

DYSPHAGIA 2017

La disfagia nelle malattie neuromuscolari

Giovanni Piccolo

Istituto Nazionale Neurologico C.Mondino, Pavia

Pavia, 11/10/2017

Malattie neuromuscolari con disfagia

(escluse malattie del I e II neurone motore e del nervo periferico)

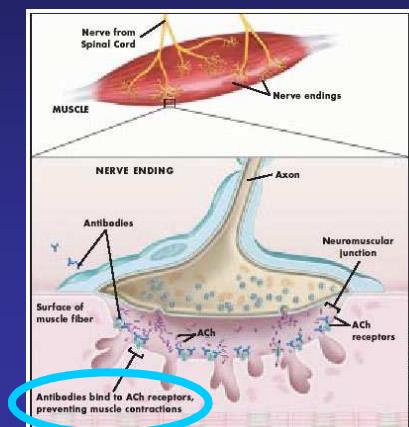
- 1) **Disturbi della giunzione neuromuscolare:**
 - - Miastenia gravis autoimmune (MG), sindromi miasteniche congenite, sindrome miasteniforme di Eaton-Lambert (LEMS), botulismo
- 2) **Miopatie:**
 - - miopatie infiammatorie (PM/DM, IBM), distrofie miotoniche (DM1,DM2), miopatie mitocondriali (KSS,CPEO), miopatia oculofaringea (OPMD), oculofaringodistale, miopatia in ipertiroidismo, miopatie congenite

Malattie neuromuscolari con disfagia

- 1) disturbi della giunzione neuromuscolare:
 - - **Miastenia gravis autoimmune (MG)**, sindromi miasteniche congenite, sindrome miasteniforme di Eaton-Lambert (LEMS), botulismo
- 2) Miopatie:
 - - miopatie infiammatorie (PM/DM, IBM), distrofie miotoniche (DM1,DM2), miopatie mitocondriali (KSS,CPEO), miopatia oculofaringea (OPMD), oculofaringodistale, miopatia in ipertiroidismo, miopatie congenite

MIASTENIA GRAVIS (MG)

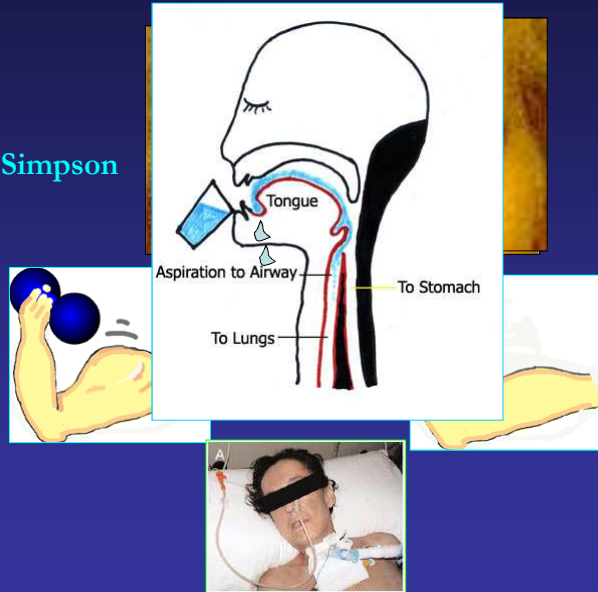
- Malattia rara (0.5-5/100000), *acquisita, a patogenesi autoimmune, con autoanticorpi circolanti*
- Organo bersaglio: *Recettore nicotinico dell'acetilcolina o altre proteine della membrana postsinaptica*



Quadro clinico

ESAURIBILITA' DELLA MUSCOLATURA STRIATA VOLONTARIA

Prova di Simpson



DIAGNOSI MG

- **Criteri clinici e di risposta farmacologica:** variabilità temporale dei sintomi, multidistrettualità, tipica esauribilità a prove standardizzate (tenere presente forme pseudomiopatiche, o a topografia isolata); ice-pack test; risposta ad anticolinesterasici
- **Criteri neurofisiologici:** positività al test delle stimolazioni ripetitive (Desmedt), EMG di singola fibra
- **Criteri di laboratorio:** riscontro nel siero di anticorpi anti-AChR (sensibilità 85% forme generalizzate), anti MuSK, anti LRP4, anti-agrina (circa 10% forme anti-AChR neg)
 [diagnostica accessoria: TC con mdc/RM mediastino per ricerca timoma, determinazione anticorpi anti-rianodina e titina]

