

MIASTENIA, UNA MALATTIA CHE NON SI VEDE

PROGETTO “ALLEANZA PER LA MIASTENIA GRAVIS”

Le voci dei pazienti e dei clinici sui bisogni insoddisfatti: dalla diagnosi alla terapia, dalla qualità della vita ai diritti esigibili.
Tra gestione clinica della complessità e sostenibilità.

a cura di

OMAR
OSSERVATORIO MALATTIERARE

con il contributo non condizionato di

ucb Inspired by patients.
Driven by science.

Editore **Rarelab Srl**
Editing e progetto grafico **Thomas Corona**
Coordinamento editoriale **Stefania Collet, Ilaria Vacca** – Osservatorio Malattie Rare OMaR
Hanno collaborato: **Paola Scaccabarozzi, Antonella Patete**

Disclaimer: Il presente documento, finito di elaborare nel mese di Novembre 2021, si configura come uno strumento di consultazione dedicato alla cittadinanza. I contenuti non hanno pretesa di esaustività e non possono essere considerati fonte normativa. I contenuti scientifici sono stati accuratamente validati ma in nessun caso possono sostituire il parere dello specialista. I contenuti, di proprietà di Osservatorio Malattie Rare, possono essere utilizzati esclusivamente a uso non commerciale, previa richiesta scritta da inviare a stefania.collet@osservatoriomalattierare.it e citazione della fonte.

Tutti i diritti sono riservati ©**Osservatorio Malattie Rare 2021**

MIASTENIA, UNA MALATTIA CHE NON SI VEDE

PROGETTO “ALLEANZA PER LA MIASTENIA GRAVIS”

Le voci dei pazienti e dei clinici sui bisogni insoddisfatti: dalla diagnosi alla terapia, dalla qualità della vita ai diritti esigibili.
Tra gestione clinica della complessità e sostenibilità.

una edizione



INDICE

Prefazione	pag. 7
Il Progetto “Alleanza per la miastenia gravis”	pag. 9
Executive Summary	pag. 11
Capitolo 1	
Cos'è la Miastenia Gravis	pag. 21
Capitolo 2	
Vivere con una malattia che non si vede	pag. 32
Capitolo 3	
Il management del paziente con miastenia gravis: la necessità di una presa in carico globale	pag. 58
Le Associazioni di Pazienti	pag. 80
Appendice	pag. 86
Bibliografia	pag. 116
Sitografia	pag. 120



PREFAZIONE

Era il 2004 quando mi è stata diagnosticata la miastenia gravis. Ricordo ancora perfettamente, come fosse ieri, la sensazione che provai nel sentir pronunciare per la prima volta quelle due paroline: miastenia gravis. Disorientamento, paura, rabbia, erano questi i sentimenti che si aggrovigliavano dentro il mio corpo anarchico, incapace di rispondere a semplici comandi. Quando sei molto giovane non è facile accettare il fatto di dover necessariamente imparare a convivere con una patologia rara e cronica.

Allora ero una ragazza, con tanti sogni da realizzare. Volevo essere felice, nonostante tutto. E così ho lottato, a modo mio, affinché io potessi avere la vita che avevo sempre voluto, senza rinunciare al mio amato lavoro giornalistico né all'idea di progettare una famiglia.

Ma come potevo spiegare agli altri una malattia che non si vede? Rinunciare a farlo è la scelta apparentemente più semplice, almeno si evita il rischio di essere incompresi... E io ho preferito percorrere questa strada per tanti anni, finché un giorno ho deciso di condividere la mia storia. Scrivere, raccontare, dare voce alle persone è quello che ho fatto e continuo a fare tutti i giorni. Ma ho sempre parlato degli altri, non di me stessa. Col tempo ho capito che la condivisione, la testimonianza, il confronto possono aiutare anche a mettere a fuoco certe problematiche, ad avere una maggiore consapevolezza, in una parola ad affrontare meglio la vita.

Ecco perché le pagine che qui leggerete – Miastenia, una malattia che non si vede, a cura di Ilaria Vacca e Stefania Collet (Osservatorio Malattie Rare) - contengono delle testimonianze preziose, punti di vista diversi di fronte ad una stessa malattia, la miastenia gravis, ancora difficile da gestire. I pazienti da una parte, i medici dall'altra. Ciascuno racconta la propria esperienza. E a mano a mano che andrete avanti nella lettura scoprirete quanto sia complicato anche avere una diagnosi chiara, cosa comporta assumere farmaci cortisonici per lunghi periodi, quali sono i diritti di un paziente miastenico e molto altro ancora.

È questa la via da intraprendere (parallelamente alla ricerca scientifica, naturalmente): dialogare, confrontarsi, raccontare, sempre e con il cuore. Insomma, aprirsi al mondo. Scrive Marcel Proust nel romanzo *La prigioniera*: «Il solo vero viaggio, il solo bagno di giovinezza, non sarebbe quello di andare verso nuovi paesaggi, ma di avere occhi diversi, di vedere l'universo con gli occhi di un altro, di cento altri, di vedere i cento universi che ciascuno di essi vede, che ciascuno di essi è».

Francesca De Sanctis
giornalista e scrittrice



IL PROGETTO “ALLEANZA PER LA MIASTENIA GRAVIS”

La pubblicazione “Miastenia, una malattia che non si vede.” è parte integrante del Progetto “Alleanza per la Miastenia gravis” realizzato dall’Osservatorio Malattie Rare OMaR grazie al contributo non condizionato di UCB Pharma.

Obiettivo della pubblicazione è approfondire alcune tematiche di maggior interesse per le persone con miastenia gravis per far emergere quali sono i bisogni non soddisfatti (unmet needs) dei pazienti ed individuare, dove possibile, le proposte di soluzione che si potrebbero mettere in atto in ambito clinico e socio-sanitario.

Tutto il lavoro di approfondimento, realizzato grazie ad una serie di interviste one to one, è stato supervisionato dal Board di Esperti composto dai rappresentanti delle Associazioni di pazienti e alcuni clinici che da anni si dedicano a questa malattia rara. Tra le diverse tematiche affrontate con gli esperti, e raccolte nella pubblicazione, si è parlato della qualità della presa in carico, i trattamenti terapeutici, l’impatto psicologico della patologia, la sfera relazionale e occupazionale, la Telemedicina e la Teleassistenza, l’importanza delle Linee Guida e del Registro dei Pazienti come strumenti utili a garantire l’assistenza su tutto il territorio nazionale.

Ai lavori del Board hanno partecipato:

Clinici:

Prof.ssa Amelia Evoli, *Responsabile Dip. Scienze dell'invecchiamento, neurologiche, ortopediche e della testa-collo Unità Operativa Complessa Neurologia Policlinico Gemelli di Roma*

Prof. Francesco Habetswallner, *Direttore U.O.C. Neurofisiopatologia dell'Azienda Ospedaliera di Rilievo Nazionale Cardarelli di Napoli*

Dr.ssa Francesca Lapenna, *Dirigente Medico Unità Operativa di Neurofisiopatologia Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico di Bari*

Dr. Renato Mantegazza, *Direttore U.O.C. Neurologia 4- Neuroimmunologia e Malattie Neuromuscolari della Fondazione IRCCS Istituto Neurologico Carlo Besta di Milano*

Prof.ssa Elena Pegoraro, *Responsabile Centro ERN Malattie Neuromuscolari, Azienda Ospedale Università di Padova*

Prof. Carmelo Rodolico, *Responsabile Centro di Riferimento Regionale per la Ricerca Diagnosi e Cura della Miastenia di Messina*

Associazioni di Pazienti:

Redenta Cavallini, *Vicepresidente Associazione Italiana Miastenia e Malattie Immunodegenerative - Amici del Besta - ODV Milano - Responsabile Sezione di Bergamo*

Antonia Occhilupo, *Presidente AMG - Associazione Miastenia gravis APS*

Andrea Pagetta, *Vicepresidente A.M. - Associazione Miastenia ODV*

Cristina Vatteroni, *Vicepresidente MIA Onlus - Associazione Italiana Miastenia Onlus*

Executive summary

La pubblicazione “Miastenia, una malattia che non si vede”, è parte integrante del Progetto “Alleanza per la miastenia gravis” realizzato dall’Osservatorio Malattie Rare OMaR grazie al contributo non condizionato di UCB Pharma.

Obiettivo del lavoro è approfondire alcune tematiche di maggior interesse per le persone con miastenia gravis per far emergere quali sono i bisogni non soddisfatti (*unmet needs*) dei pazienti ed individuare, dove possibile, le proposte di soluzione che si potrebbero mettere in atto in ambito clinico e socio-sanitario. La pubblicazione è stata realizzata attraverso un ciclo di interviste qualitative rivolte ai principali clinici di riferimento e alle principali associazioni di pazienti attive sul territorio. I risultati sono stati discussi durante due *advisory board* condotti durante i mesi di giugno e ottobre 2021.

LA MIASTENIA GRAVIS

La miastenia gravis (MG) è una malattia rara con prevalenza stimata di circa 150/milione¹.

Si tratta di una condizione autoimmune cronica in cui gli autoanticorpi attaccano i recettori dell’acetilcolina a livello della giunzione neuro-muscolare interrompendo, così, la trasmissione degli stimoli nervosi ai muscoli e causando debolezza muscolare e affaticamento. La malattia colpisce allo stesso modo gli uomini e le donne, di qualsiasi età e razza.

È un disturbo caratterizzato prevalentemente da due sintomi: mancanza di forza ed esauribilità della muscolatura. Questi due disturbi migliorano con il riposo, ma si tratta di una malattia caratterizzata da sintomi di gravità fluttuante, con possibilità di peggioramento acuto (la crisi miastenica).

Possono essere colpiti diversi distretti muscolari, più frequentemente coinvolti sono i muscoli deputati alla motilità oculare, degli arti superiori e degli arti inferiori (muscolatura scheletrica segmentaria ed assiale) e i gruppi muscolari ad innervazione bulbare, cioè quelli che controllano voce, masticazione e deglutizione. Si tratta di una malattia per la quale la mortalità si è ridimensionata

¹ Evoli et al, Neurological Sciences (2019) 40:1111-1124.

moltissimo negli ultimi anni, attestandosi in Italia intorno al 2%², arrivando fino ad un massimo del 6% stimato negli USA³. Si tratta però di una patologia che, nella maggior parte dei casi, dobbiamo definire severa.

La diagnosi della MG è complessa, il che spesso implica un ritardo diagnostico variabile, a seconda delle manifestazioni cliniche d'esordio e di altri fattori contestuali. La diagnosi necessita di diverse indagini, per le quali sono necessarie elevate competenze specialistiche (valutazione clinica, studio neurofisiologico, test farmacologico, dosaggio anticorpale) e una notevole multidisciplinarietà.

Il trattamento terapeutico mira ad ottenere un controllo soddisfacente dei sintomi e minimizzare il rischio di eventi avversi (EA). Il trattamento di prima linea è fondato sulla terapia sintomatica, a base di farmaci anticolinesterasici. Se questo non è sufficiente, si passa di livello e si inizia con farmaci che agiscono sulla base etiologica della malattia. La pianificazione del trattamento deve prendere in considerazione

la gravità della sintomatologia e l'estensione dei distretti interessati, la classificazione immunologica della patologia, la presenza della patologia timica, unitamente alle peculiarità del paziente e delle eventuali comorbilità presenti.

La maggior parte dei soggetti con miastenia grave richiede una terapia immunosoppressiva a lungo termine, quindi è fondamentale una presa in carico globale e la sorveglianza dei potenziali eventi avversi. Per i pazienti non rispondenti alla terapia immunosoppressiva convenzionale l'uso degli agenti biologici si è dimostrato molto promettente⁴. Accanto a questa terapia immunitaria di base, cosiddetta a lungo termine, esistono immunoterapie a breve termine per le forme iperacute o per le crisi miasteniche. **Esiste una percentuale di pazienti *non responder*, per i quali permane un fortissimo *unmet need* terapeutico.**

Al di là dell'aspetto terapeutico in senso stretto i bisogni non risposti emersi dalle interviste sono molteplici, legati a diversi

² Baggi F et al Neurology 2013;80:188-195.

³ Grob D et al Muscle & Nerve 2008, 37: 141-149.

⁴ Ibidem.

aspetti del vissuto dei pazienti e della gestione ad altissima complessità di una malattia rara e cronica.

LA DIFFICOLTÀ AD ARRIVARE ALLA DIAGNOSI

Quando la miastenia gravis si manifesta con la sintomatologia oculare, estremamente evocativa, i pazienti si rivolgono in prima battuta all'oculista, specialista quasi sempre in grado di porre il sospetto diagnostico per la patologia. Quando però la miastenia si presenta con quadri generalizzati lievi e sintomatologia oculare sfumata la diagnosi diventa più difficile.

I sintomi generici possono indurre anche il medico di base a considerare le problematiche che si manifestano come un problema passeggero o, addirittura, una condizione di carattere psicologico o psichiatrico. Nel frattempo accade anche che ai pazienti vengano prescritti farmaci inadeguati, che in alcuni casi possono anche peggiorare la sintomatologia miastenica. **Possono passare anche anni prima di ottenere una diagnosi, con notevoli ripercussioni – soprattutto psicologiche – di chi si sente etichettato come “depresso” e poi scopre di essere**

affetto da una patologia organica. È dunque fondamentale migliorare, a tutti i livelli, la conoscenza di questa malattia.

MOLTE LE COMORBILITÀ CONNESSE ALLA TERAPIE

La miastenia gravis è una patologia ad alta complessità, caratterizzata da una serie di comorbilità, spesso strettamente connesse alle stesse terapie necessarie a tenere sotto controllo le manifestazioni neurologiche. In molti casi per la gestione della miastenia gravis si ricorre ai cortisonici, farmaci gravati da notevoli effetti collaterali, che possono comportare cioè problemi osteo-articolari, determinare un aumento della glicemia e della pressione, causare irritabilità ed insonnia, provocare la comparsa di peli in eccesso e aumentare la probabilità di insorgenza della cataratta. **In alcuni casi gli effetti collaterali dei farmaci possono rendere difficoltosa la gestione della terapia.**

NON TUTTI I PAZIENTI RISPONDONO AI TRATTAMENTI TERAPEUTICI STANDARD

Non tutti i pazienti con miastenia gravis rispondono adeguatamente alle terapie. Parliamo di una quota di *non responder*

definita tra il 15 e il 25%⁵. In questa sede consideriamo come pazienti “*non responder*” sia chi effettivamente non trae beneficio dal trattamento farmacologico, sia chi non può assumere i farmaci immunosoppressori (a causa di intolleranze, comorbidità, etc.).

Per tutti i pazienti, ma in particolare per questi ultimi, c'è un'altissima aspettativa legata ai nuovi **farmaci biologici**. Si tratta di farmaci ancora **scarsamente disponibili**, per diversi motivi, nella pratica clinica. **Anche da parte dei clinici, c'è grande attesa per i trattamenti terapeutici di nuova generazione**, sia quelli già approvati sia quelli in via di approvazione o in fase sperimentale. C'è anche grande consapevolezza di quelle che sono le potenziali criticità legate alla sostenibilità. I pazienti chiedono risposte chiare, anche per evitare di incorrere in rischi legati a chi si può approfittare della speranza nella guarigione. I clinici prescrittori manifestano la necessità di percorsi di uniformità nell'accesso alle terapie innovative, che permettano equità di accesso sul territorio nazionale.

POCHI I CENTRI SPECIALIZZATI NELLA CURA E NEL TRATTAMENTO

Solo un professionista esperto o un Centro di Riferimento può dunque garantire una diagnosi tempestiva di MG, una presa in carico terapeutica e assistenziale adeguata.

I centri specializzati nel trattamento della miastenia gravis in Italia, individuati a livello ministeriale sono 110⁶. Da questo lavoro appare però evidente che, nella pratica, i centri ad elevata esperienza che possono garantire una presa in carico multidisciplinare sono molti meno. Alcuni centri sono probabilmente stati inseriti al solo titolo di erogare la diagnosi e la certificazione di malattia rara. Altri centri compaiono più volte nell'elenco (diverse unità operative della stessa struttura ospedaliera). In ogni caso **la comunità dei pazienti e dei clinici è concorde: in Italia sono pochi i centri effettivamente in grado di farsi carico delle persone con MG rispettando le linee guida nazionali**⁷. Sarebbe dunque auspicabile che le risorse, intrinsecamente scarse, fossero destinate

⁵ Mantegazza R & Antozzi C. Ther Adv Neurol Disord DOI: 10.1177/1756285617749134.

⁶ <https://www.malattierare.gov.it/centri_cura/elenco_per_malattia/750>.

⁷ Evoli et al, Neurological Sciences (2019) 40:1111-1124.

alla gestione dei centri che effettivamente possono garantire la presa in carico, eventualmente implementando dei modelli HUB&Spoke per garantire un'assistenza territoriale il più possibile capillare.

L'ASSISTENZA DOMICILIARE E IL MONITORAGGIO A DISTANZA

Obiettivo fondamentale dei sistemi di cura del Piano Nazionale della Cronicità (PNC), è quello di mantenere il più possibile la persona malata al proprio domicilio e ridurre il rischio di istituzionalizzazione senza far ricadere sulla famiglia tutto il peso dell'assistenza al malato. In particolare, le cure domiciliari sono una delle risposte più efficaci ai bisogni assistenziali delle persone con malattie croniche e non autosufficienti.

I pazienti con MG devono essere monitorati in maniera continuativa, almeno una volta ogni 6 mesi devono fare riferimento al proprio clinico. La terapia può necessitare di una rimodulazione, anche frequente.

Non sempre è possibile per i pazienti recarsi frequentemente presso il centro di riferimento, basti pensare alla prima fase di emergenza sanitaria legata al Covid-19.

La telemedicina e la teleassistenza possono quindi rappresentare uno strumento molto utile, fermo restando che la valutazione in presenza è ritenuta imprescindibile.

Lo sviluppo di strumenti come il servizio di Terapia Domiciliare, Teleassistenza e Telemedicina consentono sia di trovare nuove risposte a problemi tradizionali della medicina, sia di creare nuove opportunità per il miglioramento del servizio sanitario tramite una maggiore collaborazione tra i vari professionisti sanitari coinvolti e i pazienti.

In generale, sia da parte dei pazienti che dei clinici, questi servizi vengono considerati dei preziosi strumenti di supporto per facilitare il contatto tra specialista e paziente, che per favorire il dialogo tra esperti (specie nell'auspicato modello Hub&Spoke), o tra specialisti e medici di medicina generale.

Da quanto emerso dalle interviste, nell'ambito della MG questi servizi sembrano essere **erogati prevalentemente dal singolo Centro clinico o dalle Associazioni di pazienti determinando una disparità di livello d'assistenza** per quei pazienti che non afferiscono a quei Centri o non sono in contatto con le Associazioni.

FONDAMENTALE LA COLLABORAZIONE CON IL MEDICO DI BASE

Soprattutto nell'ambito delle malattie rare, il medico di famiglia riveste un ruolo fondamentale sia nell'assicurare i giusti passaggi per arrivare ad una diagnosi corretta e tempestiva, sia nella complessa gestione della cronicità. I pazienti con miastenia gravis hanno costantemente necessità di assumere farmaci (che devono essere prescritti), di sottoporsi ad esami di controllo e devono evitare una lunga lista di farmaci comunemente utilizzati (antibiotici, anestetici etc.).

Fondamentale è dunque una formazione dei medici di medicina generale sulla MG: solo se la si sospetta è possibile diagnosticarla in tempi brevi, evitando ai pazienti un lungo e doloroso percorso ad ostacoli. Solo se la si conosce è possibile quell'alleanza con lo specialista, necessaria per garantire al paziente una corretta presa in carico quotidiana, fatta anche di prescrizioni, esami di controllo e gestione delle comorbidità.

L'IMPATTO PSICOLOGICO DOVUTO ALLA DIFFICOLTÀ DIAGNOSTICA

Soprattutto nell'ambito delle malattie rare, il modo in cui il percorso diagnostico viene gestito e le modalità attraverso cui si arriva alla diagnosi influenzano sia la "storia della malattia" che la qualità di vita della persona malata. Il "sentirsi malato" non dipende, infatti, semplicemente dall'essere affetto da una patologia e non coincide con la concettualizzazione che il medico fa di essa.

Quello che emerge chiaramente dalle testimonianze dei pazienti con MG, è che l'impatto psicologico va di pari passo con la perdita delle forze fisiche. Prima di arrivare alla diagnosi e alla cura c'è l'aspetto dell'incomprensione: la miastenia è una malattia che non si vede, "sei stanco e gli altri non capiscono perché". A volte la miastenia viene confusa con la malattia psichiatrica, con ricadute molto pesanti sul vissuto personale. Il disagio psicologico è un aspetto che si supera man mano che si migliora, grazie al trattamento adeguato e al tempo necessario, che resta molto variabile da caso a caso.

⁸ Guastafierro et al, Neuroepidemiology 2020;54:304-312.

LE DIFFICOLTÀ NEL LAVORO E LA PERDITA DI PRODUTTIVITÀ

Secondo i risultati di un recente studio di metanalisi condotto dalla Fondazione IRCCS Istituto Neurologico Carlo Besta di Milano⁹, le persone affette da MG in età lavorativa che sono effettivamente occupate rappresentano circa il 50% del campione.

Se confrontata con i dati relativi alla popolazione generale, per la quale i tassi di occupazione riportati si aggirano intorno al 75%, questa percentuale lascia presumere che la miastenia sia responsabile di una diminuzione del numero di soggetti occupati del 15-35%: una differenza notevole, soprattutto tenendo conto che l'età media dei partecipanti coinvolti negli studi analizzati è di circa 48 anni, quindi nel pieno della vita lavorativa.

I dati raccolti dal gruppo di ricercatori sembrano essere confermati dall'esperienza dei pazienti raccolte in questo lavoro: lavorare con la MG può essere molto difficile, in alcuni casi addirittura impossibile.

LA SFERA RELAZIONALE

Una diagnosi di malattia rara come la MG non può non impattare sulla sfera relazionale e intima della persona che di fatto deve adattarsi a una condizione cronica, che probabilmente lo accompagnerà per tutta la vita. **La difficoltà che maggiormente descrivono è quella di accettare, di sentirsi accettati, compresi, amati, nonostante i limiti imposti dalla malattia.**

Le narrazioni raccolte in questo lavoro permettono una migliore comprensione della complessità del vissuto delle persone con MG.

LA PERCEZIONE DELLA QUALITÀ DELLA VITA

L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) definisce la qualità della vita (QoL) come la percezione individuale della propria collocazione nella vita, in riferimento al contesto culturale, al proprio sistema di valori, ai propri obiettivi, aspettative ed interessi⁹. Fondamentale è la valutazione quantitativa per valutare l'esito delle sperimentazioni cliniche.

⁹ <https://www.malattierare.gov.it/centri_cura/elenco_per_malattia/750>.

Più difficile è invece una valutazione oggettiva della QoL nella pratica clinica, attraverso l'uso di scale e scores scientificamente validati¹⁰.

Il tema è stato affrontato durante un live Board dell'Alleanza per la Miastenia Gravis, dal quale è emerso come gli strumenti di valutazione della QoL possono rappresentare tanto un limite quanto una preziosa opportunità. Se considerati esclusivamente come strumenti per generare informazioni quantitative possono limitare fortemente il dialogo tra medico e paziente e sminuire l'importanza della **narrazione, aspetto fondante della relazione di cura.**

D'altro canto possono però rappresentare una guida che può orientare il clinico nella conduzione di un colloquio. Possono inoltre, se correttamente formulati, diventare **strumenti utili ai pazienti per un percorso di autovalutazione e autoconsapevolezza, indispensabile per un percorso educativo proprio di una patologia cronica, con la quale si deve convivere per tutta la vita.**

IL PDTA PER GARANTIRE LA PRESA IN CARICO DEL PAZIENTE

I Percorsi Diagnostico Terapeutici Assistenziali (PDTA) sono degli strumenti che permettono di esplicitare, sulla base delle evidenze scientifiche disponibili, il processo di diagnosi e presa in carico del paziente e della sua famiglia, che deve essere esteso a tutto il percorso di cura.

Per la miastenia gravis sono stati redatti diversi PDT e PDTA aziendali, altri sono in fase di lavorazione. Sia i clinici che le associazioni di pazienti concordano sul fatto che il modello di PDTA dovrebbe essere unico, fondato sulle evidenze scientifiche condivise, poi declinato sulla base delle peculiarità regionali e territoriali.

LA DIFFICOLTÀ DI ESIGERE I PROPRI DIRITTI

La miastenia gravis è inserita nell'elenco ministeriale in vigore dal 15 settembre 2017 che ha definito gli attuali LEA, Livelli Essenziali di Assistenza. L'esenzione del ticket è dunque

¹⁰ Evoli et al, Neurological Sciences (2019) 40:1111–1124.

garantita per tutte le prestazioni appropriate ed efficaci per il trattamento e il monitoraggio della malattia rara accertata e per la prevenzione degli ulteriori aggravamenti. In assenza di un PDTA ufficiale è lo specialista a decidere, nei singoli casi, quali prestazioni sono esenti e quali a carico del paziente. Le persone affette da MG, inoltre, possono avere diritto al riconoscimento dell'invalidità civile in percentuale variabile e alle prestazioni assistenziali ad essa correlate. Possono inoltre rientrare nella casistica prevista dalla Legge 104/92, principale strumento per accedere alle tutele in ambito lavorativo e assistenziale previste per le persone con disabilità e il loro caregiver.

Nei fatti, però, **spesso le persone con MG non ottengono questi riconoscimenti, e ancora una volta ciò dipende dalla scarsissima conoscenza della patologia** da parte delle commissioni mediche chiamate a svolgere le proprie valutazioni per conto dell'INPS e delle ASL.

Il Progetto ***Alleanza per la miastenia gravis*** si è dimostrato luogo privilegiato di confronto tra i principali stakeholder di settore, che convergono sulla necessità di progettare strumenti efficaci e trasparenti nella gestione e nella consultazione, che possano di fatto supportare la necessità di pianificazione di risorse, economiche e umane, per migliorare la qualità della vita delle persone con miastenia gravis in Italia.

NON ESISTE IN ITALIA UN REGISTRO DEI PAZIENTI

Il Registro di Pazienti è un insieme di dati anagrafici, genetici e clinici di pazienti affetti da una determinata patologia. È utile sia per fini statistici sia per una migliore conoscenza della malattia. Può risultare utile anche per accelerare lo sviluppo di nuovi trattamenti, per una migliore gestione delle risorse da dedicare ai centri di riferimento, ai Percorsi Diagnostici Terapeutici Assistenziali e molto altro ancora. Per quanto riguarda la MG, in Italia ci sono alcuni Registri pazienti realizzati in ambito regionale ed implementati dal singolo Centro Clinico che ne possiede l'accesso. Strumenti parziali che non possono essere utilizzati per realizzare analisi utili a fornire una panoramica generale della patologia e degli sviluppi terapeutici e assistenziali. **Sia le associazioni di pazienti che i clinici concordano sul fatto che un Registro dei pazienti con MG realizzato a livello nazionale potrebbe rappresentare uno strumento di grande utilità.**

COS'È LA MIASTENIA GRAVIS

La miastenia gravis (MG) è una malattia autoimmune cronica in cui alcuni autoanticorpi attaccano i recettori dell'acetilcolina a livello della giunzione neuro-muscolare, interrompendo così la trasmissione degli stimoli nervosi ai muscoli e causando debolezza muscolare e affaticamento. La malattia colpisce allo stesso modo gli uomini e le donne, di qualsiasi età e razza. È una malattia rara, con prevalenza stimata di circa 150/milione¹¹. La miastenia è un disturbo caratterizzato prevalentemente da due sintomi: mancanza di forza e esauribilità della muscolatura (ipostenia ed esauribilità della muscolatura volontaria). Questi due disturbi migliorano con il riposo, ma si tratta di una malattia caratterizzata da sintomi di gravità fluttuante, con possibilità di peggioramento acuto (la crisi miastenica).

Possono essere colpiti diversi distretti muscolari, più frequentemente coinvolte sono i muscoli deputati alla mobilità degli oculari, degli arti superiori e degli arti inferiori (muscolatura scheletrica segmentaria ed assiale) e i gruppi muscolari ad innervazione bulbare, cioè quelli che controllano voce, masticazione e deglutizione. Si tratta di una malattia per la quale la mortalità si è ridimensionata moltissimo negli ultimi anni, attestandosi in Italia intorno al 2%¹², arrivando fino

¹¹ Evoli et al, Neurological Sciences (2019) 40:1111-1124.

¹² Baggi F et al Neurology 2013;80:188-195.

ad un massimo del 6% stimato negli USA¹³. Si tratta però di una patologia che, nella maggior parte dei casi, dobbiamo definire severa. Il principale meccanismo che determina la MG è legato alla disfunzione del recettore per l'acetilcolina localizzato a livello della giunzione neuromuscolare. **L'acetilcolina** è una molecola rilasciata dall'estremità dei nervi periferici che vengono a contatto con i muscoli (giunzione neuro-muscolare). Si lega ad un recettore specifico localizzato sul muscolo e trasmette così al muscolo gli impulsi nervosi che attivano la contrazione e il movimento muscolare. L'acetilcolina viene poi degradata dall'enzima acetilcolinesterasi che ne arresta così l'effetto sul muscolo. La miastenia gravis è una **malattia autoimmune**, ovvero vi sono anticorpi circolanti che bloccano, alterano o distruggono il recettore per l'acetilcolina (anticorpi anti-AchR) o modificano la funzione di altre proteine della giunzione neuromuscolare, bloccando in tal modo la trasmissione degli impulsi dal nervo al muscolo. Di conseguenza i muscoli si contraggono in maniera alterata, si affaticano e si indeboliscono.

