 1955.
- [113] COLLINS D.H. e coll.: *Symposium on surgical treatment of Myasthenia gravis*. « Proc. R. Soc. Med. », 39, 601, 1946.
- [114] CASTLEMAN B., NORRIS E.H.: *The pathology of the thymus in Myasthenia gravis*. « Medicine », 28, 1, 1949.
- [115] KEYNES G.: *Investigation into thymic disease and tumor formation*. « Brit. J. Surg. », 42, 449, 1955.
- [116] HAMMAR J.A.: *Die Normal-Morfologische Thymus-forschung in letzten Vierteljah.* Leipzig, J. A. Barth Verlag, 1936.
- [117] MORRIS E.H.: *The morphogenesis and histogenesis of the thymus gland in man*. London, 1948.
- [118] SARTESCHI G.B., BETTOLO G.R.: *Il timo: studio fisiopatologico e clinico-ter, delle affezioni chirurgiche dell'organo*. Ed. Omnia Medica, Pisa, 1957.

- [119] PASSOUANT M.P.: *Tumeurs du thymus et Myasthénie*. « La Rev. du Prat. », 5, 3321, 1955.
- [120] SORS CH., GABE M., ROUJEAU J.: *Les tumeurs du thymus*. « Presse Médicale », 66, 297, 1958.
- [121] IVERSON L.: *Thymoma: a review and classification*. « Am. J. Path. », 32, 697, 1956.
- [122] BASILE A.: *La chirurgia delle ghiandole a secrezione interna*. Valardi ed., Milano, 1952.
- [123] ADLER H.: *Thymus and Myasthenia gravis*. « Arch. Klin. Chir. », 189, 529, 1937.
- [124] THORNER M.W.: *Relation of Myasthenia gravis to hyperthyroidism*. « Arch. Int. Med. », 64, 330, 1939.
- [125] BOMSKOV L.: *Der thymus als innersek. Organ*. « Deutsche Med. Woch. », 66, 589, 1940.
- [126-a] WILSON A., OBRIST A., WILSON H.: *Some effects of thymus glands removed from patients with Myasthenia gravis*. « Lancet », 2, 368, 1953.
- [126-b] WILSON A., WILSON H.: *Symposium on Myasthenia gravis: Thymus and Myasthenia gravis*. « Ann. Med. J. », 19, 697, 1955.
- [127] ZACKS S.I., COHEN R.B.: *Myasthenia gravis; importance of potassium in inhibitory action of normal and myasthenic thymus extracts*. « Proc. Soc. Exp. Biol. Med. », 90, 601, 1955.
- [128] VACCA C., CAPOBIANCO A.: *Ricerche ed orientamenti sugli effetti di estratti di timo*. « Boll. Soc. Ital. Biol. Sper. », 32, 1064, 1956.
- [129] MCSWEYN N.F. and SCHWARTZ H.: *Thymectomy in Myasthenia gravis*. « Can. Med. Ass. J. », 70, 311, 1954.
- [130] NOWELL P.T. and WILSON A.: *Isolation of Quaternary Ammonium Compounds from the extracts of thymus glands*, Section III chap. 4 in « Myasthenia gravis »: Second Internat. Symposium Proceedings, edited by H.R. Viets, Springfield Ill., Ch., C. Thomas Publisher 1960.
- [131] STABILINI G. e MARTINI L.: *Sul potere colinesterasico del timo; dosaggio in un timoma chirurgicamente asportato ad un soggetto miastenico*. Atti Acc. Lombarda Sc. Med. Biol. 7, 395, 1952.
- [132-a] MILLER J.F.A.P.: *Immunological function of the thymus*. « Lancet », 2, 748, 1961.
- [132-b] MILLER J.F.A.P.: *Immunity and the Thymus*. « Lancet », 1, 43, 1963.
- [133] BURNET F.M.: *Role of the Thymus and related organs in Immunity*. « Brit. Med. J. », 2, 807, 1962.

- [134] TRENTIN I.J.: *Timo: chiave della immunologia?* « Rassegna Medica e Culturale », 40, 9, 1963.
- [135] SCHOOLEY J.C., KELLY L.S.: *The Thymus in lymphocyte production.* « Fed. Proc. », 20, 71, 1961.
- [136] ARCHER O., PIERCE J.C.: *Role of the thymus in development of the immune response.* « Fed. Proc. », 20, 26, 1961.
- [137] MARSHALL A.H.E., WHITE R.G.: *Experimental thymic lesions resembling those of Myasthenia gravis.* « Lancet », 1, 1030, 1961.
- [138] WACHSMANN B.A.: *A comparative histopathological study of delayed hypersensitivity reactions.* Ciba Foundation, Symposium on Cellular Aspects of Immunity, Edited by Wolstenholme G.E.W. and O' Connor M. Boston. 1960, Little Brown & Co.
- [139] SIMPSON J.A.: *Myasthenia gravis: A new Hypothesis.* « Scottish Med. J. », 5, 419, 1960.
- [140] STRAUSS A.J.L., SEEGAL B.C., HSU K.S., BURKHOLDER P.M., NASTUK W.L., OSSERMAN K.E.: *Immunofluorescence demonstration of a muscle binding, complement-fixing serum globulin fraction in Myasthenia gravis.* « Proc. Soc. Exp. Biol. Med. », 105, 184, 1960.
- [141] STRAUSS A.J.L., DEITCH A., HSU K.: *Further observation on the localisation of a muscle binding, complement-fixing globulin fraction in Myasthenia gravis.* « Fed. Proc. », 20, 38, 1961.
- [142] WHITE R.G., MARSHALL A.H.E.: *The autoimmune response in Myasthenia gravis.* « Lancet », 2, 120, 1962.
- [143] BURNET M.F.: *The clonal selection theory of acquired immunity.* pag. 135. London, 1959.
- [144] MILLER I.F.A.P., MARSHALL A.H.E., and WHITE R.E.: *The immunological significance of the Thymus.* « Advanc. Immunol. », 2, 111, 1962.
- [145] FUNKHOUSER J.W.: *Thymoma associated with myocarditis and the L.E. - Cell. Phenomenon - Report of a case.* « New Engl. J. Med. », 264, 34, 1961.
- [146] HARVEY A.M. e coll.: *Systemic lupus erythematosus: review of the literature and clinical analysis of 138 cases.* « Medicine », 33, 291, 1954.
- [147-a] DENNEY D., ROSE R.L.: *Myasthenia gravis followed by systemic lupus erythematosus.* « Neurology », 11, 410, 1961.
- [147-b] LE COULANT, TEXIER, MALEVILLE: *Myasthenic lupus erythematosus.* « Bul. Soc. Franc. Derm. Syph. », 69, 101, 1962.
- [148] CASSANO C., BASCHIERI L.: *Le tireopatie.* Vol. 13, pag. 416, 1954.
- [149] JENDRASSIK: citato da GILBERT et BALLET. « Rev. Med. », 337 e 513, 1888.