CLASSIFICAZIONE DELLA MIASTENIA AUTOIMMUNE

(Osserman e Genkins, 1950)

- Tipo I Oculare pura
- Tipo IIA Generalizzata lieve senza segni bulbari
- Tipo IIB Generalizzata moderata o grave con segni bulbari
- Tipo III Acuta generalizzata grave
- Tipo IV Cronica generalizzata grave

[classificazione derivata più recente e complessa è quella della Myasthenia Gravis Foundation of America (MGFA)]



- La valutazione della deglutizione nei pazienti con MG è di rilevante importanza perché:
 1. La presenza di disfagia può comportare denutrizione, scadimento delle condizioni generali, impossibilità ad assumere correttamente le terapie orali
 2. Le complicanze della disfagia (aspirazione e polmonite) sono sempre potenzialmente fatali
 3. Un peggioramento subacuto della disfagia può preludere e partecipare all'evoluzione di una crisi miastenica in più del 50% dei casi!

CRISI MIASTENICA

- - Evento episodico perlopiù a rapida evoluzione, di severa entità, con insufficienza respiratoria, che impone accesso a struttura con ICU
- - Una delle complicanze più frequenti di MG (15-25%)
- - Mortalità connessa: 5-10%
- - Possibili cause:
 - infezioni (vie respiratorie, tratto gastroenterico)
 - sovra- o sottodosaggio di inibitori dell'acetilcolinesterasi
 - timectomia
 - inizio o interruzione terapia steroidea
 - radioterapia
 - gravidanza
 - "criptogenetica"

CRISI MIASTENICA

- **Distretti colpiti:** muscolatura faringea e linguale con ipostenia di grado severo e conseguente impossibilità a deglutire; muscolatura respiratoria intercostale, diaframmatica ed accessoria con conseguente ipoventilazione
- **Indici ventilatori che indicano l'intubazione:**
 Capacità ventilatoria forzata < 15 ml/Kg; pressione negativa inspiratoria < 20-25 cmH2O.
Ipossiemia solo come riscontro tardivo !!

Epidemiologia della disfagia in MG

- E' presente nel 15-40% di pazienti con forma generalizzata di MG (Ertekin et al, JNNP 1998)
- Altamente frequente in pazienti con anticorpi anti-MuSK (Evoli et al, Brain 2003)
- E' rara come sintomo isolato d'esordio (Khan et al, Am J Gastroenter 1994; Llabres et al, JNNP 2005)
- E' la causa del 56% delle "crisi miasteniche" (Koopman et al, Muscle and Nerve 2004)

A Prospective Assessment of the Characteristics of Dysphagia in Myasthenia Gravis

Angela Colton-Hudson, MCISc, RegCASLPO,¹ Wilma J. Koopman, RN, MScN,¹
Taslim Moosa, MCISc, RegCASLPO,¹ Dean Smith, B Med Sc, MD, FRCPC,² David Bach, MD, FRCPC,²
and Michael Nicolle, MD, FRCPC, D. Phil¹

Dysphagia
© Springer-Verlag New York Inc. 2002

- popolazione: 20 pazienti affetti da MG da lieve a moderata
- metodi: questionario sulla disfagia, valutazione clinica, videofluoroscopia
- risultati
 - fase orale preparatoria: 9/20 (45%)
 - fase orale:

13/20 (65%) rallentato trasporto del bolo;
16/20 (80%) residuo orale
 - fase faringea:

20/20 (100%) ritardo di inizio della fase;
17/20 (85%) ridotta retrazione base lingua
12/20 (60%) ridotta motilità epiglottide
14/20 (70%) residuo nel seno piriforme

aspirazione: 7/20 (35%)