Nel passaggio degli impulsi dal nervo al muscolo sono implicate varie **molecole**:

- La **tirosinchinasi muscolo specifica (MuSK)**, una proteina localizzata a livello della giunzione neuromuscolare importante per il funzionamento dei recettori dell'acetilcolina sulla membrana del muscolo. La proteina MuSK può essere anch'essa bersaglio di autoanticorpi circolanti (anticorpi anti-MuSK) che provocano anche in questo caso una inibizione dell'azione stimolante dell'acetilcolina e quindi un'alterazione della trasmissione degli impulsi dal nervo al muscolo;
- il recettore LRP4 che interviene nell'attivazione dei recettori Musk. In alcuni pazienti con MG, privi di autoanticorpi anti recettore dell'acetilcolina (anti-AChR) e anti-MuSK, sono stati riscontrati autoanticorpi anti LRP4.

Come in altre malattie autoimmuni, anche per la MG non è ancora noto il meccanismo che porta il **sistema immunitario** dei pazienti a produrre questi autoanticorpi. Anche il timo, ghiandola localizzata nel torace che svolge una funzione importante nello sviluppo del sistema immunitario durante l'infanzia, può ricoprire un ruolo determinate. Nei pazienti affetti da MG si può riscontrare

¹³ Grob D et al, Muscle & Nerve 2008, 37: 141-149.

un ingrossamento del timo (iperplasia timica) o un tumore (timoma), e l'asportazione chirurgica della ghiandola può essere indicata. La miastenia grave è una malattia ben curabile, per la quale, grazie a una diagnosi tempestiva e una gestione adeguata, si possono raggiungere risultati soddisfacenti in termini di controllo dei sintomi, nella grande maggioranza dei pazienti. Una migliore conoscenza della patogenesi della malattia ha portato al riconoscimento di sottogruppi di pazienti, sulla base agli anticorpi associati, all'età di esordio e alla patologia del timo, e ad un trattamento più personalizzato¹⁴. Quando si sospetta la MG sulla base dei sintomi presentati dal paziente, la conferma diagnostica si basa principalmente sull'individuazione di anticorpi specifici. Gli studi neurofisiologici e, in misura minore, la risposta clinica agli inibitori della colinesterasi supportano la diagnosi. La pianificazione del trattamento deve essere personalizzata e deve prendere in considerazione la gravità della sintomatologia e l'estensione dei distretti interessati, la classificazione immunologica della patologia, la presenza della patologia timica, unitamente alle peculiarità del paziente e delle eventuali comorbidità presenti.

La maggior parte dei soggetti con MG richiede una terapia immunosoppressiva a lungo termine, quindi è fondamentale una presa in carico globale e la sorveglianza dei potenziali eventi avversi. Per i pazienti non rispondenti alla terapia immunosoppressiva convenzionale l'uso degli agenti biologici si è dimostrato molto promettente¹⁵.

¹⁴ Evoli et al, *Neurological Sciences* (2019) 40:1111–1124.

¹⁵ *Ibidem*.

CLASSIFICAZIONE DELLA MIASTENIA GRAVIS

Classificazione clinica

oculare: diplopia e ptosi palpebrale

generalizzata: stanchezza e esauribilità

bulbare: disfagia, voce nasale, difficoltà a masticare

respiratoria: insufficienza respiratoria

Classificazione immunologica

anticorpi anti AChR

anticorpi anti MuSK

anticorpi anti LRP4

sieronegativi

Classificazione clinico-patologica

esordio precoce con iperplasia timica

esordio tardivo con timo involuto

associata a timoma

LA DIAGNOSI

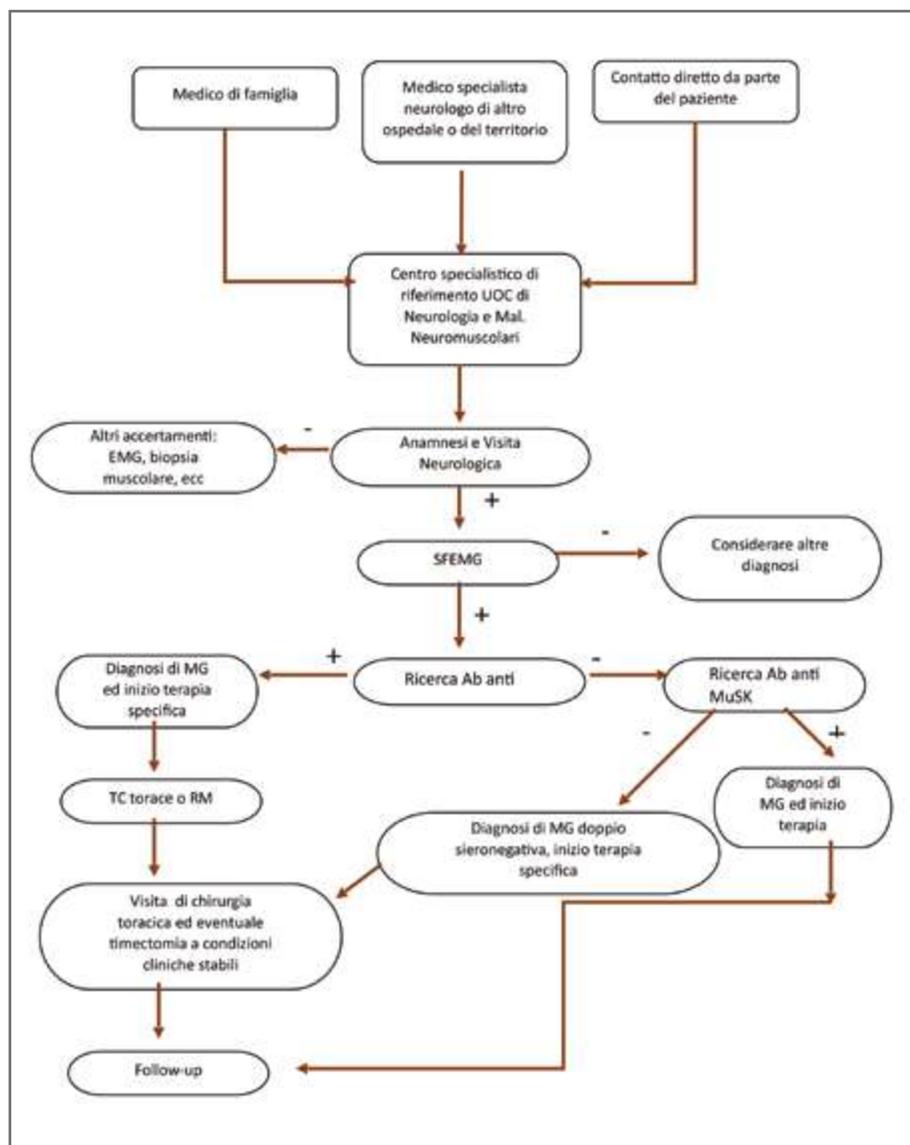
Per ottenere una diagnosi certa sono necessarie diverse indagini: la valutazione clinica (anamnesi e obiettività); **lo studio neurofisiologico (EMG con stimolazione a bassa frequenza, EMG a singola fibra, il test farmacologico con inibitori della acetilcolinesterasi e il dosaggio degli anticorpi (anti-AChR, -LRP4, -MUSK).**

La visita neurologica può mettere in evidenza la precoce faticabilità, in particolar modo dei muscoli dell'occhio, delle palpebre e dei muscoli di braccia e gambe. Gli esami sierologici consistono nella ricerca degli autoanticorpi diretti contro i **recettori muscolari** dell'acetilcolina (anti-AChR) e della tirosin chinasi muscolo-specifica (anti-MuSK). Talvolta la ricerca di autoanticorpi può risultare negativa, più spesso nelle forme oculari. Queste forme si definiscono sieronegative pur essendo di natura autoimmune. Il test farmacologico consiste generalmente nella **somministrazione di** un inibitore dell'enzima acetil-colinesterasi e che è quindi in grado di aumentare la quantità di acetilcolina presente a livello della giunzione neuromuscolare e di migliorare in tal modo la trasmissione degli impulsi e ridurre i sintomi della miastenia.

L'esame neurofisiologico si basa essenzialmente su due metodiche, stimolazioni nervose ripetitive ed esame di singola fibra. Il primo consiste nel somministrare una scarica di stimoli elettrici ad un muscolo bersaglio. Viene quindi effettuata un'analisi quantitativa della risposta motoria del muscolo e si considera significativa per la diagnosi una risposta inferiore del 10% almeno a quella normale. Questo test è più sensibile nelle forme generalizzate di MG. L'**elettromiografia di singola fibra** viene invece normalmente praticata sui muscoli che circondano gli occhi ed è particolarmente utile nei pazienti sieronegativi (privi di autoanticorpi). Questa metodica tuttavia è poco praticabile nei bambini, dal momento che richiede molta calma e collaborazione da parte del paziente.

Una volta confermata la diagnosi è utile eseguire una TC o RMN del mediastino per **escludere la presenza** di un timoma o di una iperplasia timica.

4.1.1 Algoritmo n.1 - 4.1.1 Percorso diagnostico



Algoritmo tratto dal PDTA Azienda Ospedaliero Universitaria di Messina, Centro di Riferimento Regionale per la Ricerca Diagnosi e Cura della Miastenia di Messina.

LA TERAPIA

Il trattamento mira a ottenere un controllo soddisfacente dei sintomi e minimizzare il rischio di eventi avversi (EA). Questo obiettivo può essere raggiunto solo attraverso scelte terapeutiche individualizzate. Un algoritmo rappresentativo delle strategie terapeutiche oggi considerate lo standard nel trattamento della miastenia è il seguente:



In linea generale il trattamento di prima linea è fondato sulla terapia sintomatica, a base di farmaci anticolinesterasici, che riducono la degradazione dell'acetilcolina, bloccando l'enzima acetilcolinesterasi, e permettendo all'acetilcolina rilasciata dalla terminazione nervosa di rimanere più a lungo nello spazio sinaptico. In questo modo l'acetilcolina può agire per un periodo di tempo più lungo sui recettori. Se questo non fosse sufficiente si passa al livello successivo e si inizia con cortisone e/o altri farmaci immunosoppressori da soli o in combinazione.

Esistono dunque una terapia sintomatica, con farmaci che migliorano la conduzione neuromuscolare, e una terapia con farmaci che agiscono sulla base etiologica della malattia: bloccando il meccanismo attraverso il quale il soggetto mobilizza i suoi linfociti che, tramite la produzione di anticorpi o

direttamente, aggrediscono la giunzione neuromuscolare compromettendone la funzionalità. Accanto a queste terapie immunitarie di base, cosiddette a lungo termine, esistono immunoterapie a breve termine per le forme iperacute o per le crisi miasteniche.

LA TIMECTOMIA

L'asportazione del timo è sempre indicata nel caso in cui ci sia l'evidenza radiologica di un timoma, patologia oncologica del timo. In assenza di timoma, la timectomia è indicata nella miastenia generalizzata positiva agli anticorpi anti-recettore dell'acetilcolina, nei pazienti con meno di 50 anni d'età. In questo caso si procede anche alla revisione della loggia timica¹⁶. La necessità di intervenire chirurgicamente va sempre valutata caso per caso, attenendosi alle linee guida.

LA PLASMAFERESI E LE IMMUNOGLOBULINE

Per il trattamento delle crisi miasteniche si ricorre talvolta anche alla plasmaferesi e all'uso di immunoglobuline. Questi interventi sono indicati anche nel caso di rapido peggioramento dei sintomi. Il loro effetto è rapido e potente ma transitorio e generalmente non sono indicati per la terapia cronica. Possono essere usati come terapie periodiche nei pazienti che non rispondono agli altri trattamenti, o in altre particolari situazioni cliniche valutate dallo specialista.

¹⁶ Evoli et al, Neurological Sciences (2019) 40:1111-1124.

I PAZIENTI NON RESPONDER

I pazienti che seguono correttamente la terapia generalmente stanno bene, possono avere una vita moderatamente attiva: possono guidare, andare al lavoro, gestire la quotidianità. L'obiettivo realistico è quello di stare bene prendendo le medicine: remissione farmacologica. Ricordiamo però che la miastenia è una delle poche malattie autoimmuni che può vantare anche la possibilità della guarigione. **Ci sono però anche pazienti *non responder***, coloro che non beneficiano dei trattamenti terapeutici oggi disponibili. Sono circa il 15-25%¹⁷. In questa sede consideriamo come pazienti "non responder" sia chi effettivamente non trae beneficio dal trattamento farmacologico, sia chi non può assumere i farmaci immunosoppressori (a causa di intolleranze, comorbilità, etc.).

Per tutti i pazienti, ma in particolare per questi ultimi c'è un'altissima aspettativa legata ai nuovi farmaci, i cosiddetti farmaci biologici.

Questi nuovi farmaci hanno una valenza di **specificità estrema** rispetto alle vecchie terapie, che non sono comunque ancora abbandonate. In questi ultimi 5 anni si sono affermati due tipologie di trattamento: inibitori della frazione 5 del complemento e gli inibitori del turnover delle immunoglobuline. Molecole che agiscono sulla cascata dei segnali infiammatori, sugli anticorpi specifici che scatenano la patologia.

Quando la pratica clinica potrà effettivamente contare su tutta una serie di trattamenti di ultima generazione si potrà effettivamente parlare, anche per la miastenia gravis, di medicina di precisione che in alcuni casi sarà anche medicina personalizzata in senso stretto, perché sarà possibile agire esattamente sulla tipologia di anticorpi che scatenano la reazione immunitaria.

¹⁷ Mantegazza, Antozzi, *Neurol Disord*. 2018 Jan 18;11:1756285617749134.

LA MIASTENIA GRAVIS NEI BAMBINI E NEGLI ADOLESCENTI

La miastenia nei bambini si manifesta raramente. Nelle sue manifestazioni infantili distinguiamo tre forme:

- La **miastenia neonatale transitoria**, dovuta al passaggio di autoanticorpi diretti contro il recettore per l'acetilcolina (vedi oltre) dalla madre che soffre di miastenia al feto, attraverso la placenta (trasferimento transplacentare);
- **Le sindromi miasteniche congenite** sono un gruppo di malattie su base genetica che portano a **debolezza muscolare** attraverso alterazioni strutturali o funzionali di proteine coinvolte nella trasmissione neuromuscolare;
- La **miastenia gravis giovanile**, è una malattia autoimmune che determina la disfunzione del recettore per l'acetilcolina localizzato a livello della giunzione neuromuscolare (punto di contatto tra nervo e muscolo). Questa malattia si manifesta prima dei 19 anni di età. L'incidenza della miastenia gravis giovanile è approssimativamente compresa tra 0,5 e 1 caso per milione di persone per anno¹⁸.

¹⁸ Catteruccia e Bertini <<https://www.ospedalebambinogesu.it/miastenia-gravis-89914/>>.

VIVERE CON UNA MALATTIA CHE NON SI VEDE

“La miastenia è una malattia che non si vede, sei stanca e gli altri non capiscono perché.”

Quando la miastenia gravis si manifesta con la sintomatologia oculare, estremamente evocativa, i pazienti si rivolgono in prima battuta all'oculista, specialista quasi sempre in grado di porre il sospetto diagnostico per la patologia. Quando però la miastenia si presenta con quadri generalizzati lievi e sintomatologia oculare sfumata la diagnosi diventa più difficile. **I sintomi generici possono indurre anche il medico di base a considerare le problematiche che si manifestano come un problema passeggero o, addirittura, una condizione di carattere psicologico o psichiatrico. Possono passare anche anni prima di ottenere una diagnosi.**

*“A volte ci vogliono anni per avere una diagnosi e, in alcuni casi, prima di ottenerla i pazienti passano anche per lo studio dello psichiatra: a volte sono seguiti per depressione o attacchi di panico e, invece, la causa del loro malessere era una miastenia gravis, magari non riconosciuta per tempo oppure sieronegativa, cioè negativa sia agli anticorpi anti-recettore dell'acetilcolina (anti-AChR) che agli anticorpi anti MUSK. Esistono purtroppo diversi casi di diagnosi psichiatrica. Quando arrivano in associazione, il problema riusciamo spesso a risolverlo. **A volte i pazienti arrivano da noi con un dubbio diagnostico.** Per sensibilizzare il corpo medico sulla miastenia gravis organizziamo convegni allargati anche ai medici di famiglia, agli otorini, agli oculisti, ecc...” — **Antonia Occhilupo**, Presidente AMG - Associazione Miastenia gravis APS*

“Ci sono persone che impiegano anni per arrivare ad una diagnosi, e la diagnosi non sempre coincide con la cura giusta. Rispetto a tante altre persone, in fondo, a me è andata decisamente bene, sono infatti transitata prima dal medico di base e da altri medici, tra cui l’endocrinologo, per essere infine indirizzata a Pisa, dove ho finalmente trovato la cura appropriata. Visto che i sintomi della miastenia possono apparire “strani”, dato che possono comparire la sera e scomparire la mattina, spesso specialmente nel caso delle donne giovani, vengono scambiati per problemi dell’umore, depressione o altre malattie. Nel mio caso, si era anche pensato a sintomi collegati ai problemi di tiroide. La trafila può essere lunga: capire che devi andare da un neurologo dedicato alla cura della miastenia non è sempre immediato, a volte ti indirizzano bene e altre volte no e possono passare dei mesi, o anche degli anni, prima di trovare la strada giusta. Poi, quando finalmente arrivi dal neurologo, non sempre capiti in un centro specializzato proprio per la miastenia”. — **Cristina Vatteroni**, Associazione Italiana MIAstenia Onlus

“Le difficoltà diagnostiche ci sono, perché la miastenia, soprattutto all’esordio, presenta dei sintomi fluttuanti a cui non viene dato troppo peso, rinviando, di conseguenza, il contatto con il medico di famiglia. L’esempio classico è quello degli episodi di debolezza muscolare che si manifestano alla sera e il giorno successivo, dopo il riposo, scompaiono. Nel mio caso il primo sintomo è stato la diplopia. In estate, giocando a beach volley, ho cominciato a vedere la palla doppia, ma non ho prestato troppa attenzione alla cosa. Poi però passa il tempo, le cose si aggravano, si aggiungono altri episodi, magari camminando si inciampa, perché le gambe non rispondono adeguatamente, ma siccome si tratta di cose che con 10 minuti di riposo vanno via, non gli si dà importanza.” — **Andrea Pagetta**, Vicepresidente Associazione Miastenia Odv.

“Riguardo al ritardo diagnostico purtroppo ci sono ancora troppe situazioni nelle quali i medici di base non riescono a inquadrare la malattia, non esiste che nel 2021 il medico curante non sia nemmeno sfiorato dal dubbio di dover mandare il paziente dal neurologo. Quando nel 2002, allora non era conosciuta come adesso, dissi al medico che mi sentivo stanca, cominciai a chiedermi se avessi avuto un lutto o mi sentissi depressa. Io non sono una persona depressa però mi sentivo priva di forze. Il medico mi prescrisse un antidepressivo, che per fortuna non ho preso, perché è un miorilassante che avrebbe peggiorato la situazione. Nel complesso, a

me è andata bene, perché alla fine non ho dovuto seguire un iter eccessivamente complicato, perché agli Ospedali Riuniti di Bergamo mi hanno diagnosticato tempestivamente la malattia, invece ancora oggi succede che il medico di base non riconosca la malattia e quindi non ti richieda la visita da un neurologo. Devo dire a merito che il mio medico poi ha invece riscontrato velocemente la malattia in altri pazienti e subito li ha inviati al nostro centro di Bergamo. Al nostro Centro, sono venute ragazze che hanno davvero vissuto l'inferno e sono state ricoverate in psichiatria perché venivano considerate depresse. Non è possibile arrivare a questi livelli. Se qualcuno ti indirizza bene, hai la fortuna di vederti diagnosticare la malattia in tempo, evitando una caduta da cui è difficile rialzarsi.” — **Redenta Cavallini**, Vicepresidente Associazione Italiana Miastenia e Malattie Immunodegenerative - Amici del Besta - ODV Milano – Responsabile Sezione di Bergamo

IL RUOLO DEL MEDICO DI FAMIGLIA

Soprattutto nell'ambito delle malattie rare, il medico di famiglia riveste un ruolo fondamentale sia nell'assicurare i giusti passaggi per arrivare a una diagnosi corretta e tempestiva, sia nella complessa gestione della cronicità. I pazienti con miastenia gravis hanno costantemente necessità di assumere farmaci (che devono essere prescritti), di sottoporsi ad esami di controllo e devono evitare una lunga lista di farmaci comunemente utilizzati (antibiotici, anestetici etc.). **Fondamentale è dunque una formazione dei medici di medicina generale sulla MG: solo se la si sospetta è possibile diagnosticarla in tempi brevi, evitando ai pazienti un lungo e doloroso percorso ad ostacoli. Solo se la si conosce è possibile quell'alleanza con lo specialista, necessaria per garantire una corretta presa in carico quotidiana, fatta anche di prescrizioni, continui controlli e gestione delle comorbidità.**

“I medici di base sono un anello di congiunzione importante per indirizzare il paziente verso gli specialisti perché difficilmente, da solo, arriva a ipotizzare una miastenia gravis. Anche dopo la diagnosi, il medico di famiglia rimane una figura importante per il paziente: la prescrizione delle varie analisi, dei farmaci, degli esami strumentali di controllo, così come i piani terapeutici passano

dal suo studio. **È necessaria una collaborazione tra paziente, medico di base e specialista.** Invitiamo sempre i medici di base ai nostri convegni, nel corso dei quali distribuiamo i vademecum sulla miastenia gravis che abbiamo realizzato per i nostri soci. **Realizziamo, inoltre, una “tessera del miastenico”, da distribuire ai medici di famiglia o ai vari specialisti,** dove sono riportati tutti i farmaci controindicati nella miastenia, quelli che possiamo assumere con cautela e quelli consentiti. *Io dico sempre ai nostri soci: Aiutiamo i medici ad aiutarci!*” — **Antonia Occhilupo,** Presidente AMG - Associazione Miastenia gravis APS

“Come per tutte le patologie, il medico di base è molto importante nell’indirizzare la persona verso il corretto iter diagnostico, ovvero verso il neurologo, se non già verso un centro specializzato per la miastenia. **Dopo la diagnosi e durante la terapia, il medico di base rimane una figura importante perché, seguendo le altre vicende della nostra salute, dovrebbe sempre tenere conto della malattia anche nelle opzioni terapeutiche per le altre patologie** (per esempio farmaci controindicati) e per i controlli di supporto, che sono indicati dal centro specializzato, oltre che a collaborare direttamente con i neurologi in caso di necessità.” — **Cristina Vatteroni,** Associazione Italiana MIastenia Onlus

“I medici di famiglia sono i primi che devono avere l’accortezza di indirizzare il paziente dal neurologo. Essendo i primi a vedere le problematiche che presenta, dovrebbero porsi quanto meno il dubbio che si possa trattare di miastenia, piuttosto che prescrivere psicofarmaci o inventarsi altro. Questa è la prima cosa. La seconda, ancora peggiore, è che esistono neurologi che non conoscono la miastenia. Abbiamo avuto persone a cui il neurologo ha parlato di affaticamento muscolare, prescrivendo degli integratori. **Un paziente è stato addirittura mandato da un chirurgo plastico, che gli ha fatto un intervento per alzare le palpebre.** Con i giusti farmaci, la palpebra torna su da sola, non devi fare un intervento chirurgico, è pazzia allo stato puro. E, quel che è peggio, è che questa indicazione è stata data in un ospedale **dove esisteva un reparto di neurologia che cura la miastenia.** Bisognerebbe mettere gli operatori sanitari a conoscenza dell’esistenza di questa malattia. Possibile che neanche ad un oculista o optometrista non venga in mente di mandare il paziente dal neurologo? Sono cose che fanno rabbrivire. Purtroppo, siamo in questa situazione, tanti medici non conoscono la malattia. A

Bergamo abbiamo 600 pazienti, tanti arrivano da fuori provincia e regione, sono disperati perché nessuno li sa indirizzare o curarsi nel modo corretto.” — Redenta Cavallini, Vicepresidente Associazione Italiana Miastenia e Malattie Immunodegenerative - Amici del Besta - ODV Milano – Responsabile Sezione di Bergamo

“Quando i sintomi diventano più consistenti – magari non riesci a deglutire o non riesci a parlare bene o la bottiglia dell’acqua ti sfugge dalle mani – si va finalmente dal medico, ma i medici di famiglia hanno difficoltà a collegare i sintomi alla miastenia, perché è una malattia che non conoscono. Inoltre, all’inizio, i sintomi sono quasi indistinguibili rispetto a malattie più note come la distrofia o la sclerosi multipla, che hanno molti tratti di sviluppo e di sintomatologia simili alla miastenia. Al di là della diagnosi, il ruolo del medico di base è fondamentale anche e soprattutto nella quotidianità. Abbiamo continuamente bisogno di prescrizioni di farmaci, di esami ematochimici, di supporto. Per questo, come associazione, abbiamo sempre organizzato, con cadenza annuale, degli incontri dedicati proprio a medici di medicina generale e operatori sanitari, per migliorare la conoscenza della miastenia e la gestione delle patologie concomitanti.” — Andrea Pagetta, Vicepresidente Associazione Miastenia Odv

I CENTRI DI RIFERIMENTO

In Italia, al fine di assicurare specifiche forme di tutela alle persone affette da malattie rare, è stata istituita, mediante il D.M. 279/2001, la rete nazionale per la prevenzione, la sorveglianza, la diagnosi e la terapia delle malattie rare, costituita dall’insieme delle reti regionali. I nodi della rete malattie rare sono i presidi accreditati, cioè le strutture sanitarie appositamente individuate dalle Regioni, tra quelle in possesso di documentata esperienza nella diagnosi e nella cura di specifiche malattie rare o di gruppi di malattie rare, nonché dotate di idonea dotazione di strutture di supporto e di servizi complementari¹⁹. **Il modello al quale oggi si tende, per la riorganizzazione**

¹⁹ Dm n.279 ,18 maggio 2021, GU Serie Generale n.160 del 12-07-2001 - Suppl. Ordinario n. 180.

dell'assistenza sul territorio, è quello degli HUB & SPOKE che differenzia l'approccio dei centri rispetto alla complessità della casistica trattata, Nell'Hub vengono concentrate le maggiori tecnologie e le équipes specializzate, negli Spoke vengono effettuati i trattamenti di media e bassa complessità.

*“La nostra associazione è stata incaricata dalla Regione Puglia di individuare i vari presidi di rete e nodi di rete. Nella nostra regione ce ne sono tanti, ma non sono ancora sufficienti. Quello che ho cercato di far capire all'amministrazione regionale è l'importanza di individuare più centri per dare alle persone la possibilità di evitare viaggi continui in altre province, creando dei centri di riferimento all'interno di ogni ASL. Non siamo riusciti a raggiungere questo obiettivo in pieno, ma nella nostra regione abbiamo comunque centri a Foggia, San Giovanni Rotondo, Andria, Bari, Acquaviva delle Fonti, Brindisi e Lecce. Taranto, invece, è ancora scoperta. Questo per dare alle persone la possibilità di una presa in carico sul loro territorio. **All'interno di questi centri manca, però, la possibilità di fruire del servizio psicologico o dietologico, servizi che offriamo invece come associazione attraverso le donazioni che raccogliamo con il cinque per mille.** Con la pandemia il lavoro è stato portato avanti online ed è stato molto apprezzato dai soci, soprattutto da quelli che sono fuori provincia”.* — **Antonia Occhilupo**, Presidente AMG - Associazione Miastenia gravis APS

*“A Padova non esiste un vero e proprio Centro Miastenia, però la clinica neurologica dell'Azienda Ospedal - Università di Padova ha personale specializzato, con una fortissima esperienza nel trattamento della miastenia. Con il progetto “Rete Miastenia” abbiamo voluto superare questa localizzazione così stretta, permettendo a vari neurologi e altri specialisti di scambiare, attraverso incontri periodici di aggiornamento, opinioni ed esperienze. **Abbiamo esteso le maglie di questa Rete per lo meno a tutto il territorio Veneto e oggi all'Ospedale di Treviso ci sono almeno due medici specializzati in miastenia, che fanno parte dell'associazione e che rappresentano l'embrione di un Centro Miastenia, che però non esiste ancora in via ufficiale.** In questo modo i pazienti sono sicuri che, rivolgendosi ai neurologi della rete, avranno un'assistenza secondo le più aggiornate linee guida diagnostico-terapeutiche e il più vicino possibile al proprio domicilio.”* — **Andrea Pagetta**, Vicepresidente Associazione Miastenia

*“Presso il Dipartimento Cardio-Toraco Vascolare Azienda Ospedaliero Universitaria Pisana - Ospedale Cisanello di Pisa, abbiamo l’Ambulatorio del Percorso Miastenia di Pisa per la Diagnosi e la Terapia della miastenia che funziona molto bene, anche se forse ci sarebbe bisogno di maggiori risorse.” — **Cristina Vatteroni**, Associazione Italiana MIastenia Onlus*

*“Il Centro di riferimento di Bergamo ed anche la sede della nostra associazione, sono situati presso il Reparto di Neurologia dell’Ospedale di Bergamo ASST Papa Giovanni XXIII. Il centro è in grado di assicurare tutte le prestazioni necessarie per la diagnosi e la cura della miastenia. Manca solo un Centro Ricerca, ma, essendo collegati al Besta, tutte le notizie, le informazioni ed innovazioni in merito, ci vengono comunicate da loro. Ci sono contatti e collaborazioni continui tra il nostro medico di riferimento responsabile del centro di Bergamo Dr. Sgarzi coadiuvato dalla Dott.ssa Camera e i neurologi che si occupano di miastenia presso l’Istituto Carlo Besta di Milano. Se il neurologo ritiene che il paziente abbia bisogno di essere visitato da altri specialisti gli richiede ad esempio la visita dalla psicologa, dalla nutrizionista o di quello di cui necessita.” — **Redenta Cavallini**, Vicepresidente Associazione Italiana Miastenia e Malattie Immunodegenerative - Amici del Besta - ODV Milano - Responsabile Sezione di Bergamo*

Un esempio di collaborazione tra medici e Associazioni

In Campania è attivo, presso l’Unità Operativa Complessa di Neurofisiopatologia dell’Azienda Ospedaliera Cardarelli, un centro dedicato alla diagnosi e cura della miastenia gravis in grado di assistere il paziente in tutte le fasi di Malattia (diagnosi iniziale, Timestomia con tecnica Robotica, ambulatori e Day Hospital dedicati, telemedicina, accesso tramite Pronto Soccorso 365 giorni/anno per i pazienti con riacutizzazione, Trials multicentrici per terapie sperimentali). È in corso la procedura per il riconoscimento come Centro di Riferimento Regionale per la diagnosi e cura della miastenia gravis. Il centro, che è sede della Sezione regionale Campania dell’Associazione Italiana Miastenia e Malattie Immunodegenerative Amici del Besta - ODV Milano, è di fatto da molti anni il riferimento per i pazienti dell’intera Regione e segue numerosi pazienti di provenienza extra regionale.