- [150] RENNIE G.E.: *Exophthalmic goiter combined with Myasthenia gravis*. 6, 229, 1908.
- [151] BOUDON N.: *La myasthénie grave*. Thèse. Paris, 1909.
- [152] SATTLER H.: *Die Basedowische Krankheit*. Gräfe - Sämisch Handbuch d. gesamten Augenheilkunde. 2nd ed., 9, chapter 14, 1909.
- [153] SCHUMAKER et ROTH: citati da GUINET (v. n. 164).
- [154] COHEN S.J., KING F.H.: *Relation between Myasthenia gravis and exophthalmic goiter*. « Arch. Neurol. Psychiatr. », 28, 1338, 1932.
- [155] ALLAN S.: *Muscular weakness and hyperthyroidism - Myasthenia gravis and Goiter*. « J. Clin. North America », 14, 1249, 1934.
- [156] THORNER M.W.: *Relation of Myasthenia gravis to hyperthyroidism*. « Arch. Int. Med. », 64, 330, 1939.
- [157] THORN G.W., THERNEY N.A.: *Myasthenia gravis complicated by thyrotoxicosis*. « Bull. John Hopkins Hosp. », 69, 469, 1941.
- [158] TSUJI K.: *Über Myasthenia gravis, besonders ihre Beziehungen zur Schilddrüse*. « Klin. Wschr. », 18, 1366, 1939.
- [159] VAN BOGAERT L.: *Sur l'antagonisme de la Myasthenie et la thyrotoxicose*. « Schweiz. Med. Wschr. », 1, 501, 1940.
- [160] KOWALLIS G.F. et Alii: *Goiter with associated Myasthenia gravis; report of 3 cases of exophthalmic goiter and 1 case of adenomatous goiter with hyperthyroidism*. « Arch. Int. Med. », 69, 41, 1942.
- [161] COHEN R.B.: *Thyrotoxicosis by Myasthenia gravis - Report of case*. « South African Med. J. », 120, 408, 1946.
- [162] THORN G.W., EDER H.A.: *Studies on chronic thyrotoxic myopathy*. « Am. J. Med. », 1, 583, 1946.
- [163] MC. EACHERN D., PARNELL J.L.: *Relationship of hyperthyroidism to Myasthenia gravis*. « J. Clin. Endocr. », 18, 842, 1948.
- [164] GUINET P., GIRARD P.F., BONNET J.L.: *Les relations entre la maladie de Basedow et les états myasthéniques*. « Semaine des Hôpitaux », 25, 2880, 1949.
- [165] BARTELS E.C., KINGSLEY J.W. jr.: *Hyperthyroidism associated with Myasthenia gravis*. « Lahey Clin. Bull. », 6, 101, 1949.
- [166] RUNDLE F.F.: *Joll's disease of the thyroid gland*. W. Heinemann Medical Books L.T.D. London, 1951.
- [167] LEVY G., MEADOWS W.R., GUNNAR R.M.: *Association of Graves disease with Myasthenia gravis, with report of 5 cases*. « Ann. Int. Med. », 35, 134, 1951.
- [168] MILLIKAN C.A., HAINES S.T.: *Thyroid gland in relation to neuromuscular disease*. « Arch. Int. Med. », 92, 5, 1953.

- [169] MC. LEAN B., WILSON J.A.C.: *See-saw relationship between hyperthyroidism and Myasthenia gravis*. « Lancet », 1, 950, 1954.
- [170] SILVER S. e OSSERMAN K.E.: *Hyperthyroidism and Myasthenia gravis*. « J. of Mount Sinai Hospital », 24, 613, 1957.
- [171] SHAPER A.W., ALLEN M.S.: *Hyperthyroidism and Myasthenia gravis; a case report of Coincident Conditions*. « J. Kansas Med. Soc. », 58, 169, 1957.
- [172] DAMIA G., PULIN A., PALMIERI R.: *Riflessioni suggerite da un caso di miastenia acuta dopo tiroidectomia subtotale per gozzo*. « Chirurgia », 2, 1, 1957.
- [173] BARBIERI L., GENTILI C., PUDDU P., MANARESI A., GRUMBERINI S.: *Studio della funzione tiroidea con J_{131} nella Myasthenia gravis*. Atti XIII Congr. Soc. Ital. Neurologia, Messina, Ed. Sangeri, 1959.
- [174] WEICKHAROFF G.D., REDMOND A.S.: *Myasthenia gravis and Hyperthyroidism: report of two cases and review of literature*. « Ann. Int. Med. », 52, 1246, 1960.
- [175] ARGENTA G., MERIGLIANO D.: *Su di un caso di Myasthenia gravis associato a tumore timico e a gozzo colloidocistico*. Contributo anatomo-clinico. « Riv. Neur. », 30, 797, 1960.
- [176] ROBBINS J.J. e coll.: *Myasthenia gravis and hyperthyroidism*. « Ann. Int. Med. », 52, 890, 1960.
- [177] ENGEL A.G.: *Thyroid function and Myasthenia gravis*. « Arch. Neur. », 4, 663, 1961.
- [178] MENOZZI L., PERONA G.: *Sui rapporti fisiopatologici tra ipertiroidismo e Myasthenia gravis. Tentativo di interpretazione in base agli effetti ottenuti con glucosio - 1 - fosfato (un caso)*. « Minerva Med. », 53, 1872, 1962.
- [179] DALEYA B.: *Thyrotoxicosis and Myasthenia gravis*. « T. Norsk Laegeforen », 82, 436, 1962.
- [180] DRACHMAN D.B.: *Myasthenia gravis and Thyroid Gland*. « New Engl. J. Med. », 266, 330, 1962.
- [181] Mc EACHERN D., ROSS W.D.: *Chronic thyrotoxic myopathy; report of 3 cases with review of previously reported cases*. « Brain », 65, 181, 1942.
- [182] LAURENT L.P.E.: *Acute thyrotoxic bulbar palsy*. « Lancet », 1, 89, 1944.
- [183] WALDENSTRÖM J.: *Acute thyreotoxic encephalo-myopathy*. « Acta medica scandinavica », 121, 251, 1945.
- [184] SHELDON L.H., WALKER R.M.: *Acute thyreotoxic myopathy*. « Lancet », 1, 342, 1946.
- [185] DREYFUS G. et alii: *Syndrome myobasedowienne a forme vélo-laryngée*. « Semaine des Hopitaux », 34, 129, 1958.

- [186] FEINBERG W.D. et alii: *Myasthenia gravis and mixedema*. « Proc. Staff. Meet. Mayo Clin. », 32, 299, 1957.
- [187] TICKNER A.: citato a pag. 330 da LEVITT (n. 191).
- [188] MASSARI N. et coll.: *L'ormone tiroideo e la vera colinesterasi del tessuto muscolare e del tessuto cerebrale*. « Acta vitamin. », 21, 13, 1958.
- [189] HAWKINS R.D. et alii: *Relationship between thyroid activity and level of pseudo-cholinesterase in plasma of rats*. « Endocrinology », 43, 167, 1948.
- [190] RAWSON R.W.: *Ciba Foundation Colloquia on Endocrinology*. Vol. IV, 294, 1952. The Blakiston Co.
- [191] LEVITT T.: *The thyroid*. E.S. Livingstone limited, Edimburg and London, 1954.
- [192] MALEY G.F., LARDY H.A.: 1) *Metabolic effects of thyroid hormones in vitro*. 2) *Influence of thyroxine and triiodotyronine on oxidative phosphorylation*. « J. Biol. Chem. », 204, 435, 1953.
- [193] BERRY J.F., STOTZ E.: *Role of phosphorylcholine in acetylcholine synthesis*. « J. Biol. Chem. », 218, 871, 1956.
- [194] BERTOLINI A.M., MASSARI N., QUARTO DI POLO F.: *Malattie muscolari primitive*. Ed. Cesalpino, Varese, 1957.
- [195] DE CARLO M., PERRONI G.H., PARMA M., CASERTANO F.: *Sindromi miopatiche distiroidee; osservazioni cliniche*. « Arch. Maragliano », 15, 657, 1959.
- [196] ANTOGNETTI L., PENDE G., SCOPINARO D.: *Aspetti di sofferenza muscolare in corso di tireopatie*. « Archivio Maragliano Pat. Clin. », 15, 100, 1959.
- [197] SATOYOSCHI E. e coll.: *Pathological studies on the endocrine glands in three cases of Myasthenia gravis*. « Brain Nerve », 13, 943, 1961.
- [198] FONDON C.: *Linfoepitelioma quistico de timo y miastenia*. « Rev. Clin. Espan. », 50, 42, 1953.
- [199] TILNEY F.: *A case of Myasthenia gravis pseudoparalytica with adenoma of the Pituitary Body*. « Neurograph », 1, 1, 1907.
- [200] CAVALLERO C.: *Miastenia grave e Ghiandola timo*. « Tumori », 20, 129, 1946.
- [201] TORDA C., WOLF H.G.: *Effect of ACTH on neuromuscular function in patients with Myasthenia gravis*. « J. Clin. Invest. », 28, 1228, 1949.
- [202] FREYMBERG L.D.: *ACTH and Myasthenia gravis*. « Ann. Int. Med. », 52, 806, 1960.