6

3

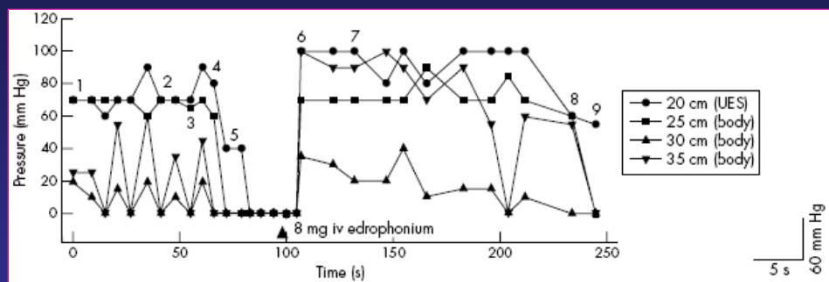
Osservazione di glicofila III
aspirazione silenziosa

aspirazione "Glicofila"
residui nel seno piriforme

Dysphagia as the sole manifestation of myasthenia gravis

M Llabrés, F J Molina-Martinez, F Miralles

J Neurol Neurosurg Psychiatry 2005;76:1297-1300. doi: 10.1136/jnnp.2004.038430



Esauribilità anche a carico della **muscolatura liscia** dell'esofago
(?: ipotizzata cross-reattività tra recettori nicotinici ganglionari α_3 e α_5 e subunità α_1 della main immunogenic region del recettore nicotinico muscolare)

MG - Protocollo di valutazione clinica della disfagia - 1

- ✓ raccolta dati anamnestici
- ✓ esame obiettivo generale e neurologico con classificazione di severità di malattia secondo la scala MGFA;
- ✓ questionario ad hoc (“John Hopkins Swallowing Centre”, Baltimora, modificato da A. De Pauw), mirato a valutazione presenza e gravità della disfagia (score 0-10)

MG - Protocollo di valutazione clinica delle disfagia -2

Test clinico

(paziente in posizione seduta, capo in postura naturale scelta dal paziente stesso per effettuare la deglutizione), esecuzione delle seguenti 3 prove:

- ❖ **deglutizione, a velocità spontanea, di 100 ml di acqua** naturale a temperatura ambiente (per riprodurre la prova basale del test delle stimolazioni ripetitive);
- ❖ **successiva ingestione, alla massima velocità possibile, dello stesso quantitativo di acqua** (per riprodurre la prova allo sforzo massimale del test delle stimolazioni ripetitive);
- ❖ **dopo 3 minuti dalla 2° prova, ripetizione della 1° prova** (per riprodurre la prova delle stimolazioni ripetitive del 3° minuto, particolarmente sensibile nell'evidenziare una faticabilità muscolare -esauribilità post-attivazione o post-tetica-)

MG - Protocollo di valutazione neurofisiologica della disfagia

Parametri generali:

- ❖ **NDeg**: n° atti deglutitori impiegati per deglutire i 100 ml di acqua;
- ❖ **TTDeg** (s): durata tempo totale della deglutizione, cioè intervallo compreso tra inizio segnale EMG e fine meccanogramma

Parametri elettrofisiologici:

- ❖ **DEMG-SM/SJ** (ms): durata attività EMG dei muscoli submentali/sovrαιοidei;
- ❖ **AEMG-SM/SJ** (μ V): ampiezza segnale attività EMG dei muscoli submentali/sovrαιοidei;
- ❖ **V-DEMG-SM/SJ**: deviazione standard (SD) del valore di DEMG-SM/SJ, cioè variabilità di tale parametro;
- ❖ **VAEMG-SM/SJ**: deviazione standard (SD) del valore di AEMG-SM/SJ, cioè variabilità di tale parametro;
- ❖ **I-EMG-SM/SJ-M** (ms): intervallo tra inizio attività EMG dei muscoli submentali/sovrαιοidei ed inizio meccanogramma faringo-laringeo;
- ❖ **IR-M**: indice di riproducibilità meccanogramma faringo-laringeo; calcolato ottenendo la derivata I del meccanogramma di ogni singolo atto deglutitorio ed indicativo della velocità con cui questo viene eseguito; sovrapposizione delle tracce relative ad ogni atto (precedentemente selezionate mediante uso di cursori manuali), mediante cross-correlazione (1° traccia selezionata = riferimento). Calcolo della variazione fra le singole tracce e confronto con un valore limite prefissato, per poter discriminare se la curva possa o meno essere considerata una riproduzione del pattern di riferimento.