I TRATTAMENTI TERAPEUTICI

Come già ampiamente descritto nel Capitolo 1, la miastenia gravis è una malattia ben curabile in cui, grazie a una diagnosi tempestiva e una gestione adeguata, si possono raggiungere risultati soddisfacenti in termini di controllo dei sintomi nella grande maggioranza dei pazienti. Una migliore conoscenza della patogenesi della malattia ha portato al riconoscimento di sottogruppi di pazienti, in base agli anticorpi associati, all'età di esordio e alla presenza della patologia timica. Questa classificazione permette ai pazienti l'accesso a un trattamento il più possibile personalizzato. **Si tratta generalmente di terapie a lungo termine, non scevre da effetti collaterali e comorbidità correlate e per questo motivo non è sempre facile tollerare la terapia.**

*“Nella terapia mirata alla cura della malattia entrano in gioco tutti i sistemi di immunosoppressione. Occorre tenere “calmo” il sistema immunitario perché le malattie autoimmuni sono causate da anticorpi contro lo stesso organismo anziché contro gli agenti esterni. In questo caso, il farmaco di prima scelta è il cortisone, con dosaggi dipendenti dalla severità dei sintomi. Purtroppo, più se ne assume più aumentano gli effetti collaterali e quelli del cortisone sono molto noti. Poi, se il cortisone si rivela inefficace, si arriva a farmaci immunosoppressori “pesanti”, quali quelli usati nei trapianti d'organo, che comportano effetti collaterali decisamente più importanti. In caso l'approccio farmacologico non riesca a migliorare la sintomatologia, ci sono ancora altri interventi, come per esempio la plasmaferesi, che in un certo senso modifica il plasma del paziente sostituendo gli anticorpi sbagliati con quelli giusti. Così il paziente sta bene fino a che gli anticorpi sbagliati non si riformano. Oppure si rende necessaria l'infusione di immunoglobuline, perché è stato visto che aumentare la quantità di anticorpi “sani” in circolo fa diminuire la quantità di anticorpi autoimmuni, quindi di quelli “sbagliati”. Tra diagnosi e scelta della terapia, di solito, per i pazienti più giovani c'è anche la possibilità di essere sottoposti a intervento di timectomia. Nei casi più semplici i pazienti, conoscendo i rischi della malattia, vivono le terapie molto bene. **Ovviamente, a fronte di dosaggi importanti di determinati farmaci, il paziente può vivere male la presenza di effetti collaterali. Dipende sempre dal famoso bilancio costi-benefici.**” — **Andrea Pagetta**, Vicepresidente Associazione Miastenia*

“All’interno dell’associazione non parliamo molto degli approcci terapeutici: le **terapie sono molto individualizzate, ognuno di noi ha una terapia fatta ad hoc**. Abbiamo pazienti sottoposti a terapia sintomatica e cortisone, altri che assumono farmaci immunosoppressori, plasmferesi e immunoglobuline endovena oppure sottocute. Insomma, quando le terapie più comuni non funzionano, si attiva la terapia immunosoppressiva oppure si ricorre alla terapia immunomodulante o anche ai farmaci biologici. Tra gli effetti collaterali dei farmaci vi è spesso l’aumento di peso. **Ci sono problemi di aderenza terapeutica, ma i pazienti sanno molto bene che se sospendono la terapia, la crisi miastenica è dietro l’angolo.**” — **Antonia Occhilupo**, Presidente AMG - Associazione Miastenia gravis APS

“All’inizio della malattia ho passato momenti in cui non riuscivo a camminare, non riuscivo neppure ad andare dalla stanza da letto al bagno. Ma **come tanti altri che hanno seguito le terapie corrette, ho ottenuto un lento e costante miglioramento, che negli anni mi ha portato a condurre una vita normale**. In quasi 20 anni, dopo il raggiungimento del controllo completo della malattia, ho avuto solo due ricadute che si sono risolte entrambe in qualche settimana. Le ricadute sono state comunque molto più leggere rispetto all’esordio della malattia. **Molto dipende dalla qualità delle cure che si ricevono e che siano personalizzate per ognuno di noi**, ovvero nella appropriata scelta fra i farmaci disponibili, dei loro dosaggi, delle corrette combinazioni e delle tempistiche.” — **Cristina Vatteroni**, Associazione Italiana MIAstenia Onlus

“Le terapie sono quelle usuali che vanno dal cortisone ad altri tipi di immunosoppressori e al Piridostigmina Bromuro. Se il cortisone non dà l’effetto desiderato generalmente si passa ad un immunosoppressore. A fronte di una ricaduta, magari prima che il farmaco possa fare effetto, si ricorre alla plasmferesi o all’uso di immunoglobuline, che possono aiutare il paziente a superare la fase critica. Io ho la forma più rara di questa malattia, risulato negativa a tutti gli anticorpi fin qui scoperti, per cui il cortisone mi fa poco effetto, mentre mi aiutano di più gli immunosoppressori.” — **Redenta Cavallini**, Vicepresidente Associazione Italiana Miastenia e Malattie Immunodegenerative - Amici del Besta - ODV Milano – Responsabile Sezione di Bergamo

LE ASPETTATIVE PER IL FUTURO

Nell'ultimo decennio sono stati molti i progressi che hanno consentito di conoscere in modo più approfondito le malattie rare e favorito approcci terapeutici più adeguati e innovativi. Nell'ambito della miastenia gravis, oltre allo sviluppo della ricerca scientifica, un fattore determinante è stata la stretta collaborazione tra clinici e Associazioni di pazienti che ha permesso di comprendere i fattori associati all'insorgenza della malattia e/o che ne influenzano il decorso e la qualità della vita. Inoltre, ha consentito di studiare nuove terapie e favorire un approccio traslazionale per una migliore gestione della MG. **Da parte della comunità dei pazienti c'è grande aspettativa per i trattamenti terapeutici di nuova generazione, sia quelli già approvati (ma non disponibili nella pratica clinica) sia quelli in via di approvazione o in fase sperimentale. C'è anche grande consapevolezza di quelle che sono le potenziali criticità legate alla sostenibilità. Ma i pazienti chiedono risposte chiare anche per evitare di incorrere in rischi legati a soggetti che potrebbero approfittare di una condizione di fragilità e della speranza nella guarigione.**

“Le terapie future forse più leggere di quelle attuali, almeno per la mia esperienza di paziente, devono ancora venire e, ovviamente, lascio ai medici queste considerazioni. La cosa importante per me, e credo per tutti i pazienti come me, è che quelle attualmente disponibili (cortisone, immunosoppressori di vario tipo, immunoglobuline endovena. ecc.) se utilizzate con perizia e in modo specifico per ogni persona e con tutte le precauzioni che le devono accompagnare, possono funzionare sempre molto bene.” — **Cristina Vatteroni**, Associazione Italiana MIAstenia Onlus

“Sappiamo che le terapie immunosoppressive a lungo termine producono effetti tossici. La ricerca, quindi, si sta orientando sempre più sui farmaci biologici, costosi ma più mirati ed efficaci. Alcuni già assumono tali farmaci, che dovrebbero rappresentare il futuro della terapia, ma ne sono stati approvati solo due, Rituximab e Eculizumab, gli altri sono ancora in fase di sperimentazione. Si dovrebbe arrivare anche alla terapia genica, andando ad attaccare le plasmacellule che producono gli anticorpi, la cosiddetta terapia a base di Cart-T contro la Miastenia gravis e, più in generale, contro le malattie autoimmuni.” — **Antonia Occhilupo**, Presidente AMG - Associazione Miastenia Gravis APS

“L’aspettativa è quella di un farmaco in grado di sostituire il cortisone che, assunto ad alte dosi, col tempo crea altre tipologie di problemi. Ci attendiamo, sia che si tratti di un anticorpo monoclonale sia che si tratti di una terapia sostitutiva del cortisone, un trattamento migliorativo che abbia meno effetti collaterali. Si stanno facendo delle sperimentazioni a riguardo, ma gli effetti dei farmaci si vedono alla lunga, ed è questo ciò che spaventa di più. Speriamo sempre che, col tempo, si arrivi a una terapia più mirata, con meno effetti collaterali, per sostituire il cortisone o gli immunosoppressori.” — **Redenta Cavallini**, Vicepresidente Associazione Italiana Miastenia e Malattie Immunodegenerative - Amici del Besta - ODV Milano – Responsabile Sezione di Bergamo

“In generale l’aspettativa di un farmaco che possa essere risolutivo è grande, non solo per chi non risponde alla terapia convenzionale (e magari è costretto ad assumere farmaci scarsamente tollerabili), ma anche per chi risponde bene al Piridostigmina Bromuro e al cortisone. L’idea di liberarsi di una terapia cronica è allettante, sempre. Siamo consapevoli che per questi farmaci si presenterà un problema importante legato alla sostenibilità e probabilmente l’accesso alle nuove terapie non sarà garantito equamente ai pazienti, ma sarà legato alle risorse regionali. Sarebbe però necessario porsi fin da ora delle domande, per poter fornire ai pazienti risposte chiare e trasparenza. Le persone che vivono con una malattia cronica come la miastenia sono perennemente alla ricerca di risposte: periodicamente in associazione arrivano richieste di informazione su presunte terapie, sostanze miracolose che promettono guarigioni altrettanto miracolose, che possono invece rappresentare un grande rischio. In prima battuta un rischio di truffa, ma anche un danno per la nostra salute.” — **Andrea Pagetta**, Vicepresidente Associazione Miastenia OdV.

L’IMPATTO PSICOLOGICO DELLA MIASTENIA GRAVIS

Soprattutto nell’ambito delle malattie rare, il modo in cui il percorso diagnostico viene gestito e le modalità attraverso cui si arriva alla diagnosi influenzano sia la “storia della malattia” che la qualità di vita della persona malata. Il “sentirsi malato” non dipende, infatti, semplicemente dall’essere affetto da una patologia e non coincide con la concettualizzazione che il medico fa di essa. **Quello che emerge chiaramente dalle testimonianze dei pazienti, è che la descrizione che il medico fa**

di una patologia quando comunica una diagnosi, e le prospettive che vengono presentate sulle possibilità di miglioramento, guarigione o semplice contenimento del danno, giocano un ruolo fondamentale nel determinare il modo in cui il paziente, e i caregiver, si confronteranno con la malattia.

“Il problema è sapere di essere dipendenti da una terapia, che può essere sì variabile nel tempo, ma comunque continua. Questo può portare a delle ricadute psicologiche nel paziente. La malattia è sempre vissuta come un evento traumatico, tutti conoscono il prima e il dopo, hanno una data stampata nella mente. E questa sofferenza invade tutti gli ambiti della vita di relazione del paziente.” — **Antonia Occhilupo**, Presidente AMG - Associazione Miastenia Gravis APS

*“L’impatto psicologico è molto importante, perché va di pari passo con la perdita delle forze fisiche. Prima di arrivare alla diagnosi e alla cura c’è l’aspetto dell’incomprensione: **la miastenia è una malattia che non si vede, sei stanca e gli altri non capiscono perché**. Ci sono persone che hanno avuto esperienze tragiche in questo senso. **A volte la miastenia viene confusa con il disagio psichico, che può però anche nascere come conseguenza della malattia stessa, specie per gli uomini che perdono la forza o per i ragazzi che si sentono deboli**. È un aspetto che si supera man mano che si migliora, grazie al trattamento adeguato e al tempo necessario che resta molto variabile da caso a caso.”* — **Cristina Vatteroni**, Associazione Italiana MIAstenia Onlus

*“L’aspetto psicologico, così come la malattia, è soggettivo. Per quello che mi riguarda, la malattia non ha mai avuto nessun tipo di impatto psicologico particolare. Si parte, ci si cura e si lotta. Non ci si può lasciare sopraffare dalla malattia. Ma questa è la mia esperienza. Altri, invece, vanno in depressione o la vivono in modo totalmente diverso. Anche per quanto riguarda i farmaci, io, se devo prenderli, li prendo: l’impatto degli effetti collaterali lo vedrò dopo. **Nelle malattie autoimmuni l’aspetto psicologico è fondamentale: il troppo dolore, come la troppa gioia, possono compromettere la malattia**. Quindi siamo positivi, curiamoci e cerchiamo di vivere la vita al meglio. Se poi ci saranno degli imprevisti li affronteremo, ma senza disperarci prima del tempo.”* — **Redenta Cavallini**, Vicepresidente Associazione Italiana Miastenia e Malattie Immunodegenerative - Amici del Besta - ODV Milano – Responsabile Sezione di Bergamo

“L’impatto psicologico, soprattutto all’esordio, è enorme perché non capisci cosa succede: ti coglie una stanchezza stranissima che dura il tempo che te ne accorgi e poi sparisce, non sai a chi chiedere e molti di quelli che ti circondano sminuiscono la cosa. C’è da fare un grande lavoro personale per l’accettazione del cambiamento e per imparare a convivere con la malattia. In un suo libro la professoressa Ricciardi parla di “innamorarsi di una malattia”, che sembra una cosa stranissima perché si parte da un odio profondo, dettato dall’incertezza, per poi imparare a gestire la cosa fino al punto in cui la tua vita torna più o meno normale. Insomma, si parte da un impatto psicologico devastante, ma tutti quelli che sono entrati nella nostra associazione alla fine ci hanno ringraziato per il fatto di essere riusciti a trovare altre persone in grado di capire.” — Andrea Pagetta, Vicepresidente Associazione Miastenia Odv.

LE DIFFICOLTÀ NEL LAVORO E LA PERDITA DI PRODUTTIVITÀ

Secondo i risultati di un recente studio di metanalisi condotto dalla Fondazione IRCCS Istituto Neurologico Carlo Besta di Milano²⁰, le persone affette da MG in età lavorativa che sono effettivamente occupate rappresentano circa il 50% del campione. Se confrontati con i dati relativi alla popolazione generale, per la quale i tassi di occupazione riportati si aggirano intorno al 75%, questa percentuale lascia presumere che la miastenia sia responsabile di una diminuzione del numero di soggetti occupati del 15-35%: una differenza notevole, soprattutto tenendo conto che l’età media dei partecipanti coinvolti negli studi analizzati è di circa 48 anni, quindi nel pieno della vita lavorativa. **I dati raccolti dal gruppo di ricercatori del Besta sembrano essere confermati dall’esperienza raccontata dai pazienti che sottolineano che lavorare con la MG può essere molto difficile, in alcuni casi addirittura impossibile.**

*“Prima di arrivare a ritrovare una vita normale esistono spesso problemi sul lavoro anche per la frequente riduzione della produttività. **Io sono stata a casa in malattia per 7 mesi, se il tuo lavoro***

²⁰ Vai allo studio pubblicato su Neuroepidemiology <<https://www.karger.com/Article/Abstract/506310>>.

te lo consente ce la fai, ma potresti anche perderlo. Resta un certo grado di disagio e spesso è meglio svolgere un lavoro non troppo faticoso dal punto di vista fisico e dei ritmi. Una delle mie ricadute è coincisa proprio con un periodo di lavoro molto stressante per ritmi e orari. Il super lavoro in certi momenti è inopportuno, ma quando la malattia te lo consente anche la ripresa dell'attività lavorativa fa parte della cura. — **Cristina Vatteroni**, Associazione Italiana MIAslenia Onlus

*“Prendiamo il mio caso: ho dovuto interrompere il lavoro. Mi sono ammalata nel 2005, sono stata fuori per due anni, sono rientrata nel 2007 e, dopo tre o quattro anni di lavoro per così dire “condizionato”, alla fine ho visto che non reggevo più il ritmo. Così nel 2011 sono andata in pensione lasciando il Centro di Salute Mentale nel quale lavoravo come psichiatra. **Ci sono alcuni che hanno cambiato mansioni e altri che, come me, hanno dovuto lasciare il lavoro malgrado la terapia. Sono davvero pochi i pazienti che riescono a condurre una vita molto simile a quella precedente.**”* — **Antonia Occhilupo**, Presidente AMG - Associazione Miastenia gravis APS.

“Io ho la fortuna di lavorare in una grande azienda e così, quando mi hanno diagnosticato la miastenia, mi sono recata subito all'ufficio personale, spiegando le mie difficoltà. Loro mi hanno ascoltata e chiesto quale fosse per me la soluzione migliore. L'ideale sarebbe stato il part time, ma siccome non posso vivere con lo stipendio ridotto, ho chiesto la possibilità di fare il telelavoro e me l'hanno subito concessa. Capisco anche che se invece avessi lavorato in uno studio o in un'azienda più piccola, avrei potuto incontrare maggiori difficoltà nell'assentarmi dal lavoro, specialmente nei periodi in cui si sta meno bene e forse in questi casi avrei potuto rischiare anche il licenziamento. Per fortuna invece la mia azienda ha un occhio di riguardo alle persone in generale ed ancora di più a quelle con disabilità.” — **Redenta Cavallini**, Vicepresidente Associazione Italiana Miastenia e Malattie Immunodegenerative - Amici del Besta - ODV Milano – Responsabile Sezione di Bergamo.

*“Tutto dipende dal tipo di lavoro, naturalmente. Magari un muratore è costretto a cambiare lavoro, un impiegato magari no. Tutti i lavori che implicano movimenti ripetuti diventano poco affrontabili perché i sintomi della malattia si manifestano quando il muscolo è ripetutamente sollecitato, ecco perché gli occhi e la lingua sono particolarmente colpiti. **Certo che, quando all'inizio della malattia, cominci a stare a casa parecchi mesi per cercare di capire cosa ti sta succedendo, può essere un***

fattore molto pesante nel lavoro. Io, per fortuna, lavorando in laboratorio con le provette, non ho grandi problemi.” — **Andrea Pagetta**, Vicepresidente Associazione Miastenia OdV

LA SFERA RELAZIONALE

Una diagnosi di malattia rara come la MG non può non impattare sulla sfera relazionale e intima della persona che di fatto deve adattarsi a una condizione cronica, che probabilmente lo accompagnerà per tutta la vita. **La difficoltà di accettare, di sentirsi accettati, compresi, amati, nonostante i limiti imposti dalla malattia è un percorso per nulla scontato.**

*“Una volta che la malattia è sotto controllo (so che cos’ho, so come si chiama, so che la sto curando, vedo che tutto sommato riesco a fare quello che voglio), la vita di relazione torna quella di prima con limitazioni molto relative. **Problemi di relazione più seri ce l’hanno, invece, quelli che presentano sintomi che non rispondono alla terapia e sono evidenti all’esterno, perché questo ti fa stare male dentro e ti fa stare male con il prossimo. Il più serio di questi sintomi, che le persone avvertono maggiormente come un peso, si ha quando la muscolatura facciale è interessata dalla miastenia e si perde la capacità di esprimere le emozioni con il volto.** Uno dei nostri simboli è, appunto, il koala, un animale che non ha mimica facciale. Frasi come “perché non ridi mai?” oppure “perché parli così male?” vengono percepite come una pugnata. Poi magari, con calma, si riparte e si trova il coraggio di farsi vedere per come si è. Il problema è soprattutto all’inizio, perché quando la gente impara a conoscerti non ti fa più queste domande. Anche il momento della foto di gruppo è sempre un dramma per chi la miastenia, per via del fatto di non riuscire a sorridere o di essere immortalato con gli occhi mezzi chiusi. Questi sono i casi in cui le relazioni sono piuttosto difficili da affrontare, ma in assenza di sintomi così manifesti non sono un grande problema. In generale, insomma, siccome all’inizio hai dei limiti difficili da spiegare agli altri, tendi ad attuare strategie di tutti i tipi. Poi, grazie al confronto con altre persone che condividono il tuo problema (e in questo senso l’associazione è importantissima) e alle terapie che permettono di affrontare la vita in maniera più serena, trovi il coraggio di tornare in pista, accettando la malattia con la consapevolezza delle difficoltà che essa comporta.”* — **Andrea Pagetta**, Vicepresidente Associazione Miastenia

*“C’è una coartazione delle amicizie e dei legami affettivi, il paziente ha bisogno di una lenta fase di adattamento alla nuova condizione di vita, dall’aderenza ai piani terapeutici all’accettazione della malattia stessa. Il paziente condiziona la famiglia, all’interno della quale inizia a crearsi la figura del caregiver: un marito, una moglie, un figlio ad un certo punto intercettano gli inevitabili condizionamenti della malattia. **Ho esperienza di nostri soci la cui malattia non viene compresa e accettata all’interno della famiglia: il coniuge comincia a vedere il proprio marito o la propria moglie come “limitato”**. E alcuni non comprendono la natura stessa della malattia, pensano che si tratti di un po’ di stanchezza e che passerà con un po’ di riposo. Insomma, c’è la difficoltà di accettare la nuova condizione di vita, sia nel paziente che nei familiari. Cambia anche l’immagine che il paziente ha di sé stesso e della vita: si sente più vulnerabile e più fragile.”* — **Antonia Occhilupo**, Presidente AMG - Associazione Miastenia Gravis APS

“Anche la sfera relazionale va di pari passo con la forza fisica: finché non si arriva a una cura che ci riporta alla vita normale (e se ci si rivolge a un Centro come quello di Pisa alla fine ci si arriva), esiste un disagio che investe anche la sfera relazionale. È una questione che spesso permane anche dopo il miglioramento importante della malattia, perché anche quando stiamo bene dobbiamo sempre stare attenti a non fare cose rischiose.” — **Cristina Vatteroni**, Associazione Italiana MIastenia Onlus

I DIRITTI DELLE PERSONE CON MIASTENIA GRAVIS

La miastenia gravis è una patologia rara inserita nell’elenco ministeriale, in vigore dal 15 settembre 2017, che ha definito gli attuali Livelli Essenziali di Assistenza (LEA). Alle persone con MG è dunque garantita l’esenzione del ticket per tutte le prestazioni appropriate ed efficaci per il trattamento e il monitoraggio della malattia rara accertata e per la prevenzione degli ulteriori aggravamenti. In assenza di un PDTA ufficiale è lo specialista a decidere, nei singoli casi, quali prestazioni sono esenti e quali a carico del paziente. Le persone affette da MG, inoltre, possono avere diritto al riconoscimento dell’invalidità civile in percentuale variabile e alle prestazioni assistenziali ad essa correlate. Possono rientrare nella casistica prevista dalla Legge 104/92, principale strumento per accedere alle tutele in ambito lavorativo e assistenziale previste per le persone con disabilità e il

loro caregiver. **Nei fatti, però, spesso le persone con MG non ottengono questi riconoscimenti a causa della scarsissima conoscenza della patologia da parte delle commissioni mediche chiamate a svolgere le proprie valutazioni per conto dell'INPS e delle ASL.**

*“Come i medici di base ancor oggi conoscono poco la malattia, così anche alcune commissioni mediche che devono determinare la percentuale d'invalidità, perché purtroppo spesso non è presente il neurologo. **È una malattia che è più invalidante se si è giovani**, in quanto limitati nelle azioni rispetto a prima, nonostante questo la maggior parte dei nostri pazienti arriva massimo al 60% d'invalidità. Io ho dovuto fare ricorso a Roma per ottenere il 75%. **Ancora oggi si fa fatica a far capire cos'è esattamente questa malattia alle commissioni mediche**, quindi è difficile anche ottenere la 104, che utilizzeremmo quando ci si deve recare in ospedale per le cure che richiedono anche 5 gg continuativi, invece siamo costretti a chiedere la malattia. Non viene neppure concesso il contrassegno per il parcheggio, necessario soprattutto quando devi raggiungere uffici o altro e devi camminare molto e con difficoltà.”* — **Redenta Cavallini**, Vicepresidente Associazione Italiana Miastenia e Malattie Immunodegenerative - Amici del Besta - ODV Milano – Responsabile Sezione di Bergamo

*“Finché lo Stato non cambierà la Tabella Invalidità Civile, ferma al 1992²¹, le Commissioni non saranno mai in grado di assegnare l'invalidità civile a chi ha una serie di malattie, tra cui appunto la miastenia gravis. **Alcuni dei nostri soci hanno avuto il timoma con successiva radioterapia, ottenendo appena il 60-67% di invalidità civile. È una cosa veramente grave. Ad esempio, se vogliamo chiedere la cessione del quinto dello stipendio non ce la concedono**, anche se vogliamo attivare un'assicurazione, non vi possiamo accedere per via della miastenia, poi però l'invalidità civile non ce la riconoscono. È come se noi pazienti fossimo in una black list. Le associazioni dovrebbero mettersi insieme per portare avanti questa battaglia.”* — **Antonia Occhilupo**, Presidente AMG - Associazione Miastenia gravis APS

²¹ Decreto ministeriale 5 febbraio 1992 <<https://www.gazzettaufficiale.it/eli/id/1992/02/26/092A0771/sg>>.