- [203] VACCAREZZA P.R., PELTZ M.L.: *Action de la Corticotrophine sur l'activité cholinestérasique sanguine*. « Presse medicale », 68, 723, 1960.
- [204] BOELL E.J., NACHMANSON D.: *Localization of choline esterase in nerve fibres*. « Science », 92, 513, 1940.
- [205] COMSA J.: *Effect of Thymectomy upon the functional condition of the adrenal cortex in guinea pigs*. « Nature », 179, 872, 1957.
- [206] WEAVER J.: *Changes induced in thymus and lymphonodes of rat by administration of cortisone and sex hormones and by other procedures*. « J. Path. and Bact. », 69, 133, 1955.
- [207] LEYTON O., TURBULL H.M., BRATTON A.B.: *Primary cancer of thymus with pluriglandular disturbance*. « J. Path. Bact. », 34, 635, 1931.
- [208] KEPLER E.I.: cit. da VALDONI (n. 372).
- [209] MARINESCO G.: *Nouvelle contribution à la myasténie est une disvégétation d'origine vraisemblablement surrénalienne*. « Semaine Med. », 36, 421, 1908, e « Bull. et Mem. Soc. Méd. d. hôp. de Paris », 49, 1369, 1925.
- [210] LANDOUZY, SEZARY: *Myasthénie d'Erb et insuffisance surrénale*. « Rev. Neurol. », 20, 712, 1912.
- [211] BREM J., WECHSLER H.F.: *Myasthenia gravis associated with Thy-moma*. « Arch. Int. Med. », 34, 901, 1934.
- [212] BOULET P. e coll.: *Myasthénie avec maladie d'Addison. Thymome Métastatique phréno-pulmonaire*. « Ann. Endocr. » (Paris), 20, 740, 1959.
- [213] THYODET I., FOURRIER A., AVOKOTT, SUDRE Y.: *Myasthenia gravis et maladie d'Addison*. « Bull. Soc. Med. Hôp. Paris », 77, 289, 1961.
- [214] KANE C.A., WEED L.: *Myasthenia gravis associated with adrenocortical insufficiency*. « New Engl. » J.M. », 243, 939, 1952.
- [215] GOORMAGHTIGH N., ELAUT L.: *Hystophysiology de la surrénale pendant l'hypertension arterielle experimentale*. « C. R. Soc. de Biol. », 101, 501, 1929.
- [216] LEGER L., MOLLARD H.: *Tentatives de reactivation de la cortico-surrénale par intervention sur le sinus carotidien*. « Presse Medicale », 49, 1019, 1941.
- [217] A. THEVENARD e coll.: *Myasténie bulbo-spinale à forme severe chez un homme de 63 ans. Enervation seno-carotidienne bilaterale. Amélioration importante*. « Revue Neurol. », 80, 694, 1948.
- [218] THEVENARD A.: *Les effets de l'enervation sin-carotidienne sur la myasthenie bulbospinal; essai d'interpretation*. « Rev. Neurol. », 90, 107, 1954.

- [219] PERRIA L., SACCHI U.: *Dati e considerazioni sulla denervazione seno-carotidea nella miastenia*. « Sistema Nervoso », 2, 285, 1950.
- [220] MENDEL B., RUDNEY H.: *Studies on cholinesterase and pseudocholinesterase*. « Bioch. », 1, 37, 1943.
- [221] COLIZZI C.: *Su alcuni aspetti della funzionalità del surrene dopo enervazione seno-glioma-carotidea*. « La Chirurgia Generale », 3, 116, 1954.
- [222] MERRIT H.H.: *Corticotrophin and Cortisone in diseases of Nervous System*. « Yale J. Biol. Med. », 24, 466, 1952.
- [223] GROB D., HARVEY A.M.: *Effect of ACTH and Cortisone administration in patients with Myasthenia gravis and report of onset of Myasthenia gravis during prolonged Cortisone administration*. « Bull. Johns Hopkins Hosp. », 91, 124, 1952.
- [224] SCHLEZINGER N.S.: *Present status of therapy in Myasthenia gravis*. « J.A.M.A. », 148, 508, 1952.
- [225] MONHEIT D.B.: *Use of prednisone in Myasthenia gravis in a diabetic*. « N.Y. State J. Med. », 58, 4033, 1958.
- [226] GLASER G.H. and STARK L.: *Excitability in experimental myopathy. 1. Measurement of refractory period; quimidine effect; cortisone myopathy*. « Neurology », 8, 640, 1958.
- [227] WILLIAMS R.S.: *Triamcinolone Myopathy*. « Lancet », 1, 698, 1959.
- [228] GOLDING R.: *Dexamethasone myopathy*. « B.M.J. », 1, 1129, 1960.
- [229] GATTO E., SANTOLINI B., GRANATA M.: *La miopatia da corticosteroidi. Studio clinico ed elettromiografico*. « Arch. E. Maragliano Pat. Clin. », 17, 127, 1961.
- [230] BYERS R.K., BERGMAN A.B., JOSEPH M.C.: *Steroid myopathy - report of five cases occurring during treatment of rheumatic fever*. « Pediatrics », 29, 26, 1962.
- [231] SCHRIRE I.: *Progesterone Metabolism in Myasthenia gravis*. « Quarterly J. Med. », 28, 59, 1959.
- [232] GREENE R., SCHRIRE I.: *Métabolisme de la progesterone et mécanisme physio-pathologique de la Myasthénie*. II° Congresso sulla Myasthenia gravis. « Presse Medicale », 43, 1615, 1959.
- [233] PRIKOZHIN B.M.: *On the problem of the functional condition of the adrenal cortex in patients with Myasthenia*. « Probl. Endocr. Gormonoter. », 8, 86, 1962.
- [234] LAURENT L.P.E.: *Remission and Relapse associated with pregnancy in Myasthenia gravis*. « Lancet », 1, 753, 1931.
- [235] KENNEDY F.S. and MOERSCH F.P.: *Myasthenia gravis*. « Canad. M.A.J. », 27, 216, 1937.

- [236] COSTE F. e coll.: *Remarques sur un cas de myasténie*. « Rev. Neurol. », 76, 92, 1944.
- [237] VACCA I.B. and KNIGHT W.A. Jr.: *Estrogen therapy in Myasthenia gravis: Report of two cases*. « Mississippi Med. », 54, 337, 1957.
- [238] MARABINI B., NATALI G. e GIUSTI G.: *Sull'inibizione della lisi timica da estrogeni con estratto timico ed STII*. « Rass. Neurol. Veget. », 12, 54, 1957.
- [239] GREEP R.O., JONES I.C.: *Steroid control of pituitary function*. « Rec. Progr. Horm. Res. », 4, 197, 1950.
- [240] SILIOTTI I. e DREI E.: *Influenza degli ormoni sessuali sulla colinesterasi serica*. « Riv. It. Ginec. », 32, 91, 1949.
- [241] ZAMBOTTI V. e GAZZARINI A.: *Effetti dell'estradiolo, dell'estrone e del monobenzoato di estradiolo sul tasso della colinesterasi*. « Boll. Soc. It. Biol. Sper. », 29, 520, 1953.
- [242] D'ANTONA e BUONOMINI: citato da MAZZONI (n. 244).
- [243] COMSA J.: *Wechselwirkungen zwischen dem Thymus und anderen inkretorischen Drüsen*. « Ann. Univ. Saravien. », 4, 213, 1956.
- [244] MAZZONI G.: *In tema di Myasthenia gravis: Ricambio elettrolitico e funzione cortico-surrenale prima e dopo timectomia*. « Policlinico sez. Chirurgica », 64, 268, 1957.
- [245] MALIZIA E., DONATI L., DE FELICE M.: *Le proprietà anaboliche e nefrotrofiche di un nuovo steroide di sintesi: il 4-cloro-testosterone acetato*. « Archivio Stud. Fisiopat. Clin. Ricambio », 22, 575, 1958.
- [246] CHIVOSTEK M.: « Wien. Klin. Woch. », n. 37, 1908.
- [247] PARHON C.I.: *Hypercalcemia and Myasthenie*. « Rev. Neurol. », 32, 166, 1925.
- [248] KACENELSON A.: *Aus der Kasuistik der Myasthenia mit endokrinen Störungen. Bemerkungen über Ätiologie und Pathogenese*. « Polska Gaz. Lek. », 3, 545, 1924.
- [249] PENNATI V.: *Myasthenia gravis*. « La clin. », 3, 157, 1937.
- [250] MARKELOFF, MARINESCO, SAGER, KREINDLER: citati da DONATELLI e coll. (v. n. 100).
- [251] ZUCCOLA P.F.: *Sulla Myasthenia gravis*. « Il Policlinico Sez. Prat. », 28, 1358, 1921.
- [252] PAULIAN D.: *Considerations etiologiques sur la myasthénie et ses relations avec l'encéphalite épidémique*. « Bull. Mem. Soc. Med. Hôp. Paris », 39, 1523, 1923.
- [253] TRABAUD M.: *Syndrome de polioencephalite subaigue avec myasthénie istmo-spinale consecutive a une dengue*. « Rev. Neurol. », 1, 571, 1928.