Analisi di ogni traccia acquisita per mezzo di un programma computerizzato ad hoc (**Matlab® 7.0**)

Analisi statistica:

- ✓ analisi della varianza, per il confronto dei valori medi dei parametri per i 3 gruppi (**soglia di significatività: $p= .01$**); test post-hoc di Scheffe in caso di differenze significative;
- ✓ analisi della varianza per misure ripetute;
- ✓ test chi-quadrato (χ^2)

TRATTAMENTI

- Terapia di base della malattia
- Se **disfagia lieve o modesta**: modificazioni della dieta (utilizzo di addensanti, etc..)
- Se **grave**: posizionamento di sondino nasogastrico
- Nella nostra esperienza, eccezionale la necessità di ricorso a PEG (1 solo paziente)

Malattie neuromuscolari

- 1) disturbi della giunzione neuromuscolare:
 - - Miastenia gravis autoimmune (MG), sindromi miasteniche congenite, **sindrome miasteniforme di Eaton-Lambert (LEMS), botulismo**
- 2) Miopatie:
 - - miopatie infiammatorie (PM/DM, IBM), distrofie miotoniche (DM1,DM2), miopatie mitocondriali (KSS,CPEO), oculofaringodistale, miopatia in ipertiroidismo, miopatie congenite

Disfagia in altre malattie della giunzione neuromuscolare

- **LEMS** (anticorpi anti canali calcio P/Q pre-sinaptici):
 - tipo faringeo; eccezionale sintoma d'esordio, più frequente in variante paraneoplastica (SCLC)
- **Botulismo:** (neurotossina batterica che blocca il rilascio di acetilcolina a livello delle giunzione neuromuscolare ma anche dei terminali colinergici simpatici e parasimpatici = compresenza di sintomi e segni neurovegetativi)
 - tipo faringeo; 100% pazienti a quadro conclamato (dd con MG: contesto epidemiologico, frequente midriasi, risposta incrementale alla SR a 40 Hz o con stimoli appaiati)

Malattie neuromuscolari

- 1) disturbi della giunzione neuromuscolare:
 - - Miastenia gravis autoimmune (MG), sindromi miasteniche congenite, sindrome miasteniforme di Eaton-Lambert (LEMS), botulismo
- 2) **Miopatie:**
 - - miopatie infiammatorie (PM/DM, IBM), distrofie miotoniche (DM1,DM2), miopatie mitocondriali (KSS,CPEO), oculofaringodistale, miopatia in ipertiroidismo, miopatie congenite

DISFAGIA NELLE MIOPATIE -1

- **Miopatie infiammatorie:**
 - sintomo frequente (1/3 dei casi circa), ad evoluzione relativamente rapida
 - tipo: sia faringeo che esofageo specie nelle forme associate a malattie disimmuni sistemiche
 - risposta alle terapie immunosoppressive che consente generalmente di evitare il ricorso a procedure nutrizionali invasive (eccetto IBM)

DISFAGIA NELLE MIOPATIE - 2

- Distrofie miotoniche (DM1- DM2)
 - **DM1** : sintomo comune (sino all'80% dei casi), frequente causa di complicanze respiratorie ed exitus; tipo sia faringeo che esofageo (degenerazione della fibrocellula muscolare sia striata che liscia, meno frequente componente disfunzionale da fenomeno miotonico).
 - **DM2**: sintomo frequente, tipo faringeo, di solito meno grave e con minori ricadute funzionali

DISFAGIA NELLE MIOPATIE - 3

- **Miopatie genetiche rare**
 - **Distrofia muscolare oculofaringea (OPMD) e oculofaringodistale**: sintoma predominante (100%), tipo faringeo;
 - **Miopatie mitocondriali** (sindrome di Kearns-Sayre, CPEO) sintoma frequente ma tardivo nell'ambito dell'estensione craniosomatica della compromissione muscolare
 - **Miopatie congenite**
- **Miopatia in corso di ipertiroidismo**

CONCLUSIONI

- Disfagia: sintomo altamente rilevante e spesso predominante in relazione alla prognosi in un rilevante numero di malattie neuromuscolari
- Necessità di un approccio standardizzato clinico-neurofisiologico per la valutazione e la gestione del paziente al fine di prevenire conseguenze dannose e potenzialmente fatali

Grazie per l'attenzione