*“Ci sono ovviamente delle tutele legate allo stato di handicap e alla possibilità di certificare l’invalidità dovuta alla malattia in base alla severità dei sintomi. Siamo al corrente di quelle che sono le leggi a tutela dei pazienti e qualche volta siamo stati contattati da soci per sapere come fare ad ottenere l’invalidità o la legge 104. **Per quanto riguarda i caregiver, intendendo i familiari e i congiunti, era una cosa su cui volevamo lavorare. Volevamo fare un gruppo di auto aiuto per scambiare le proprie esperienze e per riflettere sull’aspetto di relazione piuttosto che su quello dell’assistenza materiale.** I nostri soci più bisognosi li ho sempre visti accompagnati, con grande amore e affetto, dai loro congiunti, ma non da figure professionali.”* — **Andrea Pagetta**, Vicepresidente Associazione Miastenia OdV

*“Molte persone beneficiano delle tutele previste dalla legge 104, anche se a volte hanno difficoltà a vederselo riconoscere. A volte ottenere il riconoscimento è più difficile, a volte meno; la cosa è variabile e dipende anche molto dalla sensibilità e dalla conoscenza delle caratteristiche della malattia da parte delle commissioni locali preposte. Se la malattia viene curata correttamente il caregiver non serve, ma nei primi tempi se la forma di miastenia è importante, prima che si vedano gli effetti delle terapie, spesso ce ne può essere assolutamente bisogno. **Quando mi sono ammalata, sono dovuta tornare a casa di mia madre. Ritrovarsi ad avere bisogno di aiuto quando si è giovani può avere un impatto psicologico importante.**”* — **Cristina Vatteroni**, Associazione Italiana MIastenia Onlus

L’ASSISTENZA DOMICILIARE E L’ASSISTENZA TERRITORIALE

Obiettivo fondamentale dei sistemi di cura della cronicità previsto dal Piano Nazionale della Cronicità (PNC) è quello di mantenere il più possibile la persona malata al proprio domicilio e ridurre il rischio di istituzionalizzazione, senza far ricadere sulla famiglia tutto il peso dell’assistenza al malato. In questo ambito, le cure domiciliari sono una delle risposte più efficaci ai bisogni assistenziali delle persone con malattie croniche e non autosufficienti. Lo sviluppo di strumenti come il servizio di Terapia Domiciliare, Teleassistenza e Telemedicina consentono sia di trovare nuove risposte a problemi tradizionali della medicina, sia di creare nuove opportunità

per il miglioramento del servizio sanitario tramite una maggiore collaborazione tra i vari professionisti sanitari coinvolti e i pazienti. **Dalle testimonianze raccolte emerge che, per quanto riguarda la MG, questi servizi vengono erogati prevalentemente dal singolo Centro clinico e/o dalle Associazioni di pazienti. Per quanto positivo possa essere questa organizzazione, essa determina una disparità di livello d'assistenza per quei pazienti che non afferiscono a Centri o non sono in contatto con le Associazioni.**

*“Con la pandemia del COVID – 19, sono emerse molte criticità nel sistema sanitario, quale la centralizzazione di alcune terapie a livello ospedaliero. Per esempio, molti pazienti miastenici rispondono alla terapia con immunoglobuline, che risultano efficaci e con minori effetti collaterali. **Le immunoglobuline possono essere somministrate per via endovenosa o sottocutanea. In Italia, la somministrazione per via endovenosa è prevista soltanto in ambiente ospedaliero, essendo un farmaco distribuito in fascia H. Pertanto, l'home therapy per questi pazienti non è possibile, mentre in altre Nazioni è prevista a livello territoriale.** In tal modo, il paziente potrebbe accedere a terapie adeguate e appropriate, pur se complesse, come le Immunoglobuline, anche restando a domicilio. Le infusioni sottocutanee invece sono effettuate a domicilio, in autosomministrazione, ma, spesso, pur a parità di costo e con benefici equivalenti, le ASL non danno l'autorizzazione, in quanto off label. Cavilli burocratici che emergono in tutta la loro inefficienza in un momento pandemico come quello che stiamo vivendo. **Inoltre, anche i farmaci prescritti nel piano terapeutico dovrebbero essere recapitati a domicilio del paziente, piuttosto che fare la coda, a volte di ore, presso la Farmacia del distretto della ASL. Sarebbe un ulteriore tassello di best practice di un SSN incentrato sulla prossimità, per essere vicino al malato raro.**” — Antonia Occhilupo, Presidente AMG - Associazione Miastenia gravis APS*

“Dal mio punto di vista è inaccettabile che chi vive in provincia debba necessariamente accollarsi ore di viaggio, magari in situazioni non ottimali, per poter arrivare al proprio centro di riferimento. Probabilmente il modello hub&spoke può essere una soluzione. Anche la telemedicina però può essere uno strumento estremamente prezioso. Come associazione abbiamo finanziato un progetto in tal senso, dedicato al bacino di pazienti che afferiscono quanto meno all'Ospedale di Treviso, dove è nata l'iniziativa. Il progetto ha permesso di calibrare un metodo di intervista

condotta attraverso piattaforme online, che rende la visita in telemedicina equivalente a quella effettuata in ambulatorio. Questo metodo è stato sperimentato con soddisfazione da numerosi pazienti, soprattutto da quelli che hanno difficoltà a muoversi in autonomia. Infatti, la maggior parte delle visite sono per così dire un “racconto”: non ci sono prove strumentali se non un piccolo test di sforzo, ma un paziente dopo qualche anno di malattia conosce perfettamente l’entità dei propri sintomi. **Quindi la telemedicina e le televisite sono state molto gradite. Il progetto, che ha permesso addirittura di equiparare i parametri valutabili da remoto con quelli valutabili in presenza, è nato a causa della pandemia che ha limitato gli spostamenti. Per un controllo routinario della malattia la telemedicina è assolutamente equivalente e sta ormai prendendo piede. Non abbiamo invece attuato protocolli o progetti di hometeraphy o assistenza domiciliare, che al momento non si sono resi necessari.** — **Andrea Pagetta**, Vicepresidente Associazione Miastenia OdV

“È una patologia che secondo il mio parere, ma posso sbagliarmi, **non ha bisogno di assistenza domiciliare a casa da parte di volontari, ma sono gli stessi familiari che se ne occupano.** Non abbiamo pensato di organizzare una rete di volontari che aiutino il paziente a casa perché, di fatto, non è necessario. Non essendo una malattia degenerativa, **il paziente si cura con le terapie impostate dal neurologo, viene ricoverato in ospedale se ha una ricaduta,** per la prima assunzione ad alte dosi di cortisone o se vi è realmente la necessità, non potendo curarsi presso la propria abitazione. Il paziente cammina, è autosufficiente, ed anche dopo una ricaduta con riacutizzazione della malattia, viene comunque compensato e può riprendere la propria vita. Da noi il medico c’è sempre stato, anche durante il periodo peggiore della pandemia. Abbiamo tutti il numero di telefono e, se abbiamo bisogno, possiamo chiamarlo. Chi aveva bisogno di terapie urgenti, è andato comunque in ospedale e le ha ricevute. Non è stata negata nessuna terapia a chi ne abbia avuto bisogno.” — **Redenta Cavallini**, Vicepresidente Associazione Italiana Miastenia e Malattie Immunodegenerative - Amici del Besta - ODV Milano – Responsabile Sezione di Bergamo

“Buona parte della terapia per la miastenia è costituita da farmaci che vanno assunti a casa per cui, nel paziente ben trattato, non ci sono altre terapie specifiche domiciliari. Ci sono le immunoglobuline endovena, che si fanno in day hospital in caso di peggioramento. La telemedicina

e la teleassistenza, nel nostro caso, funzionano con il telefono e con le mail, perché il paziente ha bisogno di parlare col suo neurologo per chiedere indicazioni che spesso possono essere fornite in questo modo, rimandando la visita a un momento successivo. Non ci sono in genere esami da fare in telemedicina. Nel periodo del Covid i contatti non in presenza hanno funzionato bene perché erano già stati avviati prima, visto che il Centro ha pazienti in tutta Italia. Il paziente va a visita periodica, ma spesso ha bisogno di contattare il medico via telefono o via email tra una visita e l'altra secondo la necessità.” — Cristina Vatteroni, Associazione Italiana MIAstenia Onlus

LA QUALITÀ DELLA VITA

L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) definisce la qualità della vita come la percezione individuale della propria collocazione nella vita, in riferimento al contesto culturale, al proprio sistema di valori, ai propri obiettivi, aspettative ed interessi²². Difficile dunque arrivare ad una valutazione oggettiva, per lo più auspicata (ed estremamente utile) per valutare l'esito di trattamenti medici o chirurgici attraverso delle scale (o score) scientificamente validate²³. **Dalla narrazione, però, un concetto emerge con forza: vivere con la MG non è facile e ognuno, con il proprio vissuto e le proprie peculiarità, vive la malattia in modo diverso.**

“Poco prima della pandemia, grazie ad una tesi di laurea, abbiamo fatto una ricerca sulla qualità della vita dei nostri pazienti e, facendo il confronto con quella realizzata precedentemente, è emersa una qualità della vita più scadente. Spesso manca l'accettazione della malattia da parte del paziente, che assiste a una limitazione delle proprie funzioni. Per esempio, mangiare fuori per un miastenico può rappresentare un problema a causa della sua difficoltà a masticare e a deglutire correttamente. Inoltre, il paziente avverte una alterazione della propria immagine corporea per la presenza della ptosi palpebrale, dello strabismo e della diplopia, oppure per l'aumento di peso,

²² <<https://www.who.int/tools/whoqol>>.

²³ <<https://www.epicentro.iss.it/passi/indicatori/approfondimentoGiorniSalute#1a>>.

la presenza del viso a luna piena e il gibbo da cortisone. Non si accetta, evita lo specchio e la bilancia. Alcuni pazienti mettono in atto meccanismi sia per superare la ptosi resistente, ricorrendo agli occhiali a stampella per sollevare la palpebra, sia per la visione sdoppiata utilizzando le lenti prismatiche. Col tempo, il paziente tende a limitare i propri spostamenti e le funzioni sociali e affettive.” — **Antonia Occhilupo**, Presidente AMG - Associazione Miastenia Gravis APS

“La tendenza generale è quella di raggiungere una buona qualità della vita. Esiste, certo, una percentuale di persone che non rispondono alle terapie, come rimane qualche sintomo anche quando una persona sta complessivamente bene. Ma l’esperienza dei nostri soci ci dice che i pazienti hanno una qualità della vita pressoché normale: insomma, per la stragrande maggioranza dei pazienti con cui sono in contatto... “se non te lo dicono, non te ne accorgi”. **Le cose si complicano quando, per esempio, i pazienti sono colpiti in maniera non rispondente ai farmaci a livello bulbare e di conseguenza non riescono ad articolare bene le parole. In quei casi, c’è anche qualcuno che si vergogna ad uscire: “non mi capiscono”, “mi chiedono cos’ho”, “non riesco a spiegarmi”, “e se mi agito?”.** Si tratta però di una minoranza. Poi con il passare del tempo una persona si “autosintonizza” su quello che può fare e alla fine la qualità della vita è buona.”—**Andrea Pagetta**, Vicepresidente Associazione Miastenia OdV

“Devo essere onesta, per quanto mi riguarda, posso fare tante cose. Forse non posso correre i 100 metri o compiere sforzi eccessivi, ma non ho problemi a vivere una vita abbastanza normale. Poi, certo, quando non stai bene, non riesci neppure a farti la doccia o ad asciugarti i capelli, cioè non riesci a compiere le azioni quotidiane: si tratta, però, di una fase, poi curandoti ti riprendi. Ripeto, poiché non è una patologia degenerativa ciò che viene distrutto si ricrea con le terapie adeguate. **Ci sono però persone che la vivono malissimo, alcuni utilizzano addirittura la sedia a rotelle, ma probabilmente hanno anche altre patologie.** Per me l’importante è essere coscienti di avere una malattia, ma anche non dimenticarsi che se è in buon compenso possiamo riprendere la nostra vita, magari modificandola ma comunque riprenderla.” — **Redenta Cavallini**, Vicepresidente Associazione Italiana Miastenia e Malattie Immunodegenerative - Amici del Besta - ODV Milano – Responsabile Sezione di Bergamo

“Come per la maggior parte dei pazienti del Percorso Miastenia, ho ritrovato anche io una buona qualità di vita normale. Le persone con miastenia si sposano, hanno figli, lavorano. Magari non puoi correre i 100 metri anche se comunque c'è qualcuno che fa anche quello e non sono pochi... Personalmente ho ripreso a fare sport e oggi posso andare in palestra o fare una partita di pallavolo. Quasi tutti i pazienti del Percorso Miastenia tornano a una vita normale. Forse non tutti riescono a correre, ma sicuramente quasi tutti riescono a prendere l'autobus. Anche per me nei primi anni non era così e non è stato facile: è stata davvero una conquista.” — **Cristina Vatteroni**, Associazione Italiana MIastenia Onlus

L'IMPORTANZA DEL REGISTRO PAZIENTI CON MIASTENIA GRAVIS

Il Registro Pazienti è uno strumento fondamentale perché può facilitare la ricerca scientifica, è fonte di dati demografici, clinici, biologici e immunologici e consente una rapida identificazione dei pazienti con caratteristiche specifiche, condizione tipica delle malattie rare. I registri hanno l'ulteriore vantaggio di incorporare dati diagnostici e terapeutici che possono consentire il confronto dei risultati di diversi approcci terapeutici e possono essere integrati con i dati auto-riferiti dal paziente.

Per quanto riguarda la miastenia gravis, in Italia ci sono alcuni Registri pazienti realizzati in ambito regionale ed implementati dal singolo Centro Clinico che ne possiede l'accesso. Questi Registri, quindi, non contengono la totalità dei pazienti presenti nel territorio italiano e non possono essere utilizzati per realizzare analisi utili a fornire una panoramica generale della patologia e degli sviluppi terapeutici e assistenziali.

“Non esiste un Registro nazionale dei pazienti, ma si spera che possa essere attivato, visto che dal 3 settembre 2017 le sindromi miasteniche congenite e disimmuni sono state inserite nell'elenco delle malattie rare e che per ogni Regione è previsto un Registro. Poi dal Registro regionale si passa al Registro nazionale fino a quello europeo, in un costante flusso informativo di monitoraggio epidemiologico.” — **Antonia Occhilupo**, Presidente AMG - Associazione Miastenia gravis Onlus

“C’è un registro regionale dei pazienti miastenici, a cui ha collaborato anche l’associazione di Milano, fornendo tutti i dati. Mentre c’è un registro nazionale sulle malattie rare dove sono inseriti i pazienti affetti da miastenia in Italia.” — **Redenta Cavallini**, Vicepresidente Associazione Italiana Miastenia e Malattie Immunodegenerative - Amici del Besta - ODV Milano – Responsabile Sezione di Bergamo

“Penso che per motivi scientifici un registro dei pazienti potrebbe essere assolutamente utile. Alcune Regioni, per esempio, ne hanno uno.” — **Cristina Vatteroni**, Associazione Italiana MIastenia Onlus

IL PDTA PER GARANTIRE LA PRESA IN CARICO DEL PAZIENTE

I Percorsi Diagnostico Terapeutici Assistenziali (PDTA) sono degli strumenti che permettono di esplicitare, sulla base delle evidenze scientifiche disponibili, il processo di diagnosi e presa in carico del paziente e della sua famiglia, che deve essere esteso a tutto il percorso di cura. In tutto questo percorso intervengono diverse figure specialistiche e pertanto è importante che il paziente abbia uno strumento che gli permetta di delineare tutto questo processo. **Per quanto riguarda la miastenia gravis, in ambito ospedaliero sono stati realizzati alcuni PDT (Percorsi Diagnostico Terapeutici) che non prevedono l’assistenza socio-sanitaria.**

“Ogni Regione dovrebbe dotarsi dei PDT - Percorsi diagnostico terapeutici, del PDTA - Percorsi diagnostico terapeutici ed assistenziali e dei PIC - Percorsi integrati di cura, cioè la presa in carico totale con interventi multiprofessionali e multidisciplinari rivolti in diversi ambiti, da quello fisico-psico-sociale alle eventuali disabilità. I Piani Terapeutici sono importanti per la valutazione della pratica clinica ed assistenziale e per assicurare i LEA distinguendo il PDTA ospedaliero, quello territoriale e quello sia ospedaliero che territoriale, che è il PIC, il Percorso integrato di Cura orientato alla continuità, all’integrazione e alla completezza della presa in carico. Basato sull’analisi dei bisogni è definito da criteri di priorità quali: impatto sulla salute del cittadino, della comunità e sulla rete familiare; presenza di linee-guida specifiche; variabilità delle prestazioni; definizione della patologia in esame e semplicità clinica e assistenziale. La Regione Puglia non

ha ancora elaborato il PDT per la miastenia gravis, mentre per altre patologie rare, ad esempio la CIDP o la Talassemia maior, il PDT è stato sviluppato dall'ARESS ma si è arenato in Giunta regionale per l'approvazione, a causa anche la pandemia.” — **Antonia Occhilupo**, Presidente AMG - Associazione Miastenia Gravis APS

“Il Percorso Miastenia proposto dal Centro di Pisa fornisce anche le indicazioni nutrizionistiche utili per la terapia con cortisone, ad esempio viene indicato come modificare la dieta, quali integratori prendere, quali analisi di controllo fare. Queste indicazioni vengono fornite direttamente dal neurologo, che ha anche molta esperienza specifica nella gestione del cortisone in relazione alla dieta.” — **Cristina Vatteroni**, Associazione Italiana MIastenia Onlus

*“Il Centro di riferimento di Bergamo, situato presso il Reparto di Neurologia dell'Ospedale di Bergamo ASST Papa Giovanni XXIII, è in grado di assicurare tutte le prestazioni per la diagnosi e la cura della miastenia. Se il neurologo ritiene che il paziente abbia bisogno di essere visitato da altri specialisti è lui stesso a richiedere la visita dalla psicologa, dalla nutrizionista o quello di cui necessita. Inoltre, la sede della nostra associazione si trova anch'essa presso il reparto di Neurologia dell'Ospedale per cui c'è una diretta collaborazione con i clinici. Il neurologo, ad esempio, dopo la diagnosi di miastenia consegna al paziente il libretto **“LA MIASTENIA, UNA GUIDA AMICA”** realizzato dall'**AIM di Milano, dove si possono trovare tutte le informazioni necessarie sulla malattia.**”* — **Redenta Cavallini**, Vicepresidente Associazione Italiana Miastenia e Malattie Immunodegenerative - Amici del Besta - ODV Milano – Responsabile Sezione di Bergamo.

IL MANAGEMENT DEL PAZIENTE CON MIASTENIA GRAVIS LA NECESSITÀ DI UNA PRESA IN CARICO GLOBALE

Questo capitolo si propone di far emergere i principali bisogni disattesi delle persone con miastenia gravis, visti dalla prospettiva di alcuni dei clinici di riferimento italiani sul tema²⁴, tra i quali diversi autori delle Raccomandazioni Italiane per la diagnosi e il trattamento della miastenia gravis²⁵. **La MG è una condizione cronica ad alta complessità; dalla diagnosi alla terapia, necessita quindi una presa in carico globale, multidisciplinare e di una notevole expertise.** Partendo da questo assunto fondamentale, sintetizziamo le principali aree grigie in riferimento alla presa in carico.

LA DIAGNOSI DI UNA MALATTIA CHE SI CONOSCE POCO

La miastenia gravis è una patologia scarsamente nota ai medici di medicina generale, primo presidio di salute per i cittadini. Solo sospettando questa patologia si può arrivare alla diagnosi in tempi brevi. Se non la si sospetta non è raro che ai pazienti venga erroneamente diagnosticata una forma depressiva. Prima di arrivare da un neurologo esperto, l'unico specialista in grado di porre la diagnosi di MG, possono passare mesi. Nel frattempo accade anche che ai pazienti vengano

²⁴ Guastafierro et al, *Neuroepidemiology* 2020;54:304–312.

²⁵ Evoli et al, *Neurological Sciences* (2019) 40:1111–1124.

prescritti farmaci inadeguati, che in alcuni casi possono anche peggiorare la sintomatologia miastenica. La necessità di expertise e multidisciplinarietà dunque inizia proprio dalla diagnosi.

*“La miastenia non è una patologia così facile da diagnosticare, specie nel caso di quadri generalizzati privi di sintomatologia oculare, caratterizzati da un andamento fluttuante. I pazienti classicamente si rivolgono al medico di base, che tende ad escludere le patologie più comuni e invia il paziente dallo psicologo. Poi dall’oculista per ptosi e diplopia, poi dall’otorino per la disfagia. Poi si arriva al neurologo, generico, che non sempre sospetta la miastenia. Se volessimo stimare **un ritardo medio diagnostico potremmo dire che si aggira intorno ad un anno**, ma si tratta di una media: molti pazienti arrivano alla diagnosi dopo diversi anni, spesso nel frattempo hanno assunto farmaci che peggiorano la situazione. Non è raro che ai pazienti venga diagnosticata la depressione, questo dipende in parte dall’andamento fluttuante della sintomatologia miastenica e in parte dalla **scarsa conoscenza dei medici di medicina generale** che non sospettano la miastenia perché non la conoscono. Se i medici di base fossero formati sul tema i pazienti si risparmierebbero un calvario, e ovviamente ne gioverebbe anche il SSN.”* — **Dr. Renato Mantegazza**, Direttore U.O.C. Neurologia 4- Neuroimmunologia e Malattie Neuromuscolari della Fondazione IRCCS Istituto Neurologico Carlo Besta di Milano

“Per quella che è la mia esperienza posso dire che il ritardo diagnostico si è sensibilmente ridotto rispetto a 20 anni fa. La sintomatologia oculare è talmente evocativa da favorire la diagnosi: gli oculisti oggi sono estremamente preparati su questo tema e sono spesso proprio gli oculisti a richiedere la visita neurologica. Il ritardo diagnostico certamente permane, soprattutto nel caso di sintomatologia fluttuante e sfumata.” — **Prof.ssa Amelia Evoli**, Responsabile Dip. Scienze dell’invecchiamento, neurologiche, ortopediche e della testa-collo Unità Operativa Complessa Neurologia Policlinico Gemelli di Roma

“Quello che fa molto male al paziente in questi casi di ritardo non è tanto l’effetto medico del ritardo, ma il sentirsi etichettato come “persona che somatizza”, o ancora “depresso”. Poi scopre di avere una malattia organica.” — **Dr. Francesco Habetswallner**, Direttore U.O.C. Neurofisiopatologia dell’Azienda Ospedaliera di Rilievo Nazionale Cardarelli di Napoli

LA PRESA IN CARICO DELLA MIASTENIA GRAVIS: IMPOSSIBILE SENZA MULTIDISCIPLINARIETÀ, A CAUSA DELLE NUMEROSE COMORBILITÀ

Come abbiamo già visto nel capitolo iniziale la miastenia gravis è una patologia ad alta complessità, caratterizzata da una serie di comorbilità, spesso strettamente connesse alle stesse terapie necessarie a tenere sotto controllo le manifestazioni neurologiche. In molti casi per la gestione della miastenia gravis si ricorre ai cortisonici, farmaci gravati da notevoli effetti collaterali, che possono comportare problemi osteo-articolari, determinare un aumento della glicemia e della pressione, causare irritabilità ed insonnia, provocare la comparsa di peli in eccesso e aumentare la probabilità di insorgenza della cataratta.

“Un centro di riferimento per i pazienti miastenici deve garantire una presa in carico globale. È dunque evidente che l'equipe multidisciplinare deve comprendere, oltre al neurologo specializzato, anche reumatologo, oculista, cardiologo, chirurgo e oncologo. Dovrebbe essere garantita ai pazienti anche una presa in carico di tipo riabilitativo. Inoltre il supporto psicologico può risultare molto utile.” — **Dr. Renato Mantegazza**, Direttore U.O.C. Neurologia 4- Neuroimmunologia e Malattie Neuromuscolari della Fondazione IRCCS Istituto Neurologico Carlo Besta di Milano

“Dato che la miastenia è una malattia con numerose comorbilità, è fondamentale un buon lavoro di equipe ed un centro di riferimento per i pazienti miastenici deve necessariamente garantire la presa in carico generale del malato. All'interno del Policlinico Universitario di Messina riusciamo fortunatamente a garantire tutto ciò ai nostri pazienti. Esiste infatti una proficua collaborazione con internisti, oculisti e psicologi, all'interno della struttura ospedaliera. E anche se questi specialisti non fanno strettamente parte del Centro sulla miastenia sono comunque in grado di seguire in maniera solerte e attenta i pazienti a cui vengono regolarmente demandati.” — **Prof. Carmelo Rodolico**, Responsabile Centro di Riferimento Regionale per la Ricerca Diagnosi e Cura della Miastenia di Messina

“La terapia che viene messa in atto per i pazienti miastenici è quella approvata dalle Linee Guida Italiane per questa patologia (le ultime sono del 2019). Il trattamento della malattia include diverse tipologie di medicinali: farmaci sintomatici, terapia steroidea ed immunosoppressiva, terapie

immunomodulatrici, timestomia e farmaci biologici. La terapia sintomatica costituisce il punto di partenza nella cura della miastenia grave e si basa sull'uso degli anticolinesterasici, in particolare la piridostigmina bromuro che è, in assoluto, il farmaco più utilizzato. Nel caso in cui questo non risulti sufficiente per una buona gestione della patologia e dei sintomi ad essa associati si associa un cortisonico, in particolare il prednisone. **I cortisonici sono però farmaci gravati da notevoli effetti collaterali, che possono comportare cioè problemi osteo-articolari, determinare un aumento della glicemia e della pressione, causare irritabilità ed insonnia, provocare la comparsa di peli in eccesso (irsutismo) e aumentare la probabilità di insorgenza della cataratta. Si tratta dunque di situazioni che impattano in maniera significativa sulla qualità di vita dei pazienti.** Anche per questo si cerca di scalare il quantitativo quotidiano di cortisone (o se necessario o possibile eliminarlo del tutto) e di utilizzare l'azatioprina che è un immunosoppressore, generalmente ben tollerato. I pazienti che non tollerano queste terapie sono circa il 10%. A questi pazienti viene proposto un altro immunosoppressore che è il micofenolato, attualmente considerato di seconda scelta in caso di intolleranza ad azatioprina.” — **Dr. Francesco Habetswallner**, Direttore U.O.C. Neurofisiopatologia AORN Cardarelli di Napoli

“La miastenia è una malattia complessa e con diverse comorbidità, l'approccio multidisciplinare è fondamentale per garantire ai pazienti una presa in carico adeguata. Per questo a Padova collaboriamo strettamente con un internista esperto nel metabolismo dell'osso (l'osteopenia/osteoporosi è un effetto collaterale noto dei glucocorticoidi), un diabetologo per il controllo della glicemia che anche risente della terapia steroidea. Il nutrizionista è un'altra figura rilevante per il controllo dell'eccesso ponderale che può verificarsi nel corso della terapia. All'interno dell'equipe è poi presente lo pneumologo per la gestione di eventuali crisi respiratorie e l'oncologo per il follow-up dei pazienti con timoma o per eventuali altre comorbidità. Anche il rapporto con l'oculista è rilevante per intervenire in caso di cataratta o per il controllo della pressione endoculare nei pazienti sottoposti a terapia steroidea cronica. All'interno del centro non disponiamo, invece, di uno psicologo ma, laddove se ne ravveda la possibilità, abbiamo comunque la possibilità di indirizzare il paziente a una struttura presente sul territorio.” — **Prof.ssa Elena Pegoraro**, Responsabile Centro ERN Malattie Neuromuscolari, Azienda Ospedale Università di Padova

Nonostante sia palese la necessità di una équipe multidisciplinare, non sempre però tutte le figure professionali necessarie sono effettivamente dedicate unicamente alla gestione dei pazienti miastenici. Questo dipende da vari fattori organizzativi, economici e logistici. Di fatto stiamo parlando di una malattia rara.

“L’equipe multidisciplinare deve comprendere, oltre al neurologo specializzato, anche un reumatologo, un cardiologo, un oncologo, un chirurgo toracico, un oculista. Il nutrizionista e lo psicologo sarebbero due figure importanti ma spesso, come avviene anche al Cardarelli, si tratta di specialisti volontari che non possono quindi garantire una continua e costante presenza che sarebbe invece del tutto auspicabile. Dovrebbe essere inoltre garantita ai pazienti anche una presa in carico di tipo riabilitativo attraverso la presenza di un fisioterapista e la consulenza di un fisiatra.” — **Dr. Francesco Habetswallner**, Direttore U.O.C. Neurofisiopatologia dell’Azienda Ospedaliera di Rilievo Nazionale Cardarelli di Napoli

In alcune situazioni però non è solo la multidisciplinarietà ad essere messa in discussione. Parliamo, come in molti casi accade, di risorse limitate che a volte sono compensate dalla possibilità di “fare rete”, ma in altri comportano dei disagi per i pazienti.

“In un contesto meglio organizzato e più ricco di risorse umane, rispetto a quello in cui mi trovo a operare, senz’altro si potrebbe costituire un team multidisciplinare che coadiuvi il neurologo nella presa in carico delle persone affette da miastenia, spesso in associazione ad altre patologie (pneumologo, otorinolaringoiatra, endocrinologo, nutrizionista, chirurgo toracico, fisiatra e fisioterapista, psicologo sono tutte figure potenzialmente “preziose” a tal fine). Presso il Policlinico di Bari, purtroppo, almeno al momento, sono l’unica neurologa dedicata a svariate patologie neuromuscolari rare (oltre che l’unica elettromiografista che si occupa degli esami a favore di tutti i pazienti “interni” dell’ospedale, a cui va aggiunto un piccolo numero di utenti esterni ambulatoriali). Da diversi anni il dosaggio sierico degli anticorpi anti recettore colinergico, importante step nell’approccio diagnostico, non viene più eseguito dal nostro laboratorio interno, in cui si adoperava la metodica radioimmunologica, discretamente sensibile. In seguito ad una centralizzazione laboratoristica siamo passati al meno affidabile metodo immunoenzimatico.

*Nel caso di necessità di approfondimento i campioni possono essere inviati in altre città, ma unicamente con il tramite dei reparti di degenza. Ciò nella pratica si traduce nella necessità dei pazienti di doversi organizzare in autonomia per l'espletamento di prestazioni sanitarie al di fuori di quelle erogabili dal nostro ambulatorio. Ambulatorio che, peraltro, rappresenta il Centro di riferimento regionale pugliese per la presa in carico degli ammalati miastenici e talora accoglie, oltre che soggetti provenienti dall'area barese, anche da altre province e, sporadicamente, da regioni limitrofe, quali Basilicata e Calabria. Fortunatamente possiamo godere della fondamentale collaborazione degli altri presidi di rete distribuiti su tutto il territorio pugliese (San Giovanni Rotondo, Andria, Acquaviva delle Fonti, Brindisi, Lecce) e di una collega molto esperta che opera presso un altro grande nosocomio barese (Ospedale "Di Venere"), che è ancora in attesa del riconoscimento "burocratico" ufficiale di presidio di rete per la miastenia, ma, sul piano operativo, ne possiede tutti i requisiti." — **Dr.ssa Francesca Lapenna**, Dirigente Medico Unità Operativa di Neurofisiopatologia Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico di Bari*

L'ADERENZA TERAPEUTICA

L'aderenza terapeutica non rappresenta tendenzialmente un problema in senso stretto, per la maggior parte dei pazienti. Tuttavia ci sono dei pazienti che faticano a seguire correttamente la terapia a causa degli effetti collaterali dei farmaci.

*"Generalmente i pazienti seguono le cure con attenzione e regolarità, in particolare i pazienti sintomatici. Sono una piccolissima percentuale coloro che temono gli effetti collaterali delle cure e, in particolare degli steroidi, e hanno quindi qualche resistenza nel portare a termine la terapia. Sono appunto coloro che, stando fondamentalmente bene, non ravvedono nelle cure particolari benefici e opportunità." — **Prof.ssa Elena Pegoraro**, Responsabile Centro ERN Malattie Neuromuscolari, Azienda Ospedale Università di Padova*

"Generalmente i pazienti seguono le cure con regolarità, grazie anche all'organizzazione del nostro centro. Al Cardarelli si fa, infatti, riferimento al CUP (Centro Unico Prenotazioni) solo per

*la prima visita. Gli appuntamenti successivi vengono indicati direttamente dai clinici con una cadenza variabile in base al singolo caso (da sei mesi a quindici giorni di distanza tra un controllo e il successivo). Quindi i pazienti vengono attentamente monitorati. In questo modo si garantisce l'aderenza terapeutica, al di là di rari e specifici profili di personalità poco avvezzi a seguire le indicazioni cliniche. Esiste per i pazienti anche un contatto continuo e diretto con i clinici, telefonico e attraverso l'utilizzo di una mail dedicata. E' questo un altro strumento per incentivare l'aderenza terapeutica.” — **Dr. Francesco Habetswallner**, Direttore U.O.C. Neurofisiopatologia dell'Azienda Ospedaliera di Rilievo Nazionale Cardarelli di Napoli*

*“Generalmente i pazienti seguono le cure con attenzione e regolarità. Solo una piccola percentuale di giovani donne mostra una certa resistenza all'utilizzo del cortisone perché gravato dai noti effetti collaterali. Nel complesso comunque l'aderenza è più che soddisfacente.” — **Prof. Carmelo Rodolico**, Responsabile Centro di Riferimento Regionale per la Ricerca Diagnosi e Cura della Miastenia di Messina*

*“Generalmente i miastenici afferenti al nostro ambulatorio seguono in maniera piuttosto scrupolosa le terapie prescritte, sebbene possa succedere, talora, che tendano a ridurre troppo rapidamente o troppo nettamente la posologia steroidea in atto, il che può comportare qualche difficoltà di ripristino del controllo della malattia in caso di ricaduta clinica.” — **Dr.ssa Francesca Lapenna**, Dirigente Medico Unità Operativa di Neurofisiopatologia Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico di Bari*

I PAZIENTI CHE NON RISPONDONO ADEGUATAMENTE AL TRATTAMENTO TERAPEUTICO DI PRIMA LINEA

Non tutti i pazienti con miastenia gravis rispondono adeguatamente alle terapie. Parliamo di una quota di non responder definitiva tra il 15 e il 25%²⁶. Per questi pazienti l'aspettativa nei confronti

²⁶ Mantegazza, Antozzi, Neurol Disord. 2018 Jan 18;11:1756285617749134.

dei nuovi farmaci biologici è molto alta. Si tratta di cure ancora scarsamente disponibili, per diversi motivi, nella pratica clinica. Nei confronti di queste opzioni terapeutiche c'è molta attesa sia da parte dei clinici che dei pazienti, entrambi consapevoli delle possibili criticità legate alla disponibilità degli stessi e alle risorse per esse necessarie.