- [254] BOURGEOIS P.: *La maladie di Erb-Goldflam*. These. Paris, 1929.
- [255] ROGER J. e DARCOHRT G.: *Myasthénie avec tumeur timique, crises épileptiques et état confusionnel*. « Marseille Médicale », 94, 1958.
- [256] HOEFER P.H., ARANOW H., ROWLAND L.P.: *Myasthenia gravis and Epilepsy*. « A.M.A. Arch. Neur. Psych. », 80, 10, 1958.
- [257] MONTANARI M., ROMERIO C.: *Sulla sindrome miastenica*. « Rass. di studi psich. », 44, 177, 1955.
- [258] PIAZZESI W.: *Delle sindromi miasteniche*. « Riv. di Pat. Nerv. e Ment. », 78, 281, 1957.
- [259] TRONCONI V.: *Sull'anatomia patologica del sistema nervoso centrale nella miastenia*. « Riv. Neur. », 6, 139, 1933.
- [260] NEGRO C.: *La Miastenia di origine periferica*. « Riv. Neuropat. » 1906 (riass. in « Revue Neurol. », 1, 446, 1907).
- [261] RADERMAKER H.: *La Myasthenia*. Rapports du Congrès des Médecines Alienistes. Liège, 1954. III Ed. Masson, Paris.
- [262] MONTANARI M.: *Contributo clinico alla nosografia della miastenia*. « Riv. Pat. New Ment. », 75, 473, 1954.
- [263] MAYBARDUK P.: *Myasthenic reaction (Jolly) in Friedreichs disease. Myographic study*. « J. Nerv. and. Ment. dis. », 76, 156, 1932.
- [264] ROWLAND L.P., HOEFER P.F.A., ARANOW H. and MERRIT H.H.: *Fatalities in Myasthenia gravis*. « Neurology », 6, 307, 1956.
- [265] MC KENDREE C.A. and WOLF A.: *Myasthenic Syndrome: case presentation with description and discussion of the central nervous system findings*. « New York State J. Med. », 35, 1190, 1935.
- [266] WESTPHAL A. and MEYER A.: *Pathological anatomy of Myasthenia gravis pseudoparalytica*. « Deutsch. Zeitschr. f. Nervenhe. », 117, 737, 1931.
- [267] MASSALONGO R.: *Sulla Miastenia*. « Arch. Clin. Med. », 1902.
- [268] MASSALONGO R.: *La sindrome miastenica di Erb-Goldflam-Oppenheim ed il concetto morfologico di De Giovanni*. Atti del R. Ist. di Sc. Lett. ed Arti, Venezia, 1901.
- [269] MASSALONGO R.: *Intorno alla patogenesi del Morbo di Erb-Goldflam*. « Riv. Crit. Clin. Med. », 20, 319, 1909.
- [270] LEVI E.: *Contributo clinico alla conoscenza del morbo di Erb*. « Riv. di Pat. Nerv. e Ment. », 1906.
- [271] LEVI E.: *Rivista critica sul morbo di Erb-Goldflam*. « Riv. crit. Clin. Med. », 11, 12, 1909.
- [272] SALMON A.: *Le rôle du sinus carotidien dans le mécanisme de la miasthénie pseudoparalytica*. « Revue Neurologique », 63, 838, 1935.

- [273] SALMON A.: *L'elemento neuro-vegetativo nella patogenesi della Miastenia bulbo-spinale*. « Minerva medica », 45, 729, 1954.
- [274] THEVENARD A.: *Remarques sur certaines données étiologiques de la myasthénie d'Erb*. « Rev. Neur. », 98, 308, 1958.
- [275] PASSOUANT M.P.: *Aspect physiologique de l'action centrale du sinus carotidien*. II Congr. sulla Myasthenia gravis. « Presse medicale », 57, 1615, 1959.
- [276] YOEL J. and ALURRALDI A.: *Resultats de la enervation du sinuscarotidien*. « Presse medicale » 57, 853, 1959.
- [277] KNOBLANCH: *Frankfurter Zeitschr. für Path. Biol.* II; Hr. 1908 Citati da FRUGONI C. (v. n. 38).
- [278] MEISTER, MARLUNG, HART: citati da FRUGONI C. (c. n. 38).
- [279] WEIGERT C.: *Pathologisch-anatomischer Beitrag zur Erb-schen Krankheit (M.F.)*. « Neurol. Zentr. », 20, 597, 1901.
- [280] QUERIDO A.: *Myasthenia gravis*. « J. Nerv. e Ment. Dis. », 69, 522, 1929.
- [281] RUSSEL D.S.: *Histological changes in the striped muscles in Myasthenia gravis*. « J. Path. Bacter. », 65, 279, 1953.
- [282] ADAMS L.D. e coll.: *Disease of the muscle*. Paul B. Hoeber inc., 1954. New York.
- [283] WOOLF A.L. e coll.: *Case of Myasthenia gravis with changes in intramuscular nerve-endings*. « J. Path. Bact. », 71, 173, 1956.
- [284] COERS C. e DESMEDT I.E.: *Abnormal end - plates in myasthenic muscle*. « Lancet », 2, 1125, 1958.
- [285] COERS C. e DESMEDT I.E.: *Mise en évidence d'une malformation caractéristique de la jonction neuromusculaire dans la myasthénie; correlations histo et physiopathologiques*. « Acta Neurol. Belg. », 59, 539, 1959.
- [286] GIORDANO A.S., HAYMOND J.F.: *Myasthenia gravis: a report of two cases with necropsy findings*. « Am. J. Clin. Path. », 14, 253, 1944.
- [287] COHEN R.B. e ZACKS S.L.: *Histochemical demonstrations of acetylcholinesterase activity in motor end-plates of extraocular muscle of patients with Myasthenia gravis. A post-mortem study*. « Am. J. Path. », 35, 399, 1959.
- [288] WOLF e TILL: citati da ZACKS S.I. e coll. (n. 292).
- [289] BICKERSTAFF E.R., EVANS J.V., WOOLF A.L.: *Ultrastructure of the myoneural junction in Myasthenia gravis*. « Nature », 184, suppl. 19, 1959.
- [290] BICKERSTAFF E.R. and WOOLF A.L.: *The intramuscular nerve-endings in Myasthenia gravis*. « Brain », 83, 10, 1960.

- [291] ZACKS S.I., BAUER W.C. e BLUMBERG I.M.: *Abnormalities in the fine structure of the neuromuscular junction in Patients with Myasthenia gravis*. « Nature », 90, 280, 1961.
- [292] ZACKS S.I. e coll.: *The fine structure of the myasthenic neuromuscular junction*. « J. Neuropath. Exper. Neurol. », 21, 335, 1962.
- [293] ADAMS M. et alii: *Chemical studies in Myasthenia gravis*. « Ann. Int. Med. », 9, 823, 1936.
- [294] LAURENT L.P. et coll.: *The influence of large doses of Potassium on Myasthenia gravis*. « Lancet », 1, 1434, 1935.
- [295] CARDINALI M., LEVI M.: *L'iperpotassiemia provocata nell'uomo normale e in alcune condizioni di patologia muscolare*. « Clinica Nuova », 2, 290, 1946.
- [296] PLATTNER H.C.: *Le Metabolisme du potassium et ses perturbations*. Masson, Paris, 1954.
- [297] FENG T.P.: *Studies on neuromuscular junction universal antagonism between calcium and curarizing agencies*. « Chinese J. Phys. », 10, 513, 1936.
- [298] STEDMAN: citato in SALMON (vedi n. 273).
- [299] TRABUCCHI C.: *Contributo allo studio della patogenesi della Miastenia*. « Riv. Pat. N. e Ment. », 50, 470, 1952.
- [300] DE FALCO A. e BALBI R.: *Osservazioni eziopatogenetiche su un caso atipico di miastenia*. « Acta Neurol. », 4, 453, 1949.
- [301] MORELLI A. e SALVI P.: *Su di un caso di sindrome miastenica*. « Acta Neurol. », 6, 356, 1951.
- [302] MENDEL B. and RUDNEY A.: *Studies on cholinesterase. I. Cholinesterase and pseudocholinesterase*. « Bioch. J. », 37, 59, 1943.
- [303] BERNSHON J., BOSKES B., POSSEY L.: *A study of cholinesterase and aliesterase in various neurologic diseases*. « Neurol. », 8, 221, 1958.
- [304] TORDA G., WOLFF H.G.: *Nature of Myasthenia gravis*. « Science », 98, 224, 1943.
- [305] SCHWARZ M.: *Curare-like factor in serum of Myasthenia gravis patients*. « Canad. Med. Ass. J. », 67, 238, 1952.
- [306] STOERK H.G., MORPETH T.: *Nature of Myasthenia gravis*. « Science », 99, 496, 1944.
- [307] TSUKIJAMA K. e coll.: *Studies on a Myasthenic substance present in the serum of the patient with Myasthenia gravis*. « Med. J. Osaka », 10, 159, 1959.
- [308] NASTUCK W.L., STRAUSS A.J.L., OSSERMAN K.E.: *Search for a neuromuscular blocking agent in the blood of patients with Myasthenia gravis*. « Am. J. Med. », 26, 395, 1959.

- [309] TORDA C., WOLFF H.G.: *Effects of vitamins on acetylcholine synthesis. Apparently specific action of vitamin E.* « Proc. Soc. Exp. Biol. Med. », 58, 163, 1945.
- [310] TAKAOKA Y UONO et alii: *Der hormonale Einfluss der Parotisdrüsen auf den Eiweißstoffwechsel. Parotinbehandlung gegen Myasthenia gravis.* « Klin. Woch. », 33, 156, 1955.
- [311] SALVI P. e MORELLI A.: *Vitamina K ed attività neuromuscolare nella sindrome miastenica.* « Acta Neurol. », 2, 482, 1947.
- [312] OSSERMAN K.E.: *Reduction in serum complement concentration in Myasthenia gravis.* « Fed. Proc. », 15, 135, 1956.
- [313] NASTUK W.L., PLESCIA J.O., OSSERMAN K.E.: *Changes in serum complement activity in patients with Myasthenia gravis.* « Proc. Soc. Exp. Biol. Med. », 105, 177, 1960.
- [314] BEUTNER E.H., WITEBSKY E., RICKEN D., ADLER R.A.: *Studies on autoantibody in Myasthenia gravis.* « JAMA », 182, 46, 1962.
- [315-a] STRAUSS A.J.L.: *Autoimmune response in Myasthenia gravis.* « Lancet », 2, 351, 1962.
- [316] FELTKAMP T.E.W., VAN DER GELD H., KATINKA KRUYFF, OOSTERHUIS H.I.G.H.: *Antinuclear factor in Myasthenia gravis.* « Lancet », 1, 667, 1963.
- [317] STRAUSS A.J.L.: *Myasthenia gravis.* « Brit. Med. J. », 1, 56, 1963.
- [318] GROB D.: *Myasthenia gravis: current status of pathogenesis, clinical manifestations and management.* « J. Chron. Dis. », 8, 536, 1958.
- [319] FERGUSON F.R.: *A critical review of the clinical features of Myasthenia gravis.* « Proc. Roy. Soc. Med. », 55, 49, 1962.
- [320] BAPTISTA A.G.: *Pupillary abnormality in Myasthenia gravis.* « Neurology », 3, 11, 1961.
- [321] TRANTO L.: *Su di un caso di sindrome miastenica in bambino.* « Pediatria », 45, 1, 1937.
- [322] NILSBY I.: *Myasthenia gravis of newborn child.* « Acta Pediat. », 37, 489, 1949.
- [323] VALESHUERTA J.: *Miastenia Grave en la primera infancia.* « Rev. Cubana Pediat. », 27, 241, 1955.
- [324] EVANS P.R.: *Transient neonatal Myasthenia.* « Proc. Roy. Soc. Med. », 52, 640, 1959.
- [325] MARIE J. e coll.: *Congenital Myasthenic Syndrome.* « Ann. Pediatr. », 37, 177, 1961.
- [326] BUCHTHAL E., ENGBAECK L.: *On the neuro-muscular transmission in normal and myasthenic subjects.* « Acta Psych. et Neur. », 23, 3, 1948.

- [327] BENNET A.E. e CASH P.T.: *Myasthenia gravis. Curare sensitivity a new diagnostic test and approach to causation.* « Arch. Neurol. Psychiat. », 49, 537, 1943.
- [328] ENGBACK L.: *Myasteni.* « Ugerskrift for Laeger », 115, 984, 1953.
- [329] HARVEY A.M. and WHITEHILL H.R.: *Quinine as an adjuvant to prostigmine in the diagnosis of Myasthenia gravis.* « Bull. Johns Hop. Hosp. », 61, 214, 1937.
- [330] ZINOLLI et alii: *La diagnosi precoce nella Myasthenia gravis.* « Archivio Maragliani », 5, 1259, 1959.
- [331] PINELLI P.: *Sul disturbo fondamentale della Myasthenia gravis e sulle sindromi e disturbi miastenici.* « Riv. Pat. Nerv. Ment. », 78, 121, 267, 1957.
- [332] HARVEY A.M., LILJENTHAL I.L. jr. and TELLOT S.A.: *Observations on the nature of Myasthenia gravis: the phenomena of facilitation and depression of Neuromuscular Transmission.* « Bull. Johns Hopkins Hosp. », 69, 547, 1941.
- [333] GROB D. and JOHNSON R.I.: *Further studies on the mechanism of the defect in neuromuscular transmission in Myasthenia gravis, with particular reference to the second International Symposium.* Edit. by H.R. Viets, Springfield Ill., Marles C. Thomas, Publisher, 1961, pagg. 127-149.
- [334] VIETS H.R. and SCHWAB R.S.: *Prostigmin in the diagnosis of Myasthenia gravis.* « New England J. Med. », 213, 1280, 1935.
- [335] LOGOTHETIS I.: *Neurologic and Muscular Manifestation of Hyperthyroidism.* « Arch. Neur. », 5, 533, 1961.
- [336] OSSERMAN K.E., SILVER S.: *The differential diagnosis of Myopathy as seen in Hypertthyroidism and Myasthenia gravis.* Advances in Thyroid Research. Fourth International Goitre Conference. Pergamon Press, July 1960. London, 1961.
- [337] PARMA M., DE CARLO M., ROMANO P.M., ROMANO R.: *Sindromi miasteniche secondarie.* « Arch. Maragliano di Pat. e Clin. », 17, 979, 1961.
- [338] ALAIOUANINE T. e coll.: *Sur un syndrome myasthénique et myalgique réalisant une pseudomyopathie à evolution periodique.* « Revue Neurol. », 90, 3, 1954.
- [339] GUILLAIN G. e coll.: *Sur une forme mésocéphalique des syndromes neuroanémiques.* « Bull. et Mem. Soc. Med. d'Hop. de Paris », 54, 1449, 1938.
- [340] SALMON A.: *Reazione miastenica e reazione pseudomiastenica.* « Minerva Medica », 1, 629, 1953.