*“I farmaci steroidei, cortisonici e immunosoppressori possono essere gravati da un importante presenza di effetti collaterali, che possono influire in maniera molto importante sulla QoL del paziente e sui loro stili di vita. Prendiamo ad esempio il cortisone: è un farmaco che evidentemente funziona, ma comporta una serie di effetti collaterali metabolici, cardiovascolari, osteo-articolari, gastrointestinali, a carico del sistema nervoso centrale, oculari, cutanei. Tra questi annoveriamo aumento della glicemia e conseguente fame incontrollata, **aumento della pressione, osteoporosi, comparsa di peli, squilibri elettrolitici, insonnia, aumentata probabilità di insorgenza della cataratta.** Si tratta di eventi che pesano molto sulle vite dei pazienti, che accettano una terapia così condizionante solo per paura degli effetti della patologia. **Spesso però nei pazienti sono stati riscontrati problemi di aderenza terapeutica. In molti altri casi i pazienti non si sottopongono a monitoraggio costante.** I pazienti che seguono correttamente la terapia generalmente stanno bene, possono avere una vita moderatamente attiva: possono guidare, andare al lavoro, gestire la quotidianità. L'obiettivo realistico è quello di stare bene prendendo le medicine: remissioni farmacologiche. La miastenia è una delle poche malattie neurologiche che può vantare anche la possibilità della guarigione. **Ci sono però anche pazienti non responder,** coloro che non beneficiano del trattamento terapeutico oggi disponibile. Sono circa il 15-25%²⁷. Per tutti i pazienti, ma in particolare per questi ultimi c'è un'altissima aspettativa legata ai nuovi farmaci, i cosiddetti farmaci biologici. I nuovi farmaci hanno una valenza di specificità estrema rispetto alle vecchie terapie, che non sono comunque ancora abbandonate. In questi 5 anni si sono affermati due tipologie di trattamento: inibitori della frazione 5 del complemento e gli inibitori del turnover delle immunoglobuline. Molecole che agiscono sulla cascata dei segnali infiammatori, sugli anticorpi specifici che scatenano*

²⁷ Ibidem.

la patologia. Il primo inibitore del complemento è stato approvato in Europa nel dicembre 2017 ma, ad oggi, non è ancora utilizzabile nella pratica clinica. I nuovi farmaci possono sovvertire completamente la sequenza del trattamento e, un domani, potrebbero permettere un trattamento libero da quegli effetti collaterali gravi così impattanti sulle vite dei pazienti. Quando avremo effettivamente a disposizione nella pratica clinica il nuovo armamentario farmaceutico potremo parlare di medicina di precisione, che in alcuni casi è effettivamente medicina personalizzata, perché andiamo ad agire esattamente sulla tipologia di anticorpi che scatenano la reazione immunitaria. Consapevoli del fatto che la sostenibilità dell'innovazione terapeutica è uno dei grandi quesiti che si stanno ponendo e si porranno.” — **Dr. Renato Mantegazza**, Direttore U.O.C. Neurologia 4- Neuroimmunologia e Malattie Neuromuscolari della Fondazione IRCCS Istituto Neurologico Carlo Besta di Milano

“Ai pazienti che non rispondono a tutte le terapie (10-20%), cioè quelli che non hanno un miglioramento dei sintomi oppure manifestano gravi effetti collaterali che impattano sulla qualità di vita, vengono proposti cicli di Immunoglobuline ad alte dosi con cadenza variabile in relazione alle situazioni individuali (tendenzialmente da una quindicina giorni a una ogni due mesi). È possibile ricorrere in questi casi anche ai farmaci biologici o in associazione con le immunoglobuline o come unica terapia. Le terapie con farmaci biologici sono quelle ad anticorpi monoclonali. Attualmente 40 pazienti stanno facendo uso presso il nostro centro del rituximab, che è mirato all'antigene CD20 presente sulla superficie delle cellule B. Si tratta di un farmaco off label (“fuori indicazione”) per la miastenia gravis, ma già approvato dalla FDA (e dall'EMA e dall'AIFA) per il trattamento del linfoma non-Hodgkin, della leucemia linfocitica cronica, dell'artrite reumatoide e di diverse altre condizioni patologiche. Ma già un altro farmaco biologico è stato approvato per la Miastenia Grave nel 2017. La Food and Drug Administration (FDA) ha infatti approvato eculizumab per il trattamento della MG. In futuro inoltre potrebbero rendersi disponibili ulteriori opzioni terapeutiche.” — **Dr. Francesco Habetswallner**, Direttore U.O.C. Neurofisiopatologia dell'Azienda Ospedaliera di Rilievo Nazionale Cardarelli di Napoli

“Circa il 5% dei pazienti seguiti presso il nostro Centro è definito non-responder: pazienti cioè che non hanno un miglioramento dei sintomi oppure manifestano gravi effetti collaterali che

*impattano sulla qualità di vita alle terapie standard. A questi pazienti vengono proposti cicli di immunoglobuline ad alte dosi o plasmaferesi con cadenza variabile in relazione alle situazioni individuali. È possibile ricorrere in questi casi anche ai farmaci biologici o in associazione con le immunoglobuline/plasmaferesi o come unica terapia. Le terapie con farmaci biologici sono quelle ad anticorpi monoclonali: attualmente parliamo principalmente di rituximab ed eculizumab. Si tratta di opzioni importanti, che pur impongono attualmente, a causa dell'assenza di un percorso di accesso uniforme, percorsi estremamente complessi (anche burocraticamente) per il medico prescrittore. Sarebbe dunque necessaria una uniformità di accesso a livello nazionale, che permetterebbe un vantaggio notevole sia per i pazienti che per i clinici.” — **Prof.ssa Elena Pegoraro**, Responsabile Centro ERN Malattie Neuromuscolari, Azienda Ospedale Università di Padova*

*“A livello globale, un “unmet need” rilevante riguarda certamente la disponibilità di farmaci sufficientemente sicuri e maneggevoli, che siano in grado di incidere precocemente sull'evoluzione di malattia a lungo termine (e quindi sul sistema immunitario dei pazienti), anche in fase relativamente precoce (quindi “prima” delle traversie che spesso portano alla definizione di “forma refrattaria” di malattia), ma senza l'esposizione a rischi elevati.” — **Dr.ssa Francesca Lapenna**, Dirigente Medico Unità Operativa di Neurofisiopatologia Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico di Bari*

“Il fatto che esistano delle opzioni terapeutiche innovative è evidentemente un grande passo. Ma è ora necessario capire come queste opzioni terapeutiche funzionano nel mondo reale, al di fuori degli studi clinici. Per questo motivo è fondamentale che l'informazione nei confronti dei pazienti sia il più possibile corretta e si faccia sempre riferimento ai dati disponibili. Si tratta peraltro di opzioni associate ad un problema di sostenibilità, ma anche purtroppo di disponibilità: alcuni farmaci non sono ancora stati approvati né a livello di EMA²⁸, né di FDA²⁹. Per l'uso off label di farmaci già disponibili il percorso burocratico, a carico del medico prescrittore, è piuttosto lungo e richiede un notevole impegno da parte

²⁸ Agenzia Europea dei Farmaci.

²⁹ Food and Drug Administration, l'agenzia statunitense del farmaco.

dei centri di riferimento. Cerchiamo di offrire ai pazienti le migliori opzioni disponibili ma certamente dei percorsi di uniformità migliorerebbero la situazione.” — Prof.ssa Amelia Evoli, Responsabile Dip. Scienze dell’invecchiamento, neurologiche, ortopediche e della testa-collo Unità Operativa Complessa Neurologia Policlinico Gemelli di Roma

PRESA IN CARICO COSTANTE – TELEMEDICINA E TELEASSISTENZA POTREBBERO AIUTARE, MA NON SOSTITUIRE LA VALUTAZIONE DEL PAZIENTE IN PRESENZA

I pazienti con MG devono essere monitorati in maniera continuativa, almeno una volta ogni 6 mesi devono fare riferimento al proprio clinico. La terapia può necessitare una rimodulazione, anche frequente. Non sempre è possibile per i pazienti (basti pensare alla prima fase di emergenza sanitaria legata al Covid-19) recarsi frequentemente presso il centro di riferimento. La telemedicina e la teleassistenza potrebbero quindi rappresentare uno strumento molto utile, fermo restando che la valutazione in presenza è ritenuta importante. Inoltre, non sempre la tecnologia garantisce una corretta comunicazione ed è imprescindibile ricordare che, come sancisce anche la Legge 219/17, il tempo di comunicazione tra medico e paziente è a tutti gli effetti “tempo di cura”.

“Soprattutto durante la fase più acuta della pandemia abbiamo utilizzato, con successo, la telemedicina. È stato uno strumento molto utile per mantenere un legame coi pazienti e una buona modalità per non perdere mai i contatti. Spesso i pazienti ci hanno addirittura inviato video per aiutarci a gestire la malattia e per condividere il proprio stato di salute.” — Prof. Carmelo Rodolico, Responsabile Centro di Riferimento Regionale per la Ricerca Diagnosi e Cura della Miastenia di Messina

“Durante le fasi più acute della pandemia da SARS-CoV2 abbiamo utilizzato la telemedicina che è risultata soddisfacente nel paziente stabilizzato, ma non del tutto positiva nel paziente con aggravamento dei sintomi o nel paziente anziano. Per noi clinici e per i pazienti è infatti fondamentale e prioritaria una valutazione dello stato di salute in presenza secondo le necessità cliniche del singolo paziente. Questo vale per la miastenia e, più in generale, per le malattie

croniche. La gestione delle telefonate, numerosissime, non è stata sempre semplice e non sempre pienamente soddisfacente.” — **Prof.ssa Elena Pegoraro**, Responsabile Centro ERN Malattie Neuromuscolari, Azienda Ospedale Università di Padova

“La telemedicina avrebbe una discreta utilità, se esistesse nei fatti e non solo sulla carta; ancor di più ne avrebbe avuta durante il primo “lockdown” del 2020. Allora però gli unici strumenti che avevamo a disposizione erano il telefono e l’e-mail. Detto ciò, le visite in presenza restano imprescindibili e non si sono mai fermate per i casi più gravi e urgenti. Avere un contatto diretto con il paziente è un aspetto insostituibile della cura. La telemedicina e la teleassistenza andrebbero comunque sicuramente incentivate come supporto.” — **Dr.ssa Francesca Lapenna**, Dirigente Medico Unità Operativa di Neurofisiopatologia Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico di Bari

“La telemedicina costituisce uno strumento importante per il monitoraggio dei pazienti con MG, così come avviene per altre patologie croniche. Lo è in generale e soprattutto in epoca Covid. Ciò detto, anche durante la pandemia, abbiamo incentivato il rapporto personale perché fondamentale per gestire al meglio la malattia, i dubbi dei pazienti e il rapporto che si basa non solo sulle terapie ma anche sulla comunicazione. Un altro elemento fondamentale per rispondere alle esigenze dei pazienti è il modello HUB & SPOKE, sul quale vogliamo investire. L’idea è quella di avere sempre a disposizione dei pazienti un centro di riferimento regionale (in grado di gestire la diagnosi, le crisi, la chirurgia e le situazioni di grande complessità) ma collegato a degli spoke periferici che siano in grado di farsi carico del paziente senza costringerlo a viaggiare, tipicamente verso la grande città in cui risiede il centro di riferimento. E ancora una volta la telemedicina può essere incredibilmente di aiuto nel rapporto tra i clinici del centro hub e del presidio spoke. Potrebbe essere usata, inoltre, anche per creare un rapporto con i medici di medicina generale, altri attori fondamentali nella gestione della persona con miastenia gravis.” — **Dr. Francesco Habetswallner**, Direttore U.O.C. Neurofisiopatologia dell’Azienda Ospedaliera di Rilievo Nazionale Cardarelli di Napoli

LA NECESSARIA ALLEANZA CON I MEDICI DI MEDICINA GENERALE

Il ruolo del medico di medicina generale nella gestione della cronicità è essenziale. Ancora più che nel porre il sospetto diagnostico, la collaborazione del medico di base è necessaria nella gestione della quotidianità dei pazienti. Per questo è fondamentale che i medici di medicina generale conoscano la miastenia gravis.

“I pazienti con miastenia hanno necessità di un rapporto continuo con il medico: prescrizioni farmacologiche, controlli, gestione delle comorbidità. Per questo motivo sarebbe estremamente utile fare informazione attraverso gli ordini dei medici. Parliamo di una malattia rara neurologica ancora poco nota, pur non aspettandoci risultati eccezionali la formazione è sicuramente un obiettivo perseguibile.” — **Dr. Renato Mantegazza**, Direttore U.O.C. Neurologia 4- Neuroimmunologia e Malattie Neuromuscolari della Fondazione IRCCS Istituto Neurologico Carlo Besta di Milano

“Nella malattia cronica la collaborazione tra il medico specialista e il medico di medicina generale è un tassello indispensabile perché ci sono delle esigenze che possono essere mediate in maniera ottimale dal medico di medicina generale ed è in grado di garantire la presa in carico del paziente. Purtroppo, però, la situazione è estremamente varia: ho incontrato medici estremamente collaborativi e medici assolutamente oppositivi, che rimandano il paziente allo specialista anche solo per le impegnative per gli esami ematochimici di routine. Consideriamo che il problema della prescrizione dei farmaci è estremamente attuale: il paziente miastenico deve assumere terapie quotidiane, ma le confezioni contengono un numero limitato di pillole, che non coprono il fabbisogno minimo per un lasso di tempo ragionevole. Quindi il paziente si deve rivolgere al medico di base continuamente.” — **Prof.ssa Elena Pegoraro**, Responsabile Centro ERN Malattie Neuromuscolari, Azienda Ospedale Università di Padova

“Impegnarsi per diffondere la conoscenza della malattia è utile a tutti i livelli. Non necessariamente la formazione del medico di medicina generale può avvantaggiare sulla diagnosi ma, sicuramente, è utilissima per permettere una gestione degli effetti collaterali della

terapia steroidea, della gestione della cronicità in generale e anche nelle pratiche burocratiche come quelle delle certificazioni dell'invalidità civile.” — Dr. Francesco Habetswallner, Direttore U.O.C. Neurofisiopatologia AORN Cardarelli di Napoli

LA QUALITÀ DI VITA

I pazienti che seguono correttamente la terapia possono avere una vita moderatamente attiva: possono guidare, andare al lavoro, gestire la quotidianità in maniera dignitosa. Molti pazienti con la giusta terapia tornano a stare bene. Molti, ma non tutti. C'è infatti anche chi ha perso il lavoro, chi non è più in grado di guidare o di essere effettivamente autonomo nella vita quotidiana. La qualità della vita, intesa come il livello di benessere in relazione al contesto socioculturale e ambientale in cui la persona vive, è però un aspetto di non facile oggettivazione. Come – secondo i clinici – vivono effettivamente le persone con la miastenia gravis?

“È impossibile dare una risposta univoca ad un quesito del genere, perché essere un soggetto affetto da miastenia corrisponde a molte realtà differenti, che dipendono in primis dalla specifica personalità del paziente e naturalmente dalla sua storia di malattia, quindi dal tempo che è stato impiegato prima di arrivare alla diagnosi, dall'essere un paziente più o meno sensibile ai trattamenti farmacologici disponibili, dalla severità dei disturbi percepiti, dalle comorbilità e dalle ripercussioni psichiche a lungo termine derivanti dall'aver come “compagna di viaggio” una patologia autoimmune e quindi di per sé anarchica e imprevedibile.” — Dr.ssa Francesca Lapenna, Dirigente Medico Unità Operativa di Neurofisiopatologia Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico di Bari

“La qualità di vita dei pazienti miastenici è estremamente varia, in relazione alla severità della malattia, agli effetti collaterali dei farmaci, spesso legati ai dosaggi. Dalla mia esperienza comunque, tendenzialmente, i pazienti sviluppano un grado notevole di adattamento a questa patologia e imparano a convivere e la qualità di vita, nel complesso, è mediamente buona.” — Prof. Carmelo Rodolico, Responsabile Centro di Riferimento Regionale per la Ricerca Diagnosi e Cura della Miastenia di Messina

“La miastenia viene vissuta in modo molto diverso da paziente a paziente, generalmente il momento più delicato è quello della diagnosi. Una reazione catastrofica di incredulità e preoccupazione è frequente in fase iniziale ma, dalla mia esperienza, la massima parte dei pazienti sviluppano un grado notevole di adattamento a questa patologia e imparano a convivere con spirito positivo. È compito nostro cercare di garantire a ciascun paziente la miglior qualità di vita possibile.” — **Prof.ssa Elena Pegoraro**, Responsabile Centro ERN Malattie Neuromuscolari, Azienda Ospedale Università di Padova

“Esiste anche una app pensata proprio per la valutazione della qualità della vita³⁰. Personalmente credo che questo approccio sia molto utile per capire meglio le ricadute della malattia nella vita reale dei pazienti e per ottenere dati epidemiologici rilevanti, tuttavia non può essere considerato una alternativa alla interazione diretta, in presenza o in telemedicina, fra medico e paziente: il dialogo rimane uno strumento insostituibile di supporto terapeutico perché oggi siamo sovraccarichi di messaggi multimediali e la comunicazione diretta resta sempre al centro della cura.” — **Dr. Francesco Habetswallner**, Direttore U.O.C. Neurofisiopatologia dell'Azienda Ospedaliera di Rilievo Nazionale Cardarelli di Napoli

LA VALUTAZIONE DELLA QUALITÀ DELLA VITA NELLA PRATICA CLINICA

La valutazione quantitativa della qualità della vita (QoL), utilizzando scale e punteggi scientificamente validati, è una pratica comune all'interno dei protocolli di sperimentazione clinica. Nel contesto dei trials clinici l'approccio valutativo e quantitativo è fondamentale e la valutazione della QoL è uno dei parametri con cui la sperimentazione stessa è costruita. **Quanto si indaga invece la qualità della vita nella pratica clinica? Durante le visite ambulatoriali di follow up, che siano pianificate o rese necessarie da un'urgenza espressa dal paziente? Quanto è importante**

³⁰ <<https://myrealworld.com/it/it/miastenia-gravis/>>.

questo aspetto? Il tema è stato affrontato durante un *live Board* dell'Alleanza Miastenia Gravis, dal quale è emerso come gli strumenti di valutazione della QoL possono rappresentare tanto un limite quanto una preziosa opportunità. Se considerati esclusivamente come strumenti per generare informazioni quantitative possono limitare fortemente il dialogo tra medico e paziente e sminuire l'importanza della **narrazione, aspetto fondante della relazione di cura**. D'altro canto possono però rappresentare una guida che può orientare il clinico nella conduzione di un colloquio. Possono inoltre, se correttamente formulati, diventare **strumenti utili ai pazienti per un percorso di autovalutazione e autoconsapevolezza, indispensabile per un percorso educativo proprio di una patologia cronica, con la quale si deve convivere per tutta la vita**.

*“Nella sperimentazione clinica è indispensabile uno strumento che ci permetta una valutazione quantitativa o semi-quantitativa della qualità della vita dei pazienti. Lo facciamo attraverso delle scale, dei questionari standardizzati che permettono di tradurre le risposte dei pazienti in un punteggio, che può essere rivalutato nel corso del tempo. In particolare utilizziamo la scala MG-QoL-15³¹ per la valutazione generale. Nella pratica clinica questo strumento non viene utilizzato in maniera sistematica, a favore di colloqui meno strutturati e personalizzati in base alla persona, al paziente, che abbiamo di fronte a noi. **La scala può rappresentare un riferimento importante, una sorta di guida che possa orientare il clinico nel dialogo. Fondamentale però è un approccio flessibile: capire con chi stiamo parlando, quale livello di problematicità ci troviamo ad affrontare, quanto tempo c'è bisogno di dedicare a quella singola persona. Solo un colloquio personalizzato può tener conto delle differenze ambientali, culturali e relazionali che caratterizzano i pazienti, come tutti noi.**” — Dr. Francesco Habetswallner, Direttore U.O.C. Neurofisiopatologia dell'Azienda Ospedaliera di Rilievo Nazionale Cardarelli di Napoli*

“La valutazione della QoL nella pratica clinica ci impone di utilizzare degli score validati, come la MG-QoL-15 ma anche come l'SF36³², che si concentra maggiormente sulla vita lavorativa del paziente. Applicare routinariamente le scale in ambito ambulatoriale può diventare davvero

³¹ <<https://myasthenia.org/Portals/0/MGQOL15r.pdf>>.

³² Short Form Health Survey <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9817120/>>.

*complicato, gli ambulatori sono spesso affollati e il tempo scarseggia. **Ascoltare il paziente è nostro compito, ma nella pratica spesso questo aspetto può essere trascurato.** Per questo motivo è bene tenere a mente l'esistenza di questi **strumenti, che possono rappresentare una guida** che necessariamente deve essere accompagnata dall'esperienza del clinico e, soprattutto dal tempo che dobbiamo necessariamente dedicare ai nostri pazienti. **La valutazione della qualità della vita può e deve modificare le nostre scelte terapeutiche.** E deve aiutarci a valutare anche gli aspetti che vanno al di là della miastenia, quali le componenti depressive, le manifestazioni ansiose e i bisogni legati alla sfera psicologica e relazionale.” — **Prof. Carmelo Rodolico**, Responsabile Centro di Riferimento Regionale per la Ricerca Diagnostici e Cura della Miastenia di Messina*

*“La differenza sostanziale tra la somministrazione di un questionario e il colloquio che normalmente intavoliamo con i pazienti è esclusivamente poter disporre di un dato quantitativo. I nostri ambulatori sono sempre sovraffollati: alcune buone pratiche che dovrebbero essere applicate in modo programmatico non sono di fatto applicabili. Il colloquio resta il cardine della visita ambulatoriale e i principali aspetti della QoL vengono indagati ad ogni appuntamento. Parliamo sempre dell'impatto della terapia e dell'impatto stesso della patologia. Supportiamo i nostri pazienti nelle richieste legate ai temi dell'invalidità civile, del riconoscimento dell'handicap, della necessità di modificare le mansioni lavorative e molto altro. Il questionario è fondamentale in ambito strettamente scientifico, ma **il dialogo e la condivisione informale sono essenziali per l'aspetto assistenziale.**” — **Prof.ssa Elena Pegoraro**, Responsabile Centro ERN Malattie Neuromuscolari, Azienda Ospedale Università di Padova*

*“L'utilità potenziale degli strumenti valutativi a disposizione, o di quelli che si potrebbero mettere a punto, è indubbia. Considero però insostituibili l'esperienza clinica e la propensione al dialogo, per **poter gestire il colloquio con i pazienti non solo da punto di vista medico, ma anche da quello umano.**” — **Dr.ssa Francesca Lapenna**, Dirigente Medico Unità Operativa di Neurofisiopatologia Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico di Bari*

*“Dal punto di vista della nostra associazione **l’aspetto maggiormente trascurato nella valutazione della qualità della vita è quello psicologico**, che non sempre è trattato adeguatamente. In particolare mi riferisco alla sfera familiare e, più in generale, alla sfera socio-relazionale. Noi pazienti viviamo situazioni molto diversificate. Per qualcuno di noi è facile trovare supporto in famiglia, per qualcun altro no. **Non sempre l’ambiente familiare è consapevole**, non sempre ha adeguate risorse per accettare e comprendere. Utilizzare **uno strumento di valutazione può essere fondamentale per spingere il paziente a una maggiore e migliore autoconsapevolezza**. Se è vero che il questionario standard può sembrare freddo e lontano dalla realtà, è altresì vero che rendersi conto di come variano le risposte a quelle domande “riesci a salire le scale?” o “sei in grado di vestirti da solo” permettano di riflettere su miglioramenti e peggioramenti, su obiettivi raggiunti o bisogni ancora privi di risposta. Grazie a queste risposte anche i medici possono valutare la variazione di un miglioramento o un peggioramento che non risponde solo a una visione clinica. Il tutto certamente deve essere fatto nell’ambito di un colloquio approfondito, necessario per offrire **il giusto spazio alla complessità della relazione di cura**.” — Antonia Occhilupo, Presidente AMG - Associazione Miastenia gravis APS*

*“La nostra **malattia è caratterizzata dalla variabilità**, ha un andamento fluttuante. Per questo motivo la valutazione della qualità della vita nella pratica clinica rischia di essere legata al momento preciso in cui il paziente riferisce al medico. Difficilmente durante il colloquio si riporta tutto l’andamento dei 6 mesi precedenti e nel momento in cui avviene il colloquio ci si concentra sulla situazione attuale, o sulle ultime settimane trascorse. Per questo motivo **può essere molto utile un questionario dedicato alla qualità di vita attraverso il quale costruire un diario di malattia**. Rispondere a domande specifiche (sei riuscito a fare le scale da solo?) e **registrare le risposte nel tempo, per poi condividere con il medico l’andamento generale** degli ultimi mesi. Questo tipo di approccio potrebbe garantire una maggiore oggettività durante il colloquio.” — Marco Rettore, Presidente Associazione Miastenia Odv.*

*“La qualità della vita deve essere valutata dai pazienti, non da medici. **Dobbiamo trovare insieme il miglior modo per far emergere i bisogni dei pazienti** e temo che noi clinici non siamo in grado di fare questo da soli. In ambulatorio dovremmo spendere molte ore per riuscire ad ottenere*

informazioni dettagliate e il più possibile oggettive. Per questo guardo molto favorevolmente alla possibilità di gestire dei diari di patologia, anche in modalità online. In questo modo il paziente potrebbe sentirsi libero di esprimersi con sincerità, pure avendo una sorta di guida nella compilazione. **La valutazione della qualità della vita è davvero sostanziale, ma quasi impossibile da gestire in maniera appropriata con delle scale. Che mai possono tener conto dell'elemento sociologico di base: i pazienti non sono tutti uguali. Hanno storie, stili di vita e appartengono a contesti ambientali molto diversi. Non possono che influire sulla loro percezione della qualità della vita.** — **Dr. Renato Mantegazza**, Direttore U.O.C. Neurologia 4- Neuroimmunologia e Malattie Neuromuscolari della Fondazione IRCCS Istituto Neurologico Carlo Besta di Milano

IL REGISTRO PAZIENTI E IL PDTA PER GARANTIRE UNA CORRETTA PRESA IN CARICO

I centri specializzati nel trattamento della miastenia gravis in Italia, individuati a livello ministeriale sono 110³³. Da questo lavoro appare però evidente che nella pratica i centri ad elevata esperienza, in grado di garantire una presa in carico multidisciplinare, sono molti meno. Alcuni centri sono probabilmente stati inseriti al solo titolo di erogare la diagnosi e la certificazione di malattia rara. Altri centri compaiono più volte nell'elenco (diverse unità operative della stessa struttura ospedaliera). In ogni caso **la comunità dei pazienti e dei clinici è concorde: in Italia sono pochi i centri effettivamente in grado di farsi carico delle persone con miastenia gravis rispettando le linee guida nazionali.**³⁴ Sarebbe dunque auspicabile che le risorse, intrinsecamente scarse, fossero destinate alla gestione dei centri che effettivamente possono garantire la presa in carico, eventualmente implementando dei modelli HUB & Spoke per garantire un'assistenza territoriale il più possibile capillare.

³³ <https://www.malattierare.gov.it/centri_cura/elenco_per_malattia/750>.

³⁴ Evoli et al, Neurological Sciences (2019) 40:1111–1124.

NON ESISTE IN ITALIA UN REGISTRO DEI PAZIENTI

Un Registro di Pazienti è un insieme di dati anagrafici, genetici e clinici di persone affette da una determinata patologia. Un Registro, che contiene in maniera ordinata e aggiornata i dati, è utile sia per fini statistici sia per una migliore conoscenza della malattia. Può risultare utile anche per accelerare lo sviluppo di nuovi trattamenti, per una migliore gestione delle risorse da dedicare ai centri di riferimento, ai percorsi diagnostici terapeutici assistenziali e molto altro ancora. Anche i clinici intervistati concordano sul fatto che un registro dei pazienti con miastenia gravis potrebbe rappresentare uno strumento di grande utilità.

“In Italia non esiste un registro dei pazienti con miastenia. Non è dunque possibile sapere quanti effettivamente sono i pazienti italiani, come sono distribuiti sul territorio, né è possibile avere informazioni precise sull’età alla diagnosi, i trattamenti in corso. È evidente che un registro potrebbe migliorare il management dei pazienti a livello nazionale, ma dovrebbe essere adeguatamente gestito, con trasparenza e criteri oggettivi, omogenei a livello nazionale. In Italia i registri si sono dimostrati efficaci solo in alcuni casi, mentre all’estero esistono dei modelli estremamente efficaci che potremmo esportare senza grandi difficoltà.” — **Dr. Renato Mantegazza**, Direttore U.O.C. Neurologia 4- Neuroimmunologia e Malattie Neuromuscolari della Fondazione IRCCS Istituto Neurologico Carlo Besta di Milano

“Potrebbe essere utile perché costituirebbe un valido aiuto anche dal punto di vista prettamente pratico e clinico con ricadute significative sulla qualità di vita del paziente. Si potrebbero raccogliere dati che vanno dal tipo di anticorpi presenti, alle alterazioni cliniche in relazione all’utilizzo di determinati farmaci e per molti altri scopi.” — **Prof. Carmelo Rodolico**, Responsabile Centro di Riferimento Regionale per la Ricerca Diagnosi e Cura della Miastenia di Messina

“La costituzione di un registro dei pazienti miastenici è un’occasione importante, che dovremmo cogliere. Dovremmo però riuscire a farlo bene, nella massima trasparenza, per poter offrire ai pazienti un servizio migliore.” — **Prof.ssa Amelia Evoli**, Responsabile Dip. Scienze dell’invecchiamento, neurologiche, ortopediche e della testa-collo Unità Operativa Complessa Neurologia Policlinico Gemelli di Roma

“Una fonte di censimento dei pazienti miastenici nella regione Veneto è il registro delle malattie rare in quanto tutti i pazienti devono essere certificati e devono avere un piano terapeutico. Noi utilizziamo un database interno nel quale sono riportate le caratteristiche cliniche e immunopatologiche rilevanti per ciascun paziente. Certamente un registro a livello nazionale potrebbe essere di grande utilità.” — **Prof.ssa Elena Pegoraro**, Responsabile Centro ERN Malattie Neuromuscolari, Azienda Ospedale Università di Padova

PDTA – PERCORSI DIAGNOSTICI TERAPEUTICI ASSISTENZIALI

I Percorsi Diagnostici Terapeutici Assistenziali (PDTA) sono uno strumento di gestione clinica per la definizione del migliore processo assistenziale finalizzato a rispondere a specifici bisogni di salute, sulla base delle evidenze scientifiche disponibili sull’argomento, adattate al contesto locale, tenute presenti le risorse disponibili. Comprendono dunque l’iter del paziente, dal suo primo contatto con il SSN alla presa in carico terapeutica e assistenziale dopo la diagnosi, ma anche l’iter organizzativo che deve essere strutturato per poter garantire tale presa in carico.

Il PDTA deve esplicitare anche tutti quegli interventi multidisciplinari necessari al benessere del paziente. Rappresentando dunque dei modelli specifici per un territorio, che contestualizzano le Linee Guida rispetto all’organizzazione di una regione o di un’azienda sanitaria. Evidenziando il miglior percorso percorribile in riferimento alla singola patologia o a un gruppo di patologie.

“La nostra azienda dispone già di un PDTA che è stato approvato due anni fa. Lo scopo è quello di rendere più agevole e omogeneo il percorso di cura del paziente fin dalla fase della diagnosi e, via

via, lungo tutto il percorso di presa in carico e cura.³⁵” — **Prof. Carmelo Rodolico**, Responsabile Centro di Riferimento Regionale per la Ricerca Diagnostica e Cura della Miastenia di Messina

“Il PDTA è uno strumento utilissimo, che deve necessariamente partire da una base comune, quella rappresentata dalle fonti scientifiche, per poi adattarsi alle realtà locali che devono metterle in pratica. Ipotizziamo e stiamo lavorando ad un PDTA che risponda alla necessità di mettere in collegamento i centri di riferimento regionali e nazionali con la realtà territoriale, ossia ambulatori, ospedali periferici.” — **Dr. Francesco Habetswallner**, Direttore U.O.C. Neurofisiopatologia dell’Azienda Ospedaliera di Rilievo Nazionale Cardarelli di Napoli

“Stavamo lavorando a un PDTA che è stato interrotto dall’emergenza Covid-19. Il punto focale riguarda i tempi dell’erogazione delle prestazioni. Ci sono infatti ancora alcune prestazioni routinarie di follow up che richiedono tempi eccessivamente lunghi di prenotazione e erogazione (es. densitometrie, valutazioni osteo-metaboliche, etc): il nostro obiettivo è quello di assicurare al malato una gestione il più agile e solerte possibile.” — **Prof.ssa Elena Pegoraro**, Responsabile Centro ERN Malattie Neuromuscolari, Azienda Ospedale Università di Padova

³⁵ Si veda il PDTA in appendice.

LE ASSOCIAZIONI DI PAZIENTI

AIM - ASSOCIAZIONE ITALIANA MIASTENIA E MALATTIE IMMUNODEGENERATIVE - AMICI DEL BESTA ODV

Nasce, all'interno dell'IRCCS Istituto Neurologico "Carlo Besta", come organizzazione volontaria per divulgare al massimo la conoscenza della Miastenia tra il pubblico e gli operatori sanitari, per sensibilizzare le strutture sanitarie affinché affrontino in modo corretto questa malattia con diagnosi tempestive e cure adeguate; diffondere sul territorio nazionale le nuove conoscenze scientifiche, in modo da rendere sempre più efficace il trattamento della malattia; incoraggiare e finanziare la ricerca delle cause, il modo di svilupparsi e di progredire della Miastenia, condizione cruciale per il miglioramento del suo trattamento e l'auspicabile definitiva sconfitta di questa malattia. A questo scopo l'associazione si è costituita a Milano il giorno 10 Dicembre 1981. È organizzata con sedi regionali presenti a Bergamo (c/o U.S.C. di Neurologia – Azienda Ospedaliera Papa Giovanni XXIII) e Napoli (c/o U.O di Neurofisiopatologia – A.O. "Cardarelli"). È tra i Soci Fondatori di EuMGA (European Myasthenia Gravis Association, un'organizzazione internazionale che funge da piattaforma informativa per le associazioni nazionali di MG in Europa. Il Presidente, il Dr Renato Mantegazza, è Direttore dell'U.O.C. Neurologia 4 - Neuroimmunologia e Malattie Neuromuscolari della Fondazione IRCCS Istituto Neurologico Carlo Besta. Il reparto è Centro di Riferimento Nazionale ed Europeo per la ricerca, diagnosi e cura della Miastenia.

AIM - Associazione Italiana Miastenia e Malattie Immunodegenerative - Amici del Besta ODV

Indirizzo: **c/o U.O. IV Neurologia Malattie Neuromuscolari, Fondazione IRCCS Istituto Neurologico "Carlo Besta" Via Celoria 11 - 20133 Milano**

Presidente: **Dr Renato Mantegazza**

Telefono: **+39 02 2360280**

Email di contatto: **aim@miastenia.it**

Sito web: **www.miastenia.it**



AMG - ASSOCIAZIONE MIASTENIA GRAVIS APS

L'obiettivo dell'Associazione è quello di far conoscere a cittadini e sanitari la Miastenia gravis, malattia rara e spesso misconosciuta. Per raggiungere tale obiettivo l'Associazione si impegna innanzitutto a informare e sostenere il paziente affetto da Miastenia gravis a convivere con la malattia e a porsi in relazione con essa anche tramite incontri programmati tra pazienti e familiari; a predisporre progetti di intervento psicologico, mediante gruppi di auto mutuo aiuto o sostegno individuale; a sensibilizzare gli operatori sanitari alla diagnosi precoce della Miastenia gravis e alla prevenzione delle ricadute, attraverso seminari, convegni, congressi; a organizzare eventi culturali e ricreativi volti alla sensibilizzazione della comunità riguardo alle problematiche e agli ambiti in cui opera l'Associazione; a raccogliere fondi per la ricerca scientifica istituendo iniziative inerenti la Miastenia gravis.

AMG - Associazione Miastenia gravis APS

Indirizzo: **Via F.M. Pugliese 7, 73100 Lecce**

Presidente: **Antonia Occhilupo**

Telefono: **+39 393 10 47 671**

Email di contatto: **amgravis@gmail.com**

Pec: **miastenia.onlus@pec.it**

Sito web: **www.associazionemiasteniagravis.it**



ASSOCIAZIONE MIASTENIA INSIEME

L'Associazione Miastenia Insieme si propone di promuovere iniziative dirette alla tutela dei malati e l'impiego di mezzi per migliorare la loro qualità di vita. Lavora per informare l'opinione pubblica sulla natura della Miastenia, sui danni causati da questa e le modalità che possano contribuire alla prevenzione, all'accettazione e alla cura. Si occupa anche dell'assistenza delle persone affette da Miastenia e delle loro famiglie, mediante la predisposizione di servizi di assistenza domiciliare, medica e infermieristica e la predisposizione e l'organizzazione di strutture di assistenza anche a distanza. Collabora attivamente con la Fondazione Il Bene Onlus che sostiene l'attività del Centro Il BeNe (acronimo di Bellaria Neuroscienze), struttura autorizzata per la diagnosi e cura delle sindromi riconosciute come malattie neurologiche rare e neuroimmuni. Il Centro, diretto dal Dott. Fabrizio Salvi, è inserito all'interno del Dipartimento di Neuroscienze dell'Azienda USL di Bologna, presso l'Unità Operativa Complessa (U.O.C.) di Neurologia dell'Ospedale Bellaria di Bologna.

Associazione Miastenia Insieme

Indirizzo: **c/o Presso Ospedale Bellaria Via Altura 3, 40139 Bologna**

Presidente: **Giorgio Serra**

Email di contatto: **info@miasteniainsieme.it; presidente@miasteniainsieme.it**

Sito web: **www.miasteniainsieme.it**



A.M. - ASSOCIAZIONE MIASTENIA ODV

L'Associazione ha lo scopo di aiutare ad assistere i pazienti affetti da miastenia (e malattie correlate) e i loro familiari; tutelare i diritti alla salute dei pazienti miastenici promuovendo attività che si estrinsechino in interventi a sostegno dell'attività sanitaria di prevenzione, diagnosi e cura presso le strutture regionali e statali premesse all'assistenza; sensibilizzare gli operatori sanitari con informazioni concernenti i risultati della ricerca sulla miastenia grave (e malattie correlate) ed i progressi nel campo terapeutico; sensibilizzare la cittadinanza, in modo esteso e corretto, sulle caratteristiche principali della miastenia grave (e malattie correlate), ed i risultati della ricerca scientifica.

A.M. - Associazione Miastenia ODV

Indirizzo: **Via Giustiniani 2, 35100 Padova**

Presidente: **Marco Rettore**

Email di contatto: **info@assmiastenia.it; segreteria@assmiastenia.it**

Sito web: **www.assmiastenia.it**



MIA ONLUS - ASSOCIAZIONE ITALIANA MIASTENIA ONLUS

L'Associazione lavora per diffondere sul territorio regionale, nazionale ed europeo la conoscenza della miastenia fra il pubblico e gli operatori sanitari; sensibilizzare le strutture sanitarie affinché la malattia possa essere rapidamente diagnosticata, curata in maniera adeguata e tutelata con i necessari provvedimenti e con esenzioni per tutti i farmaci utilizzati e per gli esami clinici indispensabili; informare il personale sanitario sulle nuove conoscenze scientifiche in modo da rendere sempre aggiornato e uniforme il trattamento della malattia; potenziare la possibilità operativa dei pochi centri specializzati per la diagnosi e la cura della Miastenia e stimolare giovani neurologi a frequentare questi reparti per migliorare le loro conoscenze su questa malattia; informare e sostenere il paziente miastenico e i familiari. La Presidente, Dottoressa Roberta Ricciardi, è responsabile del Percorso Miastenia presso l'Ambulatorio per la Diagnosi e la Terapia della Miastenia Grave Dipartimento Cardio-Toraco Vascolare Azienda Ospedaliero Universitaria Pisana - Ospedale Cisanello.

MIA Onlus - Associazione Italiana Miastenia Onlus

Indirizzo: **Via G. Montanelli 135, 56121 Pisa**

Presidente: **Roberta Ricciardi**

Telefono: **050 25 217** (mercoledì e venerdì ore 15-19)

Cellulare: **+39 340 53 85 541**

Email di contatto: **miaonlus@live.it**

Email Presidente: **r.ricciardi@ao-pisa@toscana.it**

Sito web: **www.viverelamiastenia.it**



APPENDICE



**PERCORSO DIAGNOSTICO
TERAPEUTICO ASSISTENZIALE
(PDTA)**

3202 PDTA 00

Miastenia gravis
Coordinatore: Prof. Carmelo Rodolico

Rev. 01
Data 03.02.2020

Pagina 1 di 24

INDICE

1. INFORMAZIONI RELATIVE AL DOCUMENTO	3
1.1 GRUPPO DI LAVORO	3
1.2 VALIDITÀ E REVISIONE	3
1.3 LISTA DISTRIBUZIONE	4
1.4 AMBITO APPLICAZIONE	4
1.5 TERMINOLOGIA E ABBREVIAZIONI/ACRONIMI	4
1.6 PREMessa, SCOPI/OBIETTIVI	5
1.7 Metodologia di lavoro	6
1.8 ASPETTI ETICI	6
1.9 Ruoli e responsabilità	6
1.9.1 Compiti e responsabilità	6
1.10 Archiviazione	7
2. CONTENUTI DEL DOCUMENTO	8
2.1 GENERALITÀ E PATOGENESI DELLA MALATTIA	8
2.1.1 Epidemiologia	8
2.1.2 SINTOMATOLOGIA	9
2.1.3 SCORES DI GRAVITÀ E SCALE DI VALUTAZIONE	9
2.2 diagnosi e procedure	10
2.2.1 elettromiografia con test stimolazioni ripetitive	10
2.2.2 elettromiografia di singola fibra	10
2.2.3 testis neurofarmacologici	11
2.2.4 dosaggi anticorpali	11
2.2.5 ALTRE INDAGINI DIAGNOSTICHE ADDIZIONALI	12
2.3 terapia	12
2.3.1 terapia sintomatica	13
2.3.2 terapia immunosoppressiva a lungo termine	13
2.3.3 terapia immunosoppressiva a breve termine	15
2.3.4 timectomia	16
2.3.5. terapia in gravidanza	16



**PERCORSO DIAGNOSTICO
TERAPEUTICO ASSISTENZIALE
(PDTA)**

3202 PDTA 00

Miastenia gravis
Coordinatore: Prof. Carmelo Rodolico

Rev. 01
Data 03.02.2020

Pagina 2 di 24

2.4 FOLLOW-UP	17
2.5.1 GENERALITÀ	17
2.5.2 FOLLOW-UP CLINICO/STRUMENTALE	17
2.6 GESTIONE EMERGENZE E CRITICITÀ	18
2.7 Bibliografia e riferimenti	18
3. STRUMENTI DI GESTIONE DEL DOCUMENTO	22
3.1 Monitoraggio	22
3.1.1 Attività di controllo	22
3.1.2 Indicatori di processo	23
3.1.3 Indicatori di esito	23
3.2 Modalità di implementazione	21
4. ALLEGATI	24
4.1 Diagrammi di flusso	24
4.1.1 Algoritmo 1: PERCORSO DIAGNOSTICO	24
4.1.2 Algoritmo 2: TERAPIA MG GENERALIZZATA	24
4.1.3 Algoritmo 3: TERAPIA MG OCULARE	24
4.1.4 Algoritmo 4: TERAPIA CRISI MIASTENICA	24

	PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE (PDTA)	3202 PDTA 00	
Miastenia gravis Coordinatore: Prof. Carmelo Rodolico		Rev. 01 Data 03.02.2020	Pagina 3 di 24

1. INFORMAZIONI RELATIVE AL DOCUMENTO

1.1 GRUPPO DI LAVORO

	<i>Nominativo</i>	<i>Funzione</i>	<i>Struttura Appartenenza</i>	<i>Firma</i>
Stesura	Prof. Carmelo Rodolico	Estensore principale	U.O.C. Neurologia e Malattie Neuromuscolari	
	Dott. Stefano Sinicropi	Componente	UOSD Neurofisiopatologia e Disordini del Movimento	
	Dott.ssa Loredana Grasso	Componente	UOSD VEQ Aziendale e Servizi per la diagnostica di Lab	
	Prof. Andrea Alonci	Componente	UOC Medicina Trasmfusionale	
	Prof. Mario Barone	Componente	U.O.S.D. Endoscopia Toracica e Chirurgia Toracica Mininvasiva	
	Prof. Alfredo Blandino	Componente	UOC Radiologia Oncologica	
Verifica/ approvazione	Prof. Giuseppe Vita	Coordinatore Gruppo di Lavoro, Direttore UOC	UOC Neurologia e Malattie Neuromuscolari	
Verifica	Dott. Consolato Malara	Verifica Contenutistica	Risk Manager Aziendale	
Codifica	Prof. Giacomo Nicocia	Verifica Metodologica	Staff di Direzione	
Validazione	Dott. Antonino Levita	Direttore Sanitario d'Azienda	Direzione Aziendale	

1.2 VALIDITÀ E REVISIONE

La revisione del presente documento è prevista entro 2 anni dalla data di emissione, salvo che mutate esigenze dell'Azienda Ospedaliera Universitaria, nuove necessità organizzative o aggiornamenti scientifici non ne richiedano la revisione. Eventuali richieste di modifiche devono essere avanzate al Coordinatore del Gruppo di Lavoro.



**PERCORSO DIAGNOSTICO
TERAPEUTICO ASSISTENZIALE
(PDTA)**

3202 PDTA 00

Miastenia gravis
Coordinatore: Prof. Carmelo Rodolico

Rev. 01
Data 03.02.2020

Pagina 4 di 24

Stesura/Revisione	Data	Paragrafi modificati	Motivo modifiche
00	03.02.2020		Stesura
01			

1.3 LISTA DISTRIBUZIONE

U.O.C. Neurologia e Malattie Neuromuscolari
U.O.C. Medicina Trasfusionale
U.O.C. Radiologie Oncologica
U.O.S.D Neurofisiopatologia e Disordini del Movimento
U.O.S.D. VEQ Aziendale e Servizi per la diagnostica di Laboratorio
U.O.S.D. Endoscopia Toracica e Chirurgia Toracica Mininvasiva
Risk Manager Aziendale
Staff di Direzione

Il presente PDTA sarà pubblicato in apposita sezione dell'Area Riservata del Sito Aziendale.

1.4 AMBITO APPLICAZIONE

Tutte le UU.OO. Aziendali Assistenziali/ la U.O.C. di Neurologia e Malattie Neuromuscolari

1.5 TERMINOLOGIA E ABBREVIAZIONI/ACRONIMI

A.O.U.	Azienda Ospedaliera Universitaria
U.O.C.	Unità Operativa Complessa
U.O.S.D.	Unità Operativa
MG	Miastenia gravis
SFEMG	Elettromiografia di singola fibra
RNS	Test stimolazioni ripetitive
AChR	Recettori per l'acetilcolina
MuSK	Recettori per la tirosina chinasi muscolo specifica
AChEI	Inibitori dell'acetilcolinesterasi
CMS	Sindrome miotonica congenita
dSN-MG	Miastenia Gravis doppio siero-negativa

	PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE (PDTA)	3202 PDTA 00	
Miastenia gravis Coordinatore: Prof. Carmelo Rodolico		Rev. 01 Data 03.02.2020	Pagina 5 di 24

1.6 PREMESSA, SCOPI/OBIETTIVI

Il PDTA individua ruoli e responsabilità cliniche ed organizzative dei diversi professionisti coinvolti nella gestione dei pazienti affetti da miastenia gravis (MG), al fine della standardizzazione della diagnosi, della cura e del follow-up dei pazienti. Questa malattia, che sarà estesamente trattata in seguito, è caratterizzata da fatica muscolare, deficit della forza muscolare, turbe della fonazione e della deglutizione, talora con coinvolgimento dei muscoli respiratori con crisi di insufficienza respiratoria. La diagnosi non è spesso agevole e la gestione, piuttosto complessa, in termine di possibile comorbidità con altre malattie autoimmuni e non solo, ed in virtù della necessità di terapie croniche spesso gravate da alto tasso d'incidenza di effetti collaterali, talora estremamente gravi.

Il Centro per la Ricerca, Diagnosi e Cura della Miastenia, già autorizzato dall'Assessorato alla Salute della Regione Sicilia con D.A. 227 del 26/10/2012 è inserito nella UOC di Neurologia e Malattie Neuromuscolari della AO.U. Policlinico "G. Martino" di Messina. Il Centro, di cui è responsabile il Prof. Carmelo Rodolico, confermato con D.A. n. 1022 del 06/06/2018, si occupa della presa in carico globale del paziente, dalla valutazione clinica, sierologica e strumentale (esami neurofisiologici, quali elettromiografia di singola fibra da attivazione e da stimolo, EMG stimolazioni ripetitive ecc., in collaborazione con la UOSD di Neurofisiopatologia e Disordini del Movimento), biopsia muscolare, quando necessaria per la diagnosi differenziale, per giungere ad una rapida diagnosi, quindi, ad una terapia, e ad un regolare percorso di follow-up. Si avvale di rapporti di collaborazione con altre UU.OO. dell'Azienda Policlinico, attraverso servizi di consulenza, per l'esecuzione di altre indagini strumentali e per la corretta e completa gestione del paziente con MG (U.O.S.D. VEQ Aziendale e Servizi per la diagnostica di Laboratorio per la ricerca anticorpale, UOC di Radiologia per lo studio TC ed RM del mediastino, UOC di Chirurgia Toracica per l'eventuale terapia chirurgica del timoma, UOC di Terapia Trasfusionale per eventuale terapia plasmaterica, UOC di Rianimazione per la gestione delle crisi respiratorie)

In termini di distribuzione territoriale, all'incirca il 65 % dei pazienti con MG ad ora seguiti presso il Centro, proviene da altre province siciliane e dalla vicina Calabria. Al momento vengono seguiti presso la struttura all'incirca 1100 soggetti con MG, includendo pazienti con la forma classica di MG e pazienti (più rari) con sindromi miasteniche su base genetica e sindrome di Lambert-Eaton. Vengono in media eseguite presso il Centro all'incirca oltre 2300 visite di follow-up nel corso di un anno. Tenendo conto della terapia cronica con farmaci di tipo steroideo od immunosoppressivo, con un'alta incidenza di effetti collaterali multiorgano (osteoporosi, obesità, diabete, ecc.), deve essere garantito ai pazienti un "follow-up" ambulatoriale multidisciplinare, ove necessario, con la rete ambulatoriale specialistica dell'Azienda e del territorio. Una corretta applicazione delle procedure di gestione, secondo le linee della "good clinical practice", contribuisce ragionevolmente a contenere i costi per il paziente e per la famiglia, riducendo l'impatto sociale ed il carico assistenziale anche per la Regione. Un PDTA dedicato traccia un percorso lineare di comportamento codificato per la gestione di una patologia complessa e multidisciplinare che, grazie anche all'esperienza di operatori maturata nel contesto di un'attività di oltre 20 anni in una struttura come la UOC di Neurologia e Malattie Neuromuscolari riconosciuta in ambito nazionale ed internazionale per la diagnosi ed il trattamento delle malattie neuromuscolari, può ulteriormente contribuire alla riduzione del fenomeno dell'"emigrazione sanitaria". In ultimo, non certo per importanza, la possibilità per il paziente di potere consultare un percorso diagnostico e terapeutico tracciato per la propria patologia, applicato secondo linee guida aggiornate e codificate, costituisce elemento di garanzia di buona sanità, di conforto per il paziente e la sua famiglia ed elemento attrattivo per tutta l'Azienda.

	PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE (PDTA)	3202 PDTA 00	
Miastenia gravis Coordinatore: Prof. Carmelo Rodolico		Rev. 01 Data 03.02.2020	Pagina 6 di 24

Il presente documento fornisce indicazioni limitatamente all'argomento in oggetto e non esclude l'autonomia e le responsabilità decisionale dei singoli professionisti della sanità. Presuppone, inoltre, la corretta esecuzione dei singoli atti nella specifica competenza professionale.

Al termine dei paragrafi relativi alla parte di diagnosi e di terapia della MG, sono riportati i diagrammi di flusso che riassumono il percorso del paziente nelle rispettive parti, di accesso e diagnosi e trattamento.

1.7 METODOLOGIA DI LAVORO

Il processo di elaborazione del Documento è stato sviluppato attraverso le seguenti fasi:

- individuazione del gruppo di esperti multiprofessionale e multispecialistico;
- ricerca della letteratura scientifica con una strategia in grado di rintracciare le evidenze scientifiche, le linee guida, le revisioni sistematiche più recenti;
- valutazione delle prove scientifiche raccolte in base al sistema di grading presente nelle linee guida adottate;
- definizione del percorso assistenziale, contenente le raccomandazioni derivate da linee guida e le valutazioni derivate dal parere di esperti del Gruppo di Lavoro (percorso di riferimento);
- discussione della bozza del documento, redazione del documento definitivo, approvazione del documento in tavoli di lavoro convocati all'inizio, durante e al termine della redazione del PDTA.

1.8 ASPETTI ETICI

Il presente documento permette di definire un approccio integrato e multidisciplinare al trattamento dei pazienti affetti da miastenia gravis, che tiene conto delle diverse situazioni cliniche, delle esigenze/aspettative in termini di guarigione ma sempre con attenzione alla qualità della vita. In caso di protocolli sperimentali con farmaci/procedure non convenzionali, ogni procedura sarà sottoposta alla valutazione del comitato etico interaziendale al fine di garantire la miglior pratica clinica con le migliori garanzie di sicurezza sia in termini di efficienza che di efficacia.

1.9 RUOLI E RESPONSABILITÀ

1.9.1 COMPITI E RESPONSABILITÀ

U.O.C. Neurologia e Malattie Neuromuscolari	Diagnosi clinica, programmazione esami diagnostici, prescrizione terapia, follow-up
U.O.C. Medicina Trasfusionale	Plasmaferesi
U.O.C. Radiologia Oncologica	Esecuzione TC e RM torace
U.O.S.D. Neurofisiopatologia e Disordini del Movimento	Esecuzione esami neurofisiologici: SFEMG, RNS, ecc.
U.O.S. VEQ Aziende e Servizi per la diagnostica di Laboratorio	Dosaggi anticorpali: anticorpi anti AChR e MuSK
U.O.S.D. Endoscopia Toracica e Chirurgia Toracica Mininvasiva	Consulenza specialistica e timectomia
Risk Manager	Controllo della qualità e del rischio



**PERCORSO DIAGNOSTICO
TERAPEUTICO ASSISTENZIALE
(PDTA)**

3202 PDTA 00

Miastenia gravis
Coordinatore: Prof. Carmelo Rodolico

Rev. 01
Data 03.02.2020

Pagina 7 di 24

	Valutazione clinica e programmazione esami	Esecuzione esami diagnostici	Prescrizione terapia	Effettuazione terapia emaferetica	Effettuazione terapia chirurgica (timestomia)
Prof. Giuseppe Vita, Direttore UOC	R/C/I	I	R	I	I
Prof. Carmelo Rodolico, Dirigente Medico, Resp. Centro Riferimento Miastenia	R/C/A/I	I	R	I	I
Prof. Andrea Alonci, Dirigente Medico	C	I	I	R, C, I	I
Prof. Alfredo Blandino, Dirigente Medico (esami radiologici)	I	R, A	I	I	I
Dott. Stefano Sinicropi, Dirigente Medico (esami neurofisiologici)	I	R, A	I	I	I
Dott.ssa Loredana Grasso, Biologa (dosaggi anticorpali)	I	R, A	I	I	I
Prof. Mario Barone, Dirigente Medico	I	I	I	I	R, A, C
Dott. Consolato Malara, Risk Manager	I	I	I	I	I

RACI modificata

R (RESPONSIBLE): con la lettera "R" viene indicato il RESPONSABILE DELLA REALIZZAZIONE, cioè colui che esegue materialmente un'attività mediante una responsabilità di tipo operativo (le R possono essere condivise)

A (ACCOUNTABLE): la lettera "A" indica colui che viene riconosciuto come l'accentratore della responsabilità finale di una certa attività. E' la persona che ha l'ultima parola e il potere di veto (ci può essere una sola A per ogni attività)

C (CONSULTED): la "C" di CONSULTATO viene associata alla persona coinvolta ma non direttamente responsabile (le C possono essere più di una)

I (INFORMED): è identificato con la "I" di INFORMATO chi viene informato (le I possono essere molteplici)

1.10 ARCHIVIAZIONE

Il presente Documento è archiviato a cura del Coordinatore presso UOC di Neurologia e Malattie Neuromuscolari (Pad. E, secondo Piano). Una copia è conservata presso la U.O.S. Qualità, Rischio Clinico ed Accreditamento (Pad. L. Piano 3). Inoltre sarà consultabile in apposita sezione dell'Area Riservata del Sito Aziendale.

	PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE (PDTA)	3202 PDTA 00	
Miastenia gravis Coordinatore: Prof. Carmelo Rodolico		Rev. 01 Data 03.02.2020	Pagina 8 di 24

2. CONTENUTI DEL DOCUMENTO

2.1 GENERALITA' E PATOGENESI DELLA MALATTIA

La miastenia gravis (MG) è una malattia autoimmune cronica, curabile, caratterizzata da un'alterata funzionalità della giunzione neuromuscolare. Nella gran parte dei pazienti con MG sono presenti degli anticorpi che il soggetto stesso produce e che sono rivolti verso alcuni dei componenti delle proprie giunzioni neuromuscolari, localizzati a livello della membrana della fibrocellula muscolare, (recettori per l'acetilcolina -AChR-, recettori muscolari per la tirosina chinasi - MuSK -, recettori per l'agrina - LRP4 -, nelle forme più comuni) che vengono pertanto danneggiate nella loro funzione [22]. Gli anticorpi anti AChR sono rilevabili in circa l'85% dei pazienti MG e agiscono attraverso tre meccanismi: 1) distruzione mediata dal complemento della membrana postsinaptica; 2) aumento della degradazione di AChR attraverso la formazione di complessi antigene-Ab che vengono internalizzati e distrutti all'interno della fibra muscolare; 3) blocco del sito di legame per l' acetilcolina [39]. La disimmunità in questa patologia non è legata solo al coinvolgimento della componente umorale della risposta immunitaria, ma vi sono chiare disfunzioni di alcuni sottotipi di linfociti T, ad azione citotossica diretta od immunoregolatoria, che contribuiscono alla genesi ed al mantenimento della malattia; terreno cruciale di questa alterazione della risposta immunitaria, nelle forme legate alla presenza di anticorpi anti AChR ed LRP4 in misura minore, è il tessuto timico, organo linfoide che va incontro ad atrofia nell'età adulta, e che gioca un ruolo nella maturazione linfocitaria e nei processi di tolleranza immunologica. Circa il 40 % di pazienti con MG generalizzata presenta alterazioni timiche che vanno dall'iperplasia semplice al timoma, con differenti gradi di invasività [37].

La MG da anticorpi anti AChR è attualmente suddivisa in tre forme cliniche: ad esordio precoce, ad insorgenza tardiva (età di esordio ≥ 50 anni) e forme associate associate a timoma, che differiscono in aspetti patogenetici e clinici.

Circa il 5-8% dei pazienti con MG presenta anticorpi contro i recettori MuSK, proteine con la funzione di assemblare ed organizzare i recettori AChR sulla superficie della fibra muscolare (MuSK). I recettori MuSK sono attivati dalla agrina, proteina secreta dal terminale nervoso motorio, attraverso il suo co-recettore LRP4. L'attivazione del MuSK innesca un percorso intracellulare che porta al "clustering" degli AChR. L'effetto principale degli anticorpi anti MuSK è il blocco dell' associazione MuSK-LRP4. La MG da anticorpi anti MuSK mostra una forte prevalenza nelle donne e un'età di picco nella quarta decade [11,27,19].

La funzione della giunzione neuromuscolare è quella di garantire il passaggio del segnale elettrico fra le due strutture determinando in ultima analisi la contrazione muscolare. Si evince pertanto che gran parte dei disturbi causati dalla malattia riguardano la forza e la resistenza muscolare e che questi possono invariabilmente interessare tutti i distretti muscolari.

2.1.1 EPIDEMIOLOGIA

La MG è la malattia della giunzione neuromuscolare più frequente, con una prevalenza che si avvicina a 150/milione [2]. Essa presenta un'età d'esordio piuttosto variabile, con un picco d'incidenza in età giovanile-adulta. Ha classicamente due picchi d'incidenza: età giovanile (seconda terza decade di vita con netta prevalenza nel sesso femminile, rapporto 5:1) ed età adulta/anziana (sesta/settima decade con prevalenza del sesso maschile, rapporto 3:1). Le forme ad esordio giovanile sono più spesso associate a timoma od iperplasia timica [65]. La prevalenza della malattia appare in aumento negli ultimi anni forse anche per una migliore qualità diagnostica. I dati di prevalenza variano comunque in

	PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE (PDTA)	3202 PDTA 00	
Miastenia gravis Coordinatore: Prof. Carmelo Rodolico		Rev. 01 Data 03.02.2020	Pagina 9 di 24

relazione alle varie casistiche, alle diverse aree geografiche ed in relazione all'alta percentuale di casi che ancora oggi rimangono non diagnosticati, soprattutto in alcune regioni del mondo [46]

2.1.2 SINTOMATOLOGIA

Il soggetto con MG presenta faticabilità muscolare ed un deficit di forza secondario ad esercizio muscolare, disturbi della parola e della deglutizione (disfonia e disfagia) quando sono interessati i muscoli del distretto oro-faringo-laringeo, disturbi della visione (visione doppia, abbassamento palpebrale) quando sono interessati i muscoli oculari, disturbi della respirazione (dispnea, insufficienza respiratoria) quando sono interessati i muscoli respiratori. I disturbi si presentano caratteristicamente in maniera fluttuante nel corso delle giornate, peggiorano con l'esercizio fisico, regrediscono con il riposo e sono spesso più evidenti nel corso delle ore serali. La sintomatologia riferita è comunque variabile da individuo ad individuo, quasi sempre non presente nella sua interezza, quanto meno all'esordio. Esistono forme di miastenia con coinvolgimento isolato e persistente della muscolatura oculare estrinseca, con ptosi palpebrale mono/bilaterale, strabismo e diplopia. Queste forme sono particolarmente meno frequenti rispetto a quelle con coinvolgimento generalizzato della muscolatura del distretto scheletrico ed oculo-bulbare e il confinamento della sintomatologia nel solo distretto oculare per un periodo di tempo superiore ai due anni è in genere predittivo di scarsa propensione alla generalizzazione [32].

Si capisce pertanto, tenuto conto anche della non specificità di alcuni disturbi, come in gran parte dei casi la diagnosi della malattia non sia sempre agevole. Non è infrequente che un paziente con MG riceva, prima dell'esatta diagnosi, diagnosi differenti: disturbo depressivo, fibromialgia, distrofia muscolare ecc., con inevitabili ripercussioni e per la ritardata diagnosi e per la prescrizione di farmaci che possono aggravare, talora in maniera drammatica, la sintomatologia miastenica. Dati della letteratura scientifica evidenziano come, fino a pochi anni fa, il tempo medio primo dell'esatta diagnosi era di circa 18 mesi [67,40].

Complicanza non infrequente della malattia è il rapido deteriorarsi della resistenza e della forza muscolare, condizioni talora indotte da infezioni, stress emotivi, interventi chirurgici, farmaci, con coinvolgimento della muscolatura della deglutizione, fonatoria e respiratoria e sviluppo di insufficienza respiratoria acuta che può mettere a repentaglio la vita del paziente. L'incidenza di crisi respiratorie, che si presentano in media nel 10-12 % dei di pazienti miastenici, è più frequente nel corso dei primi due anni di malattia e nelle forme da anticorpi anti MuSK [66,49]

2.1.3 SCORES DI GRAVITA' E SCALE DI VALUTAZIONE

Per molti anni è stata utilizzata la classificazione di Osserman [43] dal 2011, la scala di valutazione utilizzata principalmente nella pratica clinica è quella della MG Foundation of America (MGFA)[30]. Entrambe queste classificazioni distinguono la miastenia oculare da quella generalizzata e, nella seconda forma, differenziano le forme lievi, moderate e gravi. Entrambe riportano lo stato del paziente in un determinato momento della sua malattia e non dovrebbero essere usate per valutare i cambiamenti correlati al trattamento nei singoli pazienti.

Un punteggio di valutazione quantitativa, basato sull'esplorazione di gruppi muscolari selezionati (quantitative MG score: QMG) è la misura obiettiva che scaturisce dall'applicazione della scala MFGA. Questo punteggio include 13 items, legati alla valutazione di ciascun distretto muscolare esplorabile e consente di stabilire uno score di gravità. Quest'ultimo ed altre misure di "outcome" come il "post-intervention status" (PIS), sono largamente usati nella pratica clinica e nei trials terapeutici [28]. Sono disponibili altri sistemi quantitativi, come lo score composito MG [12], il test muscolare manuale MG [59] e la scala dell'Istituto Besta [4]. Le attività della vita quotidiana (MG-ADL) sono valutazioni riferite dal paziente sull'impatto che la malattia comporta sull'espletamento delle attività quotidiane [68].

	PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE (PDTA)	3202 PDTA 00	
Miastenia gravis Coordinatore: Prof. Carmelo Rodolico		Rev. 01 Data 03.02.2020	Pagina 10 di 24

Sono disponibili altre misure di qualità della vita (QOL), tra cui le versioni italiane di SF-36 [45] e MG-QOL15 [50].

2.2 DIAGNOSI E PROCEDURE

La MG deve essere sospettata nei pazienti che presentano un tipico pattern di debolezza muscolare: un deficit della forza muscolare dopo affaticamento e regressione con il riposo. Poiché sintomi e segni possono essere evidenti solo dopo attività fisica, possono essere utili manovre che affaticano specifici gruppi muscolari. I muscoli facciali, oculari, orofaringei, assiali e degli arti dovrebbero essere sempre testati. I riflessi osteotendinei sono normali; il dolore e i segni autonomici sono assenti.

La diagnosi di MG si basa su esami neurofisiologici che documentano l'alterata funzionalità della giunzione neuromuscolare (elettromiografia di singola fibra, elettromiografia con stimolazioni ripetitive), esami ematochimici neuroimmunologici (dosaggio degli auto anticorpi anti AChR, anti MUSK, ecc.), esami neuro radiologici (TAC, risonanza magnetica) volti ad evidenziare l'eventuale presenza di timoma.

2.2.1 ELETTROMIOGRAFIA CON TEST STIMOLAZIONI RIPETITIVE

E' una tecnica che prevede lo stimolo di un tronco nervoso con elettrodi di superficie, assai più raramente ad ago, e la registrazione della variazione dell'ampiezza del potenziale composto d'azione muscolare (cMAP). La caduta dell'ampiezza del cMAP superiore al 10%, tra la prima e la quarta risposta, è indicativa di disfunzione post-sinaptica della giunzione neuromuscolare. Tale "risposta decrementale" è l'equivalente neurofisiologico della faticabilità muscolare. Sono esplorabili giunzioni nervo-muscolo a localizzazione craniale (stimolazione nervo facciale, registrazione muscolo nasale, per esempio), prossimale (stimolazione nervo accessorio e registrazione dal muscolo trapezio, per esempio), distale (stimolazione nervo ulnare e registrazione abduttore del V dito, ecc.). Sono esplorabili gli arti superiori ed inferiori. Il protocollo RNS comprende 1-2 stimoli nervosi sovramassimali a bassa frequenza (2-5 Hz) seguiti da contrazione isometrica del muscolo per 15-20 secondi e, entro 10 secondi dopo la contrazione muscolare, da un altro treno di bassa frequenza di stimoli. Tre treni di stimoli vengono quindi somministrati a 1, 3 e 5 minuti dopo la contrazione muscolare per evidenziare l'eventuale esaurimento post-attivazione. La metodica è di semplice e rapida esecuzione (10 minuti circa), non invasiva, non richiede grande collaborazione da parte del paziente, ripetibile e presenta un alto grado di specificità (circa il 98 %) [27].

2.2.2 ELETTROMIOGRAFIA DI SINGOLA FIBRA

La SFEMG misura il "jitter" neuromuscolare, cioè la variabilità di latenza nella depolarizzazione delle fibre muscolari appartenenti alla stessa unità motoria. Essa viene eseguita durante la contrazione muscolare volontaria. Nei pazienti non collaboranti (come nei bambini) l'esame può essere eseguito con stimolo elettrico; in questo caso, il jitter misura le variazioni di intervallo tra lo stimolo e la comparsa del potenziale d'azione muscolare delle singole fibre muscolari. Il jitter è espresso come differenza consecutiva media (MCD) degli intervalli inter-potenziali. L'estensore comune delle dita è il muscolo più comunemente studiato e generalmente testato per primo; in caso di risultato negativo, lo studio è esteso ai muscoli facciali [58]. La SFEMG è il test diagnostico più sensibile per la MG e, quando si esaminano i distretti degli arti e del viso, i risultati positivi sono registrati in > 90% dei casi [8,55].

Tuttavia la metodica non ha un'altissima specificità, dato che un jitter aumentato può essere trovato in condizioni neurogeniche e miopatiche [8]. La metodica è di semplice esecuzione, della durata di

	PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE (PDTA)	3202 PDTA 00	
Miastenia gravis Coordinatore: Prof. Carmelo Rodolico		Rev. 01 Data 03.02.2020	Pagina 11 di 24

circa 10-15 minuti, nella modalità d'attivazione volontaria richiede la collaborazione del paziente ed è lievemente dolorosa, dato che prevede l'utilizzo di un elettrodo ad ago intramuscolare.

2.2.3 TESTS NEUROFARMACOLOGICI

L'utilizzo di farmaci a rapido assorbimento ed a breve emivita che potenziano la trasmissione neuromuscolare, come gli inibitori dell'acetilcolinesterasi (AChEI) edrofonio cloruro e neostigmina mesilato, è un complemento diagnostico, che consente di valutare nella pratica ambulatoriale, la modifica di un deficit di forza muscolare attribuibile ad una sospetta malattia della giunzione. L'effetto di questi farmaci è quello di prolungare l'emivita di acetilcolina nella fessura sinaptica, migliorando transitoriamente la trasmissione data la maggiore probabilità di saturare più recettori AChR. Una risposta positiva, come un miglioramento clinico inequivocabile, sebbene non specifico, supporta fortemente la diagnosi di MG.

Gli AChEI a breve durata per uso parenterale, come l'edrofonio e la neostigmina, vengono utilizzati a scopo diagnostico. La risposta clinica deve essere valutata sui muscoli sintomatici e confrontata con quella ottenuta da una precedente iniezione di placebo [32]. Il test di Edrofonium (precedentemente chiamato Tensilon®) inizia con l'iniezione di una dose da 2 mg; in assenza di risposta ed effetti avversi (EA), dopo un minuto, vengono somministrati altri 2 -5 mg; la reazione clinica è evidente entro 10-60 secondi e dura da 1,5 a 10 minuti. L'iniezione di edrofonio può essere associata a lacrimazione, sudorazione e fascicolazioni. Poiché può verificarsi broncocostrizione e grave bradicardia, l'atropina deve essere sempre a portata di mano. Nel test atropina-neostigmina, 1-2 mg di neostigmina vengono somministrati per via intramuscolare dopo somministrazione sottocutanea di 0,5 mg di atropina; l'effetto clinico appare 15-30 minuti dopo la seconda iniezione. La risposta deve essere valutata 45-60 minuti dopo la somministrazione orale di piridostigmina 60 mg. Attualmente, la neostigmina e la piridostigmina hanno ampiamente sostituito l'edrofonio nella pratica clinica [8].

Nella MG il tasso di risposte positive agli AChEI è di circa il 90%. Nei pazienti con anticorpi anti MuSK Abs, l'iniezione è spesso inefficace, provoca effetti colinergici e può persino indurre un deterioramento clinico [19].

Una reazione positiva agli AChEI può essere osservata nelle sindromi miasteniche congenite e, in misura minore, nella sindrome di Lambert-Eaton [8]. Sono state riportate false risposte positive nella sclerosi laterale amiotrofica, nella sindrome di Guillain-Barré [42] e in singoli pazienti con lesioni del tronco cerebrale [18].

2.2.4 DOSAGGI ANTICORPALI

Gli anticorpi anti-AChR e anti MuSK vengono regolarmente dosati con metodica di radioimmunoprecipitazione (RIPA). I controlli di qualità per questi dosaggi sono stati proposti dall'Associazione Italiana di Neuroimmunologia e sono state pubblicate linee guida specifiche [3]. Quando vi è un sospetto clinico di MG gli anticorpi anti-AChR sono i primi a essere testati. Gli anticorpi anti-MuSK devono essere dosati in tutti i casi negativi agli anti AChR. Poiché gli anticorpi possono essere non rilevabili all'esordio e diventare positivi successivamente, i risultati negativi su RIPA devono essere confermati in due determinazioni successive a distanza di sei mesi. Anti-AChR e -MuSK sono molto specifici e, in pratica, il loro riscontro in pazienti con sintomatologia compatibile conferma la diagnosi. L'accuratezza diagnostica degli anticorpi anti AChR con metodica RIPA varia dal 97% al 99% [8] poiché i risultati falsamente positivi sono stati raramente riscontrati in pazienti con SLA [38] e in

	PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE (PDTA)	3202 PDTA 00	
Miastenia gravis Coordinatore: Prof. Carmelo Rodolico		Rev. 01 Data 03.02.2020	Pagina 12 di 24

pazienti con timoma isolato (questi pazienti sono a rischio di sviluppare MG) [64]. La presenza di anticorpi anti MuSK non è mai stata segnalata al di fuori della MG [39].

Nei pazienti negativi con la metodica RIPA standard, anticorpi specifici per AChR o MuSK, espressi sulla membrana cellulare, possono essere rilevati su cellule in coltura ("cell based assays": CBA), più comunemente nei bambini e in pazienti con malattia lieve [28,54]. Anticorpi anti LRP4 e anti agrina sono stati riportati, a titoli diversi, in pazienti con MG sieronegativa per AChR e MuSK [22,70]. Test commerciali per questi anticorpi non sono disponibili.

2.2.5 ALTRE INDAGINI DIAGNOSTICHE ADDIZIONALI

Il test del ghiaccio ("ice pack test") può essere utile nei pazienti con ptosi palpebrale. Si esegue applicando un pacchetto di ghiaccio al di sopra della palpebra per 2 minuti; la modifica dell'entità della ptosi viene valutata 5-10 secondi dopo la rimozione del ghiaccio. Un aumento della fessura palpebrale > 2 mm (riduzione/regressione della ptosi) è considerato come risposta positiva [42]. Il test del ghiaccio ha un alto valore predittivo negativo (94%); la mancata modifica della ptosi palpebrale dopo l'applicazione di ghiaccio rende quindi la diagnosi di MG assai poco probabile, è un test rapido e di semplice esecuzione al letto del paziente [20] anche se la diagnosi finale è sempre da basare sul dosaggio anticorpale e sull'elettromiografia.

Il dosaggio di specifici anticorpi rivolti verso alcune proteine muscolari intracellulari, quali la titina ed il recettore della rianodina (RyR), può essere utile in pazienti con MG associata a timoma, infatti la loro presenza è indicativa di timoma spesso invasivo, anche se tali dosaggi non rientrano comunemente nella pratica clinica e la loro sensibilità non è elevata [39].

Alla diagnosi di MG, tutti i pazienti (in particolare quelli con positività per gli anticorpi anti AChR) devono essere sottoposti a uno studio radiologico del mediastino tramite tomografia computerizzata o risonanza magnetica, con particolare riguardo alla regione mediastinica anteriore, abituale sede timica; in casi particolari l'esame può essere integrato con tomografia ad emissione di positroni (PET) [22].

Data l'alta associazione della MG con malattie tiroidee, devono essere testati anticorpi ed ormoni specifici alla diagnosi.

Un algoritmo diagnostico, relativo al percorso del paziente, presso il Centro di Riferimento Regionale per la ricerca, diagnosi e cura della miastenia del Policlinico "G. Martino" di Messina è illustrato nel diagramma di flusso 1.

2.3 TERAPIA

La MG è una malattia cronica ma curabile. Il trattamento è finalizzato al raggiungimento di un controllo soddisfacente dei sintomi riducendo al minimo gli eventi avversi [59]. Questo obiettivo può essere raggiunto attraverso scelte terapeutiche individualizzate.

Esiste una terapia sintomatica con farmaci che migliorano la conduzione neuromuscolare (piridostigmina) ed una terapia con farmaci che agiscono sulla base etiologica della malattia: bloccando il meccanismo attraverso il quale il soggetto mobilita i suoi linfociti che, tramite la produzione di anticorpi o direttamente, aggrediscono la giunzione neuromuscolare, compromettendone la funzionalità. Accanto a questa terapia immunitaria di base, cosiddetta a lungo termine, esistono immunoterapie a breve termine per le forme iperacute o per le crisi miasteniche. Pertanto lo svolgimento dei paragrafi successivi contemplerà la terapia sintomatica, l'immunoterapia

	PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE (PDTA)	3202 PDTA 00	
Miastenia gravis Coordinatore: Prof. Carmelo Rodolico		Rev. 01 Data 03.02.2020	Pagina 13 di 24

a lungo termine, l'immunoterapia a breve termine e conseguentemente sarà affrontata la gestione della crisi miastenica. Un paragrafo è dedicato infine alla timestomia. Sono allegati diagrammi di trattamento secondo le linee guida di trattamento e revisioni critiche della letteratura [30,19,23,33]

Lo schema ed il percorso di trattamento sono riportati nei diagrammi di flusso 2 e 3, rispettivamente per la MG oculare e generalizzata. Il percorso della gestione della crisi miastenica è rappresentato nel diagramma di flusso 4

2.3.1 TERAPIA SINTOMATICA

È basata sull'utilizzo dell'inibitore dell'AChEI piridostigmina bromuro (Mestinon®), che è l'agente per il trattamento orale in Italia.

La grande maggioranza dei pazienti con MG risponde, in una certa misura, alla terapia con il Mestinon con una discreta variabilità interindividuale nella tolleranza. Il trattamento viene iniziato al dosaggio di 30 mg tre-quattro volte al giorno. Se ben tollerato, il dosaggio del farmaco può essere aumentato a 60 mg (1 compressa) quattro volte al giorno e, se necessario, fino a 90 mg cinque volte al giorno. Le dosi più elevate sono associate a piccoli benefici con maggiore possibilità di eventi avversi. Per neonati e bambini, il dosaggio si basa sul peso corporeo a partire da 1 mg/kg. Il picco dell'effetto della piridostigmina si ha 1-1,5 ore dopo l'ingestione e si esaurisce in 3,5-4 ore [36]. Un preparato a rilascio prolungato (Mestinon-Timespan® 180 mg) può essere prescritto al momento di coricarsi per i pazienti sintomatici nelle prime ore mattutine o durante la notte. Gli eventi avversi consistono principalmente in aumento della peristalsi intestinale con diarrea, iperidrosi, fascicolazioni, crampi, bradicardia, e possono essere generalmente controllati mediante aggiustamento della dose. La crisi colinergica con grave deterioramento clinico è attualmente un evento assai raro. Nelle forme da anticorpi anti MuSK il Mestinon non è efficace e associato più frequentemente ad effetti collaterali muscarinici [19].

2.3.2 TERAPIA IMMUNOSOPPRESSIVA A LUNGO TERMINE

L'immunosoppressione è utilizzata in tutti i pazienti con sintomi invalidanti, non adeguatamente controllati dalla terapia con piridostigmina. Gli steroidi sono generalmente terapia di prima linea a causa del loro rapido effetto; gli agenti risparmiatori di steroidi sono comunemente associati nel trattamento a lungo termine.

Steroidi

Il prednisone orale viene generalmente utilizzato a causa della sua forte attività immunosoppressiva e per l'emivita relativamente breve [36]. La risposta clinica è di solito osservata entro 2-3 settimane e il massimo del miglioramento entro 2-3 mesi. Il trattamento viene generalmente iniziato a basse dosi (5-10 mg) con un progressivo dosaggio incrementale (cioè 5 mg ogni 5-7 giorni). Una volta raggiunto un miglioramento stabile, talora raggiunto quando si arriva al dosaggio di 0.75-1 mg/Kg/die, assai più spesso a dosaggi inferiori, viene gradualmente ridotto alla dose minima efficace [36,56].

Durante l'avvio della terapia steroidea può verificarsi un rapido peggioramento della MG [32,61,56]. Poiché questo "deterioramento precoce" può essere grave e progredire fino all'insufficienza respiratoria, i pazienti con prevalente sintomatologia bulbare e breve storia di malattia devono essere ospedalizzati per l'inizio del trattamento e attentamente monitorati; in questi casi una contestuale

	PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE (PDTA)	3202 PDTA 00	
Miastenia gravis Coordinatore: Prof. Carmelo Rodolico		Rev. 01 Data 03.02.2020	Pagina 14 di 24

immunoterapia a breve termine con immunoglobuline endovena o plasmaferesi è raccomandata (cfr. paragrafo dedicato).

I pazienti con sintomi oculari o con forme lievi possono iniziare il prednisone ambulatoriamente, a dosi più basse [33].

Gli eventi avversi correlati all'uso degli steroidi includono osteoporosi, cataratta, diabete, ipertensione, glaucoma, aumento di peso, ulcera gastrica, disturbi della pelle, ecc. Un'adeguata prevenzione (restrizioni dietetiche), l'utilizzo di farmaci specifici (diuretici, antiipertensivi, inibitori della pompa protonica, difosfonati, vit. D) nonché un monitoraggio multispecialistico sono essenziali per la corretta gestione delle problematiche connesse con l'uso, specie in cronico dello steroide

Agenti immunosoppressori

Con questi farmaci l'inizio del beneficio clinico è molto ritardato rispetto al prednisone; infatti tutti questi agenti hanno una latenza d'azione piuttosto lunga. Gli immunosoppressori sono usati principalmente come agenti risparmiatori di steroidi, possono sostituire gli steroidi nel trattamento a lungo termine e possono essere usati in monoterapia in pazienti con MG lieve non progressiva ed in quei casi in cui per gli steroidi esistono controindicazioni assolute.

Prima del trattamento, devono essere escluse alcune infezioni attive, in particolare l'epatite virale e la tubercolosi.

L'azatioprina è l'immunosoppressore di prima scelta nella MG, dimostratasi efficace in uno studio controllato randomizzato (RCT) [47]. Il trattamento viene iniziato al dosaggio di 50 mg (1 compressa) una volta al giorno, aumentando di 50 mg / settimana fino a 2,5 mg/kg/die. Questo dosaggio viene mantenuto per 10-12 mesi, quindi gradualmente scalato al dosaggio di 1 mg/ kg/die [56]. Alcuni pazienti possono essere intolleranti all'azatioprina sviluppando una sindrome simil-influenzale con febbre, malessere e vomito 1-2 settimane dopo l'inizio del trattamento

La funzionalità epatica ed un emocromo completo devono essere ogni settimana per 1 mese, quindi ogni 2 mesi. Una disfunzione epatica o pancreatica persistente richiedono la sospensione del farmaco; in genere un lieve/moderato aumento dei livelli serici degli enzimi epatici, specie ad inizio del trattamento, di solito si riduce fino alla normalizzazione con la riduzione graduale della dose;

L'azatioprina deve essere ridotta quando il numero di globuli bianchi (GB) scende al di sotto di 4×10^3 e deve essere sospeso se il valore di GB raggiunge 3×10^3 /l. Un evento avverso comune è una forma di anemia macrocítica [57].

Gli individui portatori di alleli non funzionali della tiopurina S-metiltransferasi (TPMT), l'enzima che inattiva l'azatioprina, possono manifestare grave mielosoppressione quando ricevono azatioprina a dosi convenzionali [16]. I test funzionali e genetici TPMT possono essere eseguiti ma non sono ancora entrati nella pratica di routine.

Sebbene due RCT (per il vero severamente limitati dalla breve durata del periodo di osservazione) non abbiano dimostrato ulteriori benefici del micofenolato mofetile (MMF) rispetto al prednisone [57], diversi altri studi supportano l'efficacia dell'MMF in pazienti MG, compresi quelli con malattia refrattaria [25]. L'MMF è iniziato al dosaggio di 500 mg /die, fino al graduale incremento a 1,5-2 g /die. Il miglioramento è stato segnalato dopo 2-3 mesi, con il massimo beneficio dopo 6-18 mesi. Gli eventi avversi includono disturbi gastrointestinali, leucopenia e infezioni; la tossicità epatica è meno comune rispetto all'azatioprina [23].

	PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE (PDTA)	3202 PDTA 00	
Miastenia gravis Coordinatore: Prof. Carmelo Rodolico		Rev. 01 Data 03.02.2020	Pagina 15 di 24

L'efficacia della ciclosporina nella MG è stata dimostrata in un RCT [63], non sono stati eseguiti, tuttavia, ulteriori studi su casistiche più ampie. Il trattamento viene iniziato al dosaggio di 4-5 mg/kg/die in due dosi separate. Il miglioramento è di solito evidente dopo 2 mesi, con un picco dopo 3-4 mesi. Nel trattamento cronico, dosaggi di 2-3 mg/kg/die sono spesso adeguati.

Sono necessari controlli periodici di GB ed enzimi epatici. La funzione renale deve essere monitorata, titolando la ciclosporina per mantenere il livello di creatinina <150% del valore di pretrattamento [55]. Poiché la somministrazione cronica comporta il rischio di eventi avversi gravi (nefrotossicità, ipertensione, malignità cutanea, tremore, ipertrofia gengivale), la ciclosporina viene generalmente considerata dopo il fallimento di altri agenti.

Il tacrolimus si è rivelato efficace in studi retrospettivi e in due studi randomizzati [13]. Una dose di 3 mg /die è generalmente accettata per il trattamento con MG. Il suo profilo di sicurezza è simile a quello della ciclosporina, ma si è dimostrato meno nefrotossico a basse dosi (0,1 mg / kg / die) [41]. Specialmente nelle prime fasi del trattamento può essere utile misurare le concentrazioni di ciclosporina e tacrolimus nel sangue.

Gli studi randomizzati che hanno valutato l'effetto del metotrexato in termini di risparmiatore di steroidi hanno prodotto risultati contrastanti [24,48]. Questo agente non è costoso e generalmente ben tollerato, ma finora ha avuto un uso limitato in MG.

Il trattamento orale con ciclofosfamide è limitato da eventi avversi gravi come alopecia, leucopenia, nausea, vomito, cistite emorragica, sterilità, aumento del rischio di infezione e malignità ed è limitato ai pazienti per i quali hanno fallito agenti meno tossici incluso rituximab [60]. Il trattamento endovenoso pulsato (500 mg/ m² /mese) è meglio tollerato e si è dimostrato efficace nella malattia refrattaria [15].

Il Rituximab è un anticorpo monoclonale anti-CD20 che depaupera le cellule B circolanti. Dalle osservazioni retrospettive e da studi di meta-analisi il rituximab sembra essere efficace in tutte le forme di MG, specialmente nelle forme MuSK positive [1,53,62].