- [341] GOODMAN L.S., GILMAN A.: *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. The Mac Millan Company, New York, 1956.
- [342] WINKELMANN N.W., MOORE M.T.: *Prostigmin in the treatment of Myasthenia gravis and muscular dystrophy*. « Arch. Neur. Psych. », 37, 237, 1937.
- [343] WESTERBERG M.R., MAGEE K.R. and SHIDEMAN F.E.: *Effect of 3 - Hydroxy-phenyl-dimethylethylammonium chloride. Tensilon, in Myasthenia gravis*. « Univ. Mich. Med. Bull. », 17, 311, 1951.
- [344] ACCORNERO F.: *L'associazione prostigmina-acetilcolina nella terapia della Myasthenia gravis*. « Riv. Neurol. », 24, 198, 1954.
- [345] OSSERMAN K.E., TENG P. and KAPLAN L.I.: *Studies on therapy of Myasthenia gravis with Mestinon Bromide*. « JAMA », 155, 961, 1954.
- [346] SCHWAB R.S.: *Win - 8077 in the treatment of 60 Myasthenia gravis patients: A 12 Month Report*. « Amer. J. Med. », 19, 734, 1955.
- [347] KRAUPP O., PATEISKY K., STUMPF C.: « Wien. Wchnschr. », 67, 578, 1955.
- [348] PATEISKY K., HERZFELD E. and STUMPF C.: *Der Effect von Polymethylen-bis (N-methylcarbaminothyl-m-trimethylammoniumphenolen), BC40, BC47, BC48 auf Cholinesterase aktivitat und Muskeltatigkeit bei Myasthenia gravis Pseudoparalytica*. « Wien. Klin. Wchnschr. », 69, 2, 1957.
- [349] HERZFELD E.O., KRAUPP K., PATEISKY K. and STUMPF C.: *Pharmakologische und Klinische Wirkungen des Cholinesterase-hemmkoerpers Hexamethylen-bis (N-methylcarbaminothyl-1-methyl-3-oxypyridiniumbromid) (BC51)*. « Wien. Klin. Wchnschr. », 69, 245, 1957.
- [350] ARANOW H. JR., HOEFER P.F.A. and ROWLAND L.P.: *The long acting anticholinesterase Drugs in the Management of Myasthenia gravis*. « J. Chron. Dis. », 6, 113, 1958.
- [351] PATEISKY K.: *Treatment of Myasthenia Gravis pseudoparalytica: clinical testing and Therapy with BC substances (BC40 - BC47 - BC48 - BC51)*. « Wien. Z. Nervenheilk. », 17, 53, 1959.
- [352] WESTERBERG M.R.: *Clinical Evaluation of Ambenonium (Mysuran) Chloride*. « Arch. Neurol. Psychiat. », 75, 91, 1956.
- [353] LEOPOLD I.H. e coll.: *Local administration of antiacetylcholinesterase agents in ocular Myasthenia gravis*. « AMA Arch. Ophthal. », 63, 544, 1960.
- [354] PASKOF D.S.: *Nivalin-Pharmakologischeska karakteristiha*. Sofia 1959.
- [355] MASCKOWSKI M.D.: *Vsesojuznoie Objedinenije*. « Sojuzchimexport », Mosca 1957, pag. 518.

- [356] IRWIN R.U. and SMITH M.I.: *Cholinesterase Inhibition by Galanthamine and Lycoramine*. « Bioch. Pharmacol. », 3, 147, 1960.
- [357] CHISTONI G. e GUARALDI G.P.: *La Nivalina nella terapia delle affezioni neuro-muscolari*. « Riv. Neuropsich. e Sc. Aff. », 6, 2, 1960.
- [358] GRAMLER L.W.: *Beneficial effect of post-partum plasma in a case of Myasthenia gravis*. « Conn. Med. J. », 172, 834, 1953.
- [359] SCHWARZ H.: *Urecholine in Myasthenia gravis*. « Canad. Med. Ass. J. », 172, 834, 1953.
- [360] DULCE H.I.: *Behandlung der Myasthenia gravis und psychischer Störungen bei der Chorea minor mit Glutaminsäure*. « München. Med. Wschr. », 96, 1235, 1954.
- [361] CORIAULT R., LEVY J., MICHEL-BER E., MASBERNARD A., DESCLOS S., DELAFONCHAIS et MAZINGANT F.: *L'Acide uridine-5-Triphosphorique (U.T.P.) en Therapeutique. III. Traitement des Myopathies, myotonies, myasthenies et des etats de fatigue*. « Presse Medicale », 58, 1169, 1960.
- [362] THÖLEN VON A., STRIECKER E., FEER H., MASSINI M.A., STAUB H.: *Über die Anwendung der Künstlichen Niere bei Schizophrenie und Myasthenia gravis*. « Dtsch. Med. Wschr. », 85, 1012, 1960.
- [363] FRENKEL M.: *The effect of insuline in Myasthenia gravis*. « J. Lab. Clin. Med. », 58, 817, 1961.
- [364] GOTTLIEB B., LAURENT L.P.: *Spirolactone in the treatment of Myasthenia gravis*. « Lancet », 2, 528, 1961.
- [365] JEUNE M. e coll.: *Note preliminaire sur l'emploi d'une spirolactone dans le traitement de la myasthénie*. « Lyon. Med. », 21, 1343, 1962.
- [366] PLANCHY M. e coll.: *A propos d'un cas de myasthénie grave améliorée par les spirolactones*. « Lyon. Med. », 21, 1353, 1962.
- [367] CREMIEUX A. e coll.: *Le traitement modern de la Myasthénie. (A propos d'un cas personnel)*. « Mars. Méd. », 99, 547, 1962.
- [368] PIETTE Y., VERHELST S.: *Myasthenia Gravis and spirolactone*. « Acta Neurol. Belg. », 62, 213, 1962.
- [369] GERAUD J. e coll.: *Colloque sur la Spirolactone*. Evian, 4-5 giugno 1962. Citato da « Presse Medicale », 99, 1882, 1962.
- [370] BLALOCK A.A., HARVEY A.M., FORD F.R., and LILIENTHAL J.L. jr.: *The treatment of Myasthenia gravis by Removal of the thymus Gland*. « J.A.M.A. », 117, 1529, 1941.
- [371] BLALOCK A.A.: *Thymectomy in treatment of Myasthenia Gravis. Report of 20 cases*. « J. Thorac. Surg. », 13, 316, 1944.
- [372] VALDONI P.: *Le sindromi Timiche*. « Arch. Chir. del torace », 12, 253, 1947.

- [373] KEYNES G.: *Surgery of thymus*. « Brit. Med. J. », 2, 611, 1949.
- [374] BERGH N.P.: *Thymectomy in treatment of Myasthenia gravis*. « Acta Chir. Scand » (Suppl. 175), 1, 1953.
- [375] EATON L.M., CLAGETT O.T.: *Present status of thymectomy*. « Am. J. Med. », 19, 703, 1955.
- [376] SCHWAB R.S., LELAND C.C.: *Sex and age in Myasthenia gravis as criterial factors in incidence and remission*. « J.A.M.A. », 153, 1270, 1953.
- [377] PALETTO A.E., VAROLA E.: *Considerazioni sulla timectomia nel trattamento della Myasthenia gravis*. « Boll. Soc. Chir. », 27, 48, 1957.
- [378] MUSSELMAN M.M., PORTER I.W.: *Thymectomy for Myasthenia gravis*. « Amer. J. Surg. », 99, 404, 1960.
- [379] LEGER L.: *Surgical treatment of Myasthenia gravis (a propos of 37 personal cases)*. « Path. Biol. », 9, 1133, 1961.
- [380-a] VENTURINI A., SUNSERI S., ZERI G.: *Il trattamento pre e post-operatorio all'intervento di timectomia nei pazienti affetti da Myasthenia gravis*. « Arch. Chir. Torace », 15, 101, 1958.
- [380-b] VENTURINI A. et coll.: *Trattamento pre e post-operatorio del miastenico*. « Arch. Chir. del Torace », 16, 133, 1959.
- [381] SUNSERI S., VENTURINI A., ZERI G.: *Il pneumomediastino per via precoccigea come mezzo di indagine diagnostica nella miastenia grave con persistenza timica*. « Rass. Prog. Med. intern. », 23, 399, 1958.
- [382] SERRA G.C., OTTOLENGHI R.: *L'anestesia del paziente miastenico*. « Minerva Anesthesiol. », 24, 139, 1959.
- [383] DELLA BEFFA A.: *Sopra due casi di miastenia grave operati di denervazione del seno carotideo*. « Sist. Nerv. », 2, 135, 1950.
- [384] MERTENS H.G.: *Über den Verlauf der Myasthenia nach Carotissinus - Denervierung*. « Nervenarzt », 26, 150, 1955.
- [385] STEPIEN L. and HERMAN E.: *Further observations on the treatment of Myasthenia gravis by bilateral removal of adventitia from carotid sinus*. « Neurol. Neurophis. Psychiat. Polska », 1, 259, 1951.
- [386] LEGER L., BANZET P.: *L'énervation simu-carotidienne dans le traitement chirurgical de la myasthénie*. « Presse Medicale », 69, 1479, 1961.
- [387] AKO S. and KAWAISHI H.: *Case of Myasthenia Gravis cured by partial Parathyroidectomy*. « Riusho - Naika - Shonika », 7, 281, 1952.
- [388] WESTENBERG M.R. and MAGEE K.R.: *Treatment Review: Myasthenia Gravis*. « Neurology », 5, 728, 1955.
- [389] KEYNES G.: *Investigations into thymic disease and Tumor Formation*. « Brit. J. Surg. », 42, 449, 1955.

- [390] BASSI M. e BASSI G.: *La roentgenirradiazione del timo nella Miastenia grave pseudoparalitica*. « Rass. Neurol. Veget. », 4, 26, 1942.
- [390-bis] BOLLINI V.: *La roentgenterapia nella Myasthenia gravis pseudo-paralitica*. « Radiat. Radiob. e Fis. Med. », 1, 3, 233, 1946. Citato da: SANTAGADA A.: *Il trattamento roentgen del timo secondo la tecnica di Bollini*. « Radiol. Med. », 48, 996, 1962.
- [391] SNEGIREFF I.S.: *The illusiveness of Neoplasia Following Roentgen Therapy for thymic Enlargement in Childhood*. « Radiology », 72, 17, 1959.
- [392] DELHORME L., THEVENARD A.: *Roentgentherapie du sinus carotidiens*. « Rev. Neur. », 79, 53, 1947.
- [393] CAMPAILLA G. e DE BELLIS N.: *Roentgenterapia del seno carotideo*. XV Congr. Soc. It. di Neur., sez. Veneto-Emiliana, 1952.
- [394] PACIFICO G.: *Sulla roentgenterapia dei glomi carotidei nella miastenia*. « Acta Neur. », 9, 494, 1954.
- [395] WILSON W., MILLER D.: *Hazard of cholinergic crisis during treatment of Myasthenia gravis with octametylpyrophosphoramide*. « Ann. Int. Med. », 37, 574, 1952.
- [396] SCHWAB R.S.: *Belladonna drugs in Cholinergic poisoning during treatment of Myasthenia gravis*. Correspondence « J.A.M.A. », 155, 144, 1954.
- [397] TETHER J.E.: *Management of Myasthenic and cholinergic crises*. « Am. J. Med. », 19, 740, 1955.
- [398] JOHNSTONE J.H. jr. and STEPHENSON S.L. jr.: *Myasthenia gravis: Case report of successfully treated myasthenic crisis*. « Mississippi Doctor », 33, 41, 1955.
- [399] CHURCHILL-DAVIDSON H.C. and RICHARDSON A.T.: *Myasthenic crisis*. « Lancet », 1, 1221, 1957.
- [400] KUNTZ E. und KAUFMANN L.: *Cholinergische crise bei der Behandlung der Myasthenia gravis*. « Nervenarzt », 25, 209, 1954.
- [401] GROB D. and JOHNS R.: *Use of Oximes in treatment of intoxication by anticholinesterase compounds in normal subjects*. « Am. J. Med. », 24, 497, 1958.
- [402] LENTINI S.: *Il timo nella Myasthenia gravis*. Atti Acc. Lencis., Roma, fasc. 2, 1957.
- [403] KEYNES G.: *The History of Myasthenia gravis*. « Med. Hist. », 5, 313, 1961.
- [404] CAMBIER J.: *La Physio-pathologie de la Myasthenie*. « Presse Medicale », 62, 1264, 1954.

- [405] INVERNIZZI G. ed INVERNIZZI G.: *Myasthenia gravis: revisione critica ed aggiornamenti della etiopatogenesi e della terapia medico-chirurgica*. « La Sett. Med. », 4, 119, 1957.
- [406] GROB D. e coll.: *Myasthenia gravis. A review of pathogenesis and treatment*. « Arch. Int. Med. », 108, 615, 1961.
- [407] BORGUA E.: *Considerazioni clinico-patogenetiche sul significato delle lesioni del timo nella Myasthenia gravis*. « Sist. Nerv. », 11, 319, 1959.
- [408] BULLO E.: *Considerazioni anatomo-cliniche sui tumori del timo. Contributo casistico*. « Tumori », 45, 429, 1959.
- [409] GREENE R., ARTUNKAL S.: *Tiroid ve Myasthenia gravis*. « Turk tipce-miy. Mecmuasi », 24, 199, 1958.
- [410] GUIDA A.: *Il test elettromiografico nella miastenia*. « Riv. Pat. Nerv. Ment. », 79, 205, 1958.
- [411] SERRA C., COVELLO L.: *Elettromiografia Clinica*. « Acta Neurologica », Napoli, 1959.
- [412] HARE W.S.C., MACKAY I.R.: *Radiological assessment of thymic size in Myasthenia gravis and Systemic Lupus erythematosus*. « Lancet », 1, 746, 1963.
- [413] CONDORELLI L., FRANCAVIGLIA A., TURCHETTI A.: *Fisiopatologia clinica del mediastino*. « Relaz. XLVIII Congr. Soc. Med. Int. ». Ed. Pozzi, Roma, 1947.
- [414] LENTINI S. e BARBIERI P.L.: *Pneumomediastino anteriore e stratigrafia. Visualizzazione del timo e dei vasi del mediastino anteriore*. « Radiol. », 6, 621, 1950.
- [415] TORSOLI A. e BASCHIERI I.: *Studi radiologici del timo. Primi risultati di ricerche stratigrafiche associate al pneumomediastino anteriore e per via retroperitoneale*. « Folia End. », 693, 1952.
- [416] VALLEBONA A.: *Trattato di stratigrafia*. Ed. Vallardi, Milano, 1952.
- [417] TORSOLI A., SARTESCHI G., MELE M., SBRANA E.: *Studi sul timo*. « La radiologia medica », 2, 1, 1955.
- [418] MALIZIA E., PREZIOSI F.: *Ricambio creatinico e ormoni steroidi*. « Folia End. ». Suppl. 6, dic. 1960, pag. 103.
- [419] BERTOLINI A.R., MALIZIA E.: *Gli elettroliti in biologia e medicina*. C.E.A. Milano, 1951.
- [420] MALIZIA E.: *Gli squilibri idrico-elettrolitici*. Pozzi Ed., Roma, 1955.
- [421] DI LORENZO M., JACOBELLI A., MALIZIA E.: *Rilievi sull'escrezione urinaria di aldosterone nella Myasthenia gravis* (in corso di stampa).