I risultati di un RCT in pazienti anti-AChR positivi [ClinicalTrials.gov: NCT02110706] non sono ancora stati pubblicati. Rituximab è usato principalmente in pazienti refrattari all'immunosoppressione convenzionale [60], con due regimi: 375 mg/m² /settimana per quattro settimane consecutive e 1000 mg al giorno 1 e al giorno 15. La maggior parte dei pazienti ha bisogno di più di un ciclo di trattamento. In assenza di un protocollo stabilito, la decisione di ripetere il rituximab dovrebbe basarsi sull'osservazione clinica e sulle sottopopolazioni circolanti di cellule B. Il rituximab è ben tollerato con un basso tasso di eventi avversi gravi [62]. La leucoencefalopatia multifocale progressiva è stata riportata in due pazienti con MG precedentemente trattati con altri immunosoppressori [1,31].

Eculizumab (Soliris®) si lega al frammento proteico C5 del complemento, impedendone l'attivazione. Questo agente è stato approvato per le forme da anticorpi anti-AChR refrattari, in considerazione dei risultati di un recente RCT [27].

2.3.3 TERAPIA IMMUNOSOPPRESSIVA A BREVE TERMINE

La plasmaferesi e le immunoglobuline endovena (IgG e.v.) hanno un effetto rapido, anche se breve, e di solito è necessaria un'ulteriore immunosoppressione. Il protocollo standard di plasmaferesi consiste in 3-6 sedute con scambio di 1-1,5 volumi di plasma a giorni alterni; Le IgG e.v. vengono solitamente somministrate al dosaggio di 1-2 g/kg in 2-5 giorni. Sono utilizzati principalmente nel

	PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE (PDTA)	3202 PDTA 00	
Miastenia gravis Coordinatore: Prof. Carmelo Rodolico		Rev. 01 Data 03.02.2020	Pagina 16 di 24

trattamento delle riacutizzazioni della malattia, nella prevenzione del peggioramento della MG all'inizio della terapia steroidea e nella preparazione alla chirurgia in casi selezionati. Le IgG e.v. possono essere utilizzate come trattamento periodico nei pazienti intolleranti agli immunosoppressori [36,60].

La plasmaferesi e le IgG e.v. hanno dimostrato un'efficacia sovrapponibile nel trattamento della crisi respiratoria [21] e della malattia da moderata a grave, [7]. Gli eventi avversi della plasmaferesi sono principalmente correlate alla presenza del catetere venoso centrale: la somministrazione di Ig G e.v. può essere complicata da reazioni allergiche, emolisi e trombosi. La scelta tra queste due opzioni si basa sulle comorbidità del paziente, sui rischi della procedura e sulle disponibilità delle strutture mediche. Nei pazienti con sintomi potenzialmente letali, la plasmaferesi è preferita a causa del suo effetto più rapido [17].

L'immunoassorbimento semi-selettivo, che rimuove selettivamente le IgG lasciando inalterati altri componenti del plasma, rappresenta un'alternativa valida in pazienti che richiedono protocolli intensi di plasmaferesi [4].

Le IgG sottocutanee possono essere un'opzione pratica nella gestione cronica di MG. Sono risultate efficaci in alcuni casi recentemente riportati [9].

2.3.4 TIMECTOMIA

Il razionale per timectomia terapeutica, cioè la timectomia in pazienti senza evidenza di timoma, per migliorare il decorso della malattia, si basa sul ruolo patogeno del timo nella MG. La sua efficacia nella MG anti-AChR positiva generalizzata è stata valutata in un RCT confrontando timectomia trans-sternale più prednisone con prednisone da solo. La timectomia si è dimostrata efficace con il raggiungimento degli endpoint primari (il punteggio medio del QMG e il fabbisogno di prednisone erano significativamente più bassi nel gruppo di pazienti timectomizzati) e di molti degli endpoint secondari [69]. Tuttavia, da questi risultati RCT, il beneficio della timectomia nei pazienti di età superiore ai 50 anni rimane indeterminato [69].

Gli approcci chirurgici meno invasivi si stanno nel corso degli ultimi anni applicando con frequenza sempre maggiore. In Italia, è stata raggiunta una notevole esperienza con la videochirurgia [35,52] e la timectomia robotica [51], che si sono dimostrati efficaci e sicuri nei pazienti con MG. L'indicazione per la timectomia nella MG oculare è controversa. Non ci sono prove di un legame patogeno tra il timo e la MG con anticorpi diversi da quelli anti-AChR [37].

L'evidenza radiologica di un timoma è sempre un'indicazione alla chirurgia. Poiché potrebbe essere necessaria, in relazione all'istopatologia, un'eventuale radioterapia o chemioterapia, i pazienti con timoma dovrebbero essere gestiti da un team multidisciplinare, che preveda inoltre il monitoraggio di possibili recidive. Anche nei pazienti affetti da timoma, la timectomia non dovrebbe mai essere un trattamento di emergenza, ma dovrebbe essere eseguita una volta raggiunto un controllo stabile della MG.

2.3.5. TERAPIA IN GRAVIDANZA

La piridostigmina è sicura durante la gravidanza e l'allattamento [60]. Il prednisone è l'immunosoppressore di scelta durante la gravidanza [60], ma deve essere evitato durante l'allattamento per dosi giornaliere > 10 mg [6]. L'azatioprina e la ciclosporina non aumentano il rischio di teratogenicità, mentre il micofenolato, il metotrexato e la ciclofosfamide devono essere evitati prima del concepimento (sia in pazienti di sesso femminile che di sesso maschile) e durante la gravidanza [60,10].

	PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE (PDTA)	3202 PDTA 00	
Miastenia gravis Coordinatore: Prof. Carmelo Rodolico		Rev. 01 Data 03.02.2020	Pagina 17 di 24

La plasmaferesi e le IgG possono essere usati, valutando di volta in volta, i rischi materno/fetali [60]. La somministrazione di rituximab è associata ad una temporanea deplezione di cellule B nel neonato [14].

Nella gestione dell'eclampsia, il magnesio iniettabile deve essere evitato o, almeno, i livelli sierici di magnesio devono essere monitorati (concentrazioni comprese tra 3,5 e 7 mEq / l sono considerate sicure) [34]. La metildopa e l'idralazina possono essere utilizzate per il trattamento dell'ipertensione, la fenitoina ed il levitiracetam per la prevenzione ed il trattamento delle crisi [44]

La MG neonatale transitoria si verifica nel 15-20% dei bambini nati da madre miastenica Ab ACh R positiva e può richiedere un trattamento sintomatico nonché assistenza nutrizionale e respiratoria [60].

2.4 FOLLOW-UP

2.5.1 GENERALITÀ

Il follow-up del paziente con miastenia gravis è variabile e diverso caso per caso. Pazienti con forma stabile di malattia o prevalente sintomatologia oculare possono effettuare visite di controllo con cadenza ad esempio annuale; pazienti con storia breve di malattia, forme generalizzate scarsamente responsive alla terapia, necessitano di visite di controllo più ravvicinate: una al mese, o comunque entro i 2-3 mesi. Le visite al follow-up prevedono l'esame clinico del paziente con l'applicazione delle scale di valutazione funzionali al fine di valutare lo stato di compenso della malattia, eventuale remissione clinica, programmazione di altri accertamenti, valutazione esami consigliati.

2.5.2 FOLLOW-UP CLINICO/STRUMENTALE

Un aspetto importante è la valutazione degli accertamenti (ematocimici e strumentali) consigliati di volta in volta al paziente in occasione delle visite ed eseguiti per valutare l'indice di efficacia della malattia (es. conta linfociti per valutare effetto terapia immunosoppressiva con azatioprina, stato funzionalità epatica e renale al momento delle prescrizione di terapia immunosoppressiva, ecc) e l'eventuale comparsa di effetti collaterali della terapia steroidea od immunosoppressiva a lungo termine (es. stato di compenso glicemico nei pazienti in terapia steroidea, comparsa di osteoporosi, crolli vertebrali, valutazione accrescimento scheletrico per le forme infantili in terapia steroidea, eventuale presenza di cataratta, glaucoma, comparsa di infezioni, neoplasie cutanee, ecc.). Gran parte di queste valutazioni vengono eseguite in ambito specialistico territoriale su specifica indicazione dopo la visita presso l'ambulatorio del centro di riferimento. Presentandosi in maniera assai variabile e diversa da soggetto a soggetto, il percorso di follow-up non può essere generalizzato, ma adattato singolarmente al paziente, in relazione allo score di gravità, alle eventuali comorbidità, alla terapia praticata, ecc.

Il follow-up strumentale prevede l'esecuzione di SFEMG in pazienti che hanno raggiunto una stabilità prolungata di malattia in assenza di sintomatologia da almeno due anni ed in terapia steroidea e/o immunosoppressiva o combinata per valutare lo stato di funzionalità della giunzione neuromuscolare in previsione di riduzione graduale fino alla sospensione della terapia. Non avendo una grossa validità prognostica gli anticorpi anti AChR possono essere comunque controllati, in relazione all'andamento clinico e dosati periodicamente, soprattutto gli anti MuSK, specie in seguito a terapia emaferetica o con plasmaferesi. La TC del torace viene eseguita annualmente dopo la timectomia in pazienti con

	PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE (PDTA)	3202 PDTA 00	
Miastenia gravis Coordinatore: Prof. Carmelo Rodolico		Rev. 01 Data 03.02.2020	Pagina 18 di 24

iperplasia timica e timomi B1 e semestralmente nei primi 3 anni in pazienti con timomi B2 e B3, poi annualmente, con un periodo di sorveglianza attenta per i primi 5 anni. Ovviamente per i rari pazienti con forme di timoma ad elevato tasso di malignità sono da considerare nella gestione del paziente e nel follow-up le valutazioni specialistiche di radioterapia ed oncologiche.

2.6 GESTIONE EMERGENZE E CRITICITÀ

Una delle maggiori criticità del trattamento del paziente con miastenia gravis è la gestione delle forme farmacoresistenti; per questi soggetti il trattamento steroideo a dosi elevate, unicamente alla terapia con due diversi immunosoppressori in associazione e per una durata superiore ad un anno, non hanno modificato lo score di gravità della malattia e la qualità della vita del paziente. Questi soggetti necessitano di frequenti sedute plasmaferetiche eseguite in regime di ricovero ordinario, somministrazione di cicli di terapia endovena con IgG e talora farmaci immunomodulatori di derivazione biologica tipo Rituximab, Eculizumab, somministrabili, in relazione allo stato del paziente, anche in regime di Day Hospital. Queste forme necessitano comunque sempre di una sorveglianza particolare, con valutazione multispecialistica (pneumologo, rianimatore, ematologo, ecc).

L'emergenza più significativa è rappresentata dalla gestione dell'insufficienza respiratoria acuta, che configura la condizione di crisi miastenica. Una corretta gestione del paziente al follow-up ed il mantenimento di un ottimale stato di compenso rendono assai meno frequente questa possibilità che comunque talora può presentarsi in maniera imprevedibile e costituisce una vera urgenza neurologica. Queste tematiche sono state già trattate nei paragrafi relativi alla sintomatologia, score di gravità e terapia della MG. Il paziente con crisi miastenica necessita sempre di un accesso urgente in Ospedale ed il ricovero in ambiente di terapia intensiva/rianimazione. Evento pressochè rarissimo è l'evenienza di una crisi colinergica da sovradosaggio di farmaci anti-colinesterasici, la cui gestione costituisce un'emergenza rianimatoria. La gestione del paziente con crisi miastenica è schematizzata nell'apposito diagramma di flusso 5.

2.7 BIBLIOGRAFIA E RIFERIMENTI

1. Afanasiev V, Demeret S, Bolgert F, et al (2017) Resistant myasthenia gravis and rituximab: A monocentric retrospective study of 28 patients. *Neuromuscul Disord* 27:251-258.
2. Andersen JB, Haldal AT, Engeland A, Gihlus NE (2014) Myasthenia gravis epidemiology in a national cohort; combining multiple disease registries. *Acta Neurol Scand (Suppl)* 198:26-311
3. Andreetta F, Rinaldi E, Bartocconi E, et al (2017) Diagnostics of myasthenic syndromes: detection of anti-AChR and anti-MuSK antibodies. *Neurol Sci (Suppl 2)*: S253-257.
4. Antozzi C (2013) Immunoabsorption in patients with autoimmune ion channel disorders of the peripheral nervous system. *Atheroscler Suppl* 14:219-222
5. Antozzi C, Brenna G, Baggi F, et al (2016) Validation of the Besta Neurological Institute rating scale for myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 53:32-37.
6. Bandoli G, Palmsten K, Forbess Smith CJ, Chambers CD (2017) A review of systemic corticosteroid use in pregnancy and the risk of select pregnancy and birth outcomes. *Rheum Dis Clin North Am* 43:489-502



**PERCORSO DIAGNOSTICO
TERAPEUTICO ASSISTENZIALE
(PDTA)**

3202 PDTA 00

Miastenia gravis
Coordinatore: Prof. Carmelo Rodolico

Rev. 01
Data 03.02.2020

Pagina 19 di
24

7. Barth D, Nabavi Nouri M, Ng E, et al (2011) Comparison of IVIg and PLEX in patients with myasthenia gravis. *Neurology* 76:2017-2023
8. Benatar M (2006) A systematic review of diagnostic studies in myasthenia gravis. *Neuromuscul Disord* 16:459-467.
9. Bourque PR, Pringle CE, Cameron W, et al (2016) Subcutaneous immunoglobulin therapy in the chronic management of myasthenia gravis: a retrospective cohort study. *PLoS One* 11:e0159993
10. Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ (2015) *Drugs in pregnancy and lactation: a reference guide to fetal and neonatal risk*. Philadelphia: Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins Health.
11. Burden SJ, Yumoto N, Zhang W (2013) The role of MuSK in synapse formation and neuromuscular disease. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 5:009167
12. Burns TM (2012) The MG composite: an outcome measure for MG for use in clinical trials and everyday practice. *Ann N Y Acad Sci* 1274:99-106
13. Cruz JL, Wolff ML, Vanderman AJ, Brown JN (2015) The emerging role of tacrolimus in myasthenia gravis. *Ther Adv Neurol Disord* 8:92-103
14. Das G, Damotte V, Gelfand JM, et al (2018) Rituximab before and during pregnancy: a systematic review, and a case series in MS and NMOSD. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 5:e453
15. De Feo LG, Schottlender J, Martelli NA, et al (2002) Use of intravenous pulsed cyclophosphamide in severe, generalized myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 26:31-36
16. Dean L (2012) Azathioprine therapy and TPMT genotype. In: Pratt V, McLeod H, Dean L, Malheiro A, Rubinstein W, editors. *Source Medical Genetics Summaries* [Internet]. Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (US) [updated 2016 May 3]
17. Dhawan PS, Goodman BP, Harper CM, et al (2015) IVIG versus PLEX in the treatment of worsening myasthenia gravis: what is the evidence? A critically appraised topic. *Neurologist* 19:145-148
18. Dirr LY, Donofrio PD, Patton JF, Troost BT (1989) A false-positive edrophonium test in a patient with a brainstem glioma. *Neurology* 39:865-86725
19. Evoli A, Padua L (2013) Diagnosis and therapy of myasthenia gravis with antibodies to muscle-specific kinase. *Autoimmun Rev* 12:931-935
20. Fakiri MO, Tavy DL, Hama-Amin AD, Wirtz PW (2013) Accuracy of the ice test in the diagnosis of myasthenia gravis in patients with ptosis. *Muscle Nerve* 48:902-904
21. Gajdos P, Chevret S, Clair B, et al (1997) Clinical trial of plasma exchange and high-dose intravenous immunoglobulins in myasthenia gravis. *Ann Neurol* 41:789-796
22. Gihls NE, Verschuuren JJ (2015) Myasthenia gravis: subgroup classification and therapeutic strategies. *Lancet Neurol* 14:1023-1036.2
23. Gotterer L, Li Y (2016) Maintenance immunosuppression in myasthenia gravis. *J Neurol Sci* 369:294-302
24. Heckmann JM, Rawoot A, Bateman K, et al (2015) A single-blinded trial of methotrexate versus azathioprine as steroid-sparing agents in generalized myasthenia gravis. *BMC Neurol* 11:97.

	PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE (PDTA)	3202 PDTA 00	
Miastenia gravis Coordinatore: Prof. Carmelo Rodolico		Rev. 01 Data 03.02.2020	Pagina 20 di 24

25. Hehir MK, Burns TM, Alpers J, et al (2010) Mycophenolate mofetil in AChR-antibody-positive myasthenia gravis: outcomes in 102 patients. *Muscle Nerve* 41:593-598
26. Howard JF Jr (2013) Electrodiagnosis of disorders of neuromuscular transmission. *Phys Med Rehabil Clin N Am* 24:169-192
27. Howard JF Jr, Utsugisawa K, Benatar M, et al (2017) Safety and efficacy of eculizumab in anti-acetylcholine receptor antibody-positive refractory generalised myasthenia gravis (REGAIN): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre study. *Lancet Neurol* 16:976-986
28. Huda S, Waters P, Woodhall M, et al (2017) IgG-specific cell-based assay detects potentially pathogenic MuSK-Abs in seronegative MG. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 4:e357
29. Huijbers MG, Zhang W, Klooster R, et al (2013) MuSK IgG4 autoantibodies cause myasthenia gravis by inhibiting binding between MuSK and Lrp4. *Proc Natl Acad Sci USA* 110:20783-20788
30. Jaretzki A 3rd, Barohn RJ, Ernstoff RM, et al (2000) Myasthenia gravis: recommendations for clinical research standards. Task Force of the Medical Scientific Advisory Board of the Myasthenia Gravis Foundation of America. *Neurology* 5:16-23.
31. Kanth KM, Solorzano GE, Goldman MD (2016) PML in a patient with myasthenia gravis treated with multiple immunosuppressing agents. *Neurol Clin Pract* 6:e17-e19.
32. Keeseey, JC (2004) Clinical evaluation and management of myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 29:484-505
33. Kerty E, Elsaïs A, Argov Z, et al (2014) EFNS/ENS Guidelines for the treatment of ocular myasthenia. *Curr J Neurol* 21:607-693.
34. Lake AJ, Al Khabbaz A, Keeney R (2017) Severe preeclampsia in the setting of myasthenia gravis. *Case Rep Obstet Gynecol* 9 2017: 9204930
35. Mantegazza R, Baggi F, Bernasconi P, et al (2003) Video-assisted thoracoscopic extended thymectomy and extended transsternal thymectomy (T-3b) in non-thymomatous myasthenia gravis patients: remission after 6 years of follow-up. *J Neurol Sci* 212:31-36.
36. Mantegazza R, Bonanno S, Camera G, et al (2011) Current and emerging therapies for the treatment of myasthenia gravis. *Neuropsychiatr Dis Treat* 7:151-160
37. Marx A, Pfister F, Schalke B et al (2013) The different roles of the thymus in the pathogenesis of the various myasthenia gravis subtypes. *Autoimmun Rev* 12:875-884
38. Mehanna R, Patton EL Jr, Phan CL, et al (2012) Amyotrophic lateral sclerosis with positive anti-acetylcholine receptor antibodies. Case report and review of the literature. *J Clin Neuromuscul Dis* 14:82-85
39. Meriggioli MN, Sanders DB (2012) Muscle autoantibodies in myasthenia gravis: beyond diagnosis? *Expert Rev Clin Immunol* 8:427-438
40. Myasthenia gravis: a changing pattern of incidence. *J Neurol.* 2010;257:2015-9).
41. Naqane Y, Utsugisawa K, Obara D, et al (2005) Efficacy of low-dose FK506 in the treatment of myasthenia gravis-a randomized pilot study. *Eur Neurol* 53:146-150
42. Oh SJ, Cho HK (1990) Edrophonium responsiveness not necessarily diagnostic of myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 13:187-191

	PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE (PDTA)	3202 PDTA 00	
Miastenia gravis Coordinatore: Prof. Carmelo Rodolico		Rev. 01 Data 03.02.2020	Pagina 21 di 24

43. Osserman KE, Genkins G (1971) Studies in myasthenia gravis: review of a twenty-year experience in over 1200 patients. *Mt Sinai J Med* 38:497-537.
44. Ozcan J, Balson IF, Dennis AT (2015) New diagnosis myasthenia gravis and preeclampsia in late pregnancy. *BMJ Case Rep* 2015; Feb 2699
45. Padua L, Evoli A, Aprile I, et al (2002) Quality of life in patients with myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 25:466-467
46. Pakzad Z, et al. Increasing incidence of myasthenia gravis among elderly in British Columbia, Canada. *Neurology*. 2011 26; 76:1526-8; Casetta I et al. Myasthenia
47. Palace J, Newsom-Davis J, Lecky B (1990) A randomized double-blind trial of prednisolone alone or with azathioprine in myasthenia gravis. Myasthenia Gravis Study Group. *Neurology* 50:1778-1783
48. Pasnoor M, He J, Herbelin L, et al (2016) A randomized controlled trial of methotrexate for patients with generalized myasthenia gravis. *Neurology* 87:57-64
49. Rabinstein AA Acute neuromuscular respiratory failure. *Continuum (Minneapolis)*. 21:1324-1345
50. Raggi A, Leonardi M, Ayadi R, et al (2017) Validation of the Italian version of the 15-item Myasthenia Gravis Quality-of-Life questionnaire. *Muscle Nerve* 56:716-720
51. Rea F, Schiavon M, Marulli G (2015) Robotic thymectomy for myasthenia gravis. *Ann Cardiothorac Surg* 4:558-560
52. Ricciardi R, Melfi F, Maestri M, et al (2016) Endoscopic thymectomy: a neurologist's perspective. *Ann Cardiothorac Surg* 5:38-44
53. Robeson KR, Kumar A, Keung B, et al (2017) Durability of the rituximab response in acetylcholine receptor autoantibody-positive myasthenia gravis. *JAMA Neurol* 74:60-66.
54. Rodríguez Cruz PM, Al-Hajjar M, Huda S, et al (2015) Clinical features and diagnostic usefulness of antibodies to clustered acetylcholine receptors in the diagnosis of seronegative myasthenia gravis. *JAMA Neurol* 72:642-649.
55. Sanders DB (2002) The clinical impact of single-fiber electromyography. *Muscle Nerve* 11:S15-S2023-24
56. Sanders DB, Evoli A (2010) Immunosuppressive therapies in myasthenia gravis. *Autoimmunity* 43:428-435.38
57. Sanders DB, Siddiqi ZA (2008) Lessons from two trials of mycophenolate mofetil in myasthenia gravis. *Ann N Y Acad Sci* 1132:249-255
58. Sanders DB, Stålberg EV. (1996) AAEM Minimonograph #25: Single-fiber electromyography. *Muscle Nerve* 19:1069-1083
59. Sanders DB, Tucker-Lipscomb B, Massey JM (2003) A simple manual muscle test for myasthenia gravis. Validation and comparison with the QMG score. *Ann N Y Acad Sci* 998:440-444
60. Sanders DB, Wolfe GI, Benatar M, et al (2016) International consensus guidance for management of myasthenia gravis: Executive summary. *Neurology* 87:419-425

	PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE (PDTA)	3202 PDTA 00	
Miastenia gravis Coordinatore: Prof. Carmelo Rodolico		Rev. 01 Data 03.02.2020	Pagina 22 di 24

61. Sghirlandoni A, Peluchetti D, Mantegazza R, et al (1984) Myasthenia gravis: prolonged treatment with steroids. *Neurology* 34:170-174.
62. Tandan R, Hehir MK 2nd, Waheed W, Howard DB (2017) Rituximab treatment of myasthenia gravis: a systematic review. *Muscle Nerve* 56:185-196
63. Tindall RS, Phillips JT, Rollins JA, et al (1993) A clinical therapeutic trial of cyclosporine in myasthenia gravis. *Ann N Y Acad Sci* 681:539-551
64. Vermino S, Lennon VA (2004) Autoantibody profiles and neurological correlations of thymoma. *Clin Canc Res* 10:7270-7275
65. Vincent A, Palace J, Hilton-Jones D. Myasthenia gravis. *Lancet*. 2001 Jun 30;357(9274):2122-2128
66. Wendell LC, Levine JM (2011) Myasthenic crisis. *Neurohospitalist* 1:16-22.
67. Witoonpanich R, et al. Electrophysiological and immunological study in myasthenia gravis: diagnostic sensitivity and correlation. *Clin Neurophysiol*. 2011;122:1873-7
68. Wolfe GI, Herbelin L, Nations SP, et al (1999) Myasthenia gravis activities of daily living profile. *Neurology* 52:1487-1489
69. Wolfe GI, Kaminski HJ, Aban IB, et al (2016) Randomized trial of thymectomy in myasthenia gravis. *N Engl J Med* 375:511-522
70. Zisimopoulou P, Evangelakou P, Tzartos J, et al (2014) A comprehensive analysis of the epidemiology and clinical characteristics of anti-LRP4 in myasthenia gravis. *J Autoimmun* 52:139-145

3. STRUMENTI DI GESTIONE DEL DOCUMENTO

3.1 MONITORAGGIO

3.1.1 ATTIVITA' DI CONTROLLO

Il sistema di monitoraggio e controllo è valutabile in termini quantitativi, sia in relazione al numero dei parametri, indici e indicatori significativi per il miglioramento della qualità di vita del paziente con MG, numero di pazienti in remissione clinica, numero di pazienti in trattamento senza sintomatologia, sia in termini di numero di eventi avversi e situazioni anomale rilevate (eventi avversi gravi ai farmaci, ricoveri in reparto di rianimazione per crisi miasteniche, ecc), che misurano l'efficacia dei controlli. L'integrazione dei due tipi di informazioni è indispensabile per una completa conoscenza ed applicazione del PDTA. Le attività di controllo verificano il rispetto delle prescrizioni e degli adempimenti dettati dal PDTA stesso, dalla richiesta di accesso del paziente con MG al centro, al proseguimento di tutto il percorso diagnostico fino al follow-up

	PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE (PDTA)	3202 PDTA 00	
Miastenia gravis Coordinatore: Prof. Carmelo Rodolico		Rev. 01 Data 03.02.2020	Pagina 23 di 24

3.1.2 INDICATORI DI PROCESSO

Gli indicatori di processo misurano l'appropriatezza del PDTA in relazione a standard di riferimento, linee guida, percorsi assistenziali e sono strutturati in maniera da prevedere un miglioramento degli esiti assistenziali. In relazione al disegno del PDTA presentato, costruito in team multidisciplinare e disegnato tenendo conto dei più recenti dati della letteratura scientifica, di studi di metanalisi, revisioni Cochrane raccomandazioni e linee guida europee e da parte della Myasthenia Gravis Foundation of America, si può desumere che per lo stesso è atteso un elevato indice di robustezza. La possibilità di misurare direttamente l'appropriatezza degli interventi sanitari diagnostici, terapeutici, prescritti ai pazienti, documenta la qualità dell'atto professionale. Altro elemento importante è la possibilità di identificare le inapproprietezze suggerendo precocemente le aree di miglioramento del processo assistenziale. Un audit clinico strutturato e database clinici dedicati interni all'azienda consentono di valutare meglio gli effetti degli indicatori di processo.

3.1.3 INDICATORI DI ESITO

Documentano una modifica di esiti assistenziali: clinici (mortalità, morbilità), economici (costi diretti e indiretti) e di qualità di vita, soddisfazione dell'utente. Considerato che gli esiti clinici, oltre che dalla qualità dell'assistenza, sono influenzati da numerose altre variabili (genetiche, fattori ambientali, condizioni socio-economiche, ecc.), il principale elemento che condiziona la loro robustezza è il tempo trascorso dall'erogazione del processo. Gli indicatori di esito sono molto robusti se misurati entro la dimissione per i pazienti ricoverati, moderatamente robusti sino a 4 settimane: quindi si "indeboliscono" progressivamente in misura variabile, anche in relazione al numero di potenziali determinanti. Un elevato livello di "competence" tecnica ed un setting assistenziale d'eccellenza, come strutturato nel PDTA in questione, sono elementi che condizionano la loro robustezza con la possibilità di una documentata relazione volume-esiti. Gli indicatori di esito sono facili da misurare e disponibili nei sistemi informativi aziendali, la cui completezza/affidabilità è fondamentale per gli esiti economici ed assai utile per quelli clinici. Tali indicatori soddisfano tutti gli attori del sistema in questione: decisori, medici, pazienti. È importante precisare che sono necessarie complesse tecniche statistiche ("risk adjustment") per correggere differenze di case-mix e sociodemografiche, variazioni random, effetti di selezione. Richiedono lunghi periodi di osservazione (se l'esito si presenta a notevole distanza di tempo) e/o numeri considerevoli di pazienti; nella fattispecie del PDTA in esame l'elevato numero dei pazienti con MG in carico al Centro di Riferimento per la Miastenia presso la UOC di Neurologia e Malattie Neuromuscolari è un indice di frequenza attesa positivo. La fonte principale degli indicatori di esito è la scheda di dimissione ospedaliera (SDO) per i pazienti ricoverati e la valutazione del report relativi alle visite, su database aziendale.

3.2 MODALITA' DI IMPLEMENTAZIONE

In esito alla valutazione degli indicatori con cadenza quadrimestrale il coordinatore del gruppo di lavoro promuoverà specifici incontri affinché possa valutarsi l'opportunità di revisione in funzione di azioni di miglioramento. Sarà cura di tutti i componenti del gruppo di lavoro che ha provveduto alla stesura del presente documento contribuire alla sua applicazione all'interno della struttura sanitarie aziendale. Sarà possibile raccogliere eventuali indicazioni di miglioramento da parte del personale dell'Azienda che saranno sottoposte al Gruppo di Lavoro per la valutazione.

	<p align="center">PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE (PDTA)</p>	<p align="center">3202 PDTA 00</p>	
<p align="center">Miastenia gravis Coordinatore: Prof. Carmelo Rodolico</p>		<p align="center">Rev. 01 Data 03.02.2020</p>	<p align="center">Pagina 24 di 24</p>

4.ALLEGATI

4.1 DIAGRAMMI DI FLUSSO