INDICE DELLE FIGURE

	PAG.
FIG. 1 — Frontespizio del trattato « De Anima Brutorum » di Thomas Willis e riproduzione di due pagine . . .	11-13
FIG. 2 — Sinapsi neuromuscolare normale al microscopio elet- tronico	17
FIG. 3 — Schema di placca neuromuscolare in fase di riposo	18
FIG. 4 — Fenomeni prodotti dall'impulso nervoso - 1 ^a fase .	19
FIG. 5 — Idem - 2 ^a fase	20
FIG. 6 — Idem - 3 ^a fase	21
FIG. 7 — Schema dei gruppi attivi dell'acetilcolinesterasi e loro combinazione con l'acetilcolina	24
FIG. 8 — Blocco da deficit acetilcolinico per: a) difetto di se- crezione; b) difetto di sintesi	25
FIG. 9 — Blocco competitivo	26
FIG. 10 — Blocco depolarizzante	27
FIG. 11 — Blocco da alterata risposta della placca	28
FIG. 12 — Blocco miastenico	32
FIG. 13 — Timo iperplastico	41
FIG. 14 — Corpuscoli di Hassal in timo ipertrofico	41
FIG. 15 — Fenomeni degenerativi in follicoli di Hassal ipertrofici	42
FIG. 16 — Linforragia muscolare	69
FIG. 17 — Infiltrato parvicellulare e degenerazione muscolare .	71
FIG. 18 — Infiltrato granulocitario perivascolare in muscolo . .	71

	PAG.
FIG. 19 — Atrofia delle fibre muscolari con pseudoipertrofia dei nuclei	72
FIG. 20 — Microfotografia (a) e diagramma (b) di una placca non miastenica al microscopio elettronico	74
FIG. 21 — Idem di placca miastenica in fase di disorganizzazione delle fessure sinaptiche	75
FIG. 22 — Idem in fase di fusione delle fessure sinaptiche . . .	76
FIG. 23 — Grosso timo asportato chirurgicamente	97
FIG. 24 — Stratigrafia dopo pneumomediastino	100
FIG. 25 — Immagine radiografica toracica di doppio contorno . .	102
FIG. 26 — Idem in laterale	103
FIG. 27 — Idem in stratigrafia assiale trasversa a livello di D ₃ .	104
FIG. 28 — Idem a livello di D ₄	104
FIG. 29 — Convessità dell'arco medio cardiovascolare Sn . . .	106
FIGG. 30-31 — Idem dopo pneumomediastino e stratigrafia assiale trasversa	107
FIG. 32 — Tavola sinottica di Erb su 3 casi di Myasthenia gravis .	112
FIG. 33 — Caratteristiche facies miasteniche	114
FIG. 34 — Tracciati elettromiografici di soggetto miastenico . .	131
FIG. 35 — Azione dei farmaci anticolinesterasici	145
FIG. 36 — Possibile meccanismo di azione « depolarizzante diretta » dei farmaci anticolinesterasici	146

INDICE

	PAG.
DEFINIZIONE E CENNI STORICI	9
IL DISTURBO FONDAMENTALE DELLA MYASTHENIA GRAVIS	16
NOZIONI DI ANATOMIA E FISIOLOGIA DELLA PLACCA MOTRICE	16
ALTERAZIONI FUNZIONALI DELLA PLACCA MOTRICE	24
<i>Blocco da insufficiente depolarizzazione</i>	25
<i>Blocco competitivo</i>	26
<i>Blocco da persistente depolarizzazione</i>	27
<i>Blocco da alterata risposta della placca</i>	28
COMPORTAMENTO DELLA GIUNZIONE NEURO-MUSCOLARE NEL MIASTENICO	29
ETIOPATOGENESI	35
FATTORI ETIOLOGICI GENERALI	35
<i>Ereditarietà</i>	35
<i>Razza</i>	36
<i>Sesso</i>	36
<i>Età</i>	36
<i>Frequenza e distribuzione geografica</i>	37
<i>Fattori predisponenti e scatenanti</i>	37
FATTORI TOSSICI E MYASTHENIA GRAVIS TEORIA TOSSICA .	38
GHIANDOLE ENDOCRINE E MYASTHENIA GRAVIS TEORIA ENDOCRINA	39
<i>Timo</i>	40
<i>Tiroide</i>	49

	PAG.
<i>Ipfisi</i>	54
<i>Surrene</i>	56
<i>Gonadi</i>	60
<i>Paratiroidi</i>	63
SISTEMA NERVOSO E MYASTHENIA GRAVIS - TEORIA NERVOSA	65
SENO CAROTIDEO E MYASTHENIA GRAVIS - TEORIA NEURO-VEGETATIVA	67
SISTEMA MUSCOLARE E MYASTHENIA GRAVIS - TEORIA MUSCOLARE	68
FATTORI UMORALI E MYASTHENIA GRAVIS	77
<i>Alterazioni elettrolitiche</i>	77
<i>Alterazioni enzimatiche e metaboliche</i>	79
<i>Alterazioni di ordine immunologico - teoria autoimmune</i> <i>nologica</i>	82
CONSIDERAZIONI CONCLUSIVE SULLE ETIOPATOGENESI	83
CASISTICA	89
QUADRO CLINICO	III
GENERALITÀ	III
LA MYASTHENIA GRAVIS DELL'ADULTO	II7
MYASTHENIA GRAVIS NEONATALE E INFANTILE	II1
CRISI MIASTENICHE E COLINERGICHE	II2
Crisi miasteniche	II2
Crisi colinergiche	II2
LA DIAGNOSI DI MYASTHENIA GRAVIS	II4
RILIEVI ANAMNESTICI E CLINICI	II4
<i>Anamnesi</i>	II4
<i>Esame obiettivo</i>	II5
Muscoli oculari	II5
Facies miastenica	II6
Disfagia	II6
Crisi dispnoiche	II6

	PAG.
Astenia muscoli scheletrici	127
Atrofia muscoli scheletrici	127
DIAGNOSI DIFFERENZIALE DEI SINGOLI SINTOMI	137
Segni oculari	137
Astenia	138
Sintomatologia bulbare	139
Atrofia muscolare	139
TESTS FARMACOLOGICI	127
Test con Prostigmina	127
Test con Tensilon	128
Test con Chinino	129
Test con Curaro	129
Test con Acetilcolina	129
Test con Decametonio	130
ELETTROMIOGRAFIA	130
ALTRI RILIEVI RADIOLOGICI E DI LABORATORIO	135
DIAGNOSTICA DIFFERENZIALE	137
<i>Con altre malattie del sistema nervoso e muscolare</i>	140
Miotonia congenita	140
Sclerosi a placche	140
Sclerosi laterale amiotrofica	141
Paralisi familiare	141
Miopatia tireotossica	141
Polimiosite, dermatomiosite, neuromiosite	141
Miopatia carcinomatosa	142
Psiconeurosi	142
<i>Con le sindromi miasteniche secondarie o sintomatiche</i>	142
LA TERAPIA DELLA MYASTHENIA GRAVIS	144
TERAPIA MEDICA	144
<i>Farmaci anticolinesterasici</i>	145
Prostigmina	146
Mestinon	147

	PAG.
Tensilon	149
Mysuran e Mytelase	150
Galantamina	150
<i>Farmaci con meccanismo non anticolinergico</i>	151
TERAPIA CHIRURGICA	154
<i>Timectomia</i>	154
<i>Denervazione seno-carotidea</i>	157
<i>Intervento sulle paratiroidi</i>	157
ROENTGENTERAPIA	158
<i>Timica</i>	158
<i>Seno-carotidea</i>	159
TRATTAMENTO DELLE CRISI MIASTENICHE E DELLE CRISI COLINERGICHE	159
CONSIDERAZIONI CONCLUSIVE SULLE INDICAZIONI TERAPEUTICHE	160
BIBLIOGRAFIA	165
INDICE DELLE FIGURE	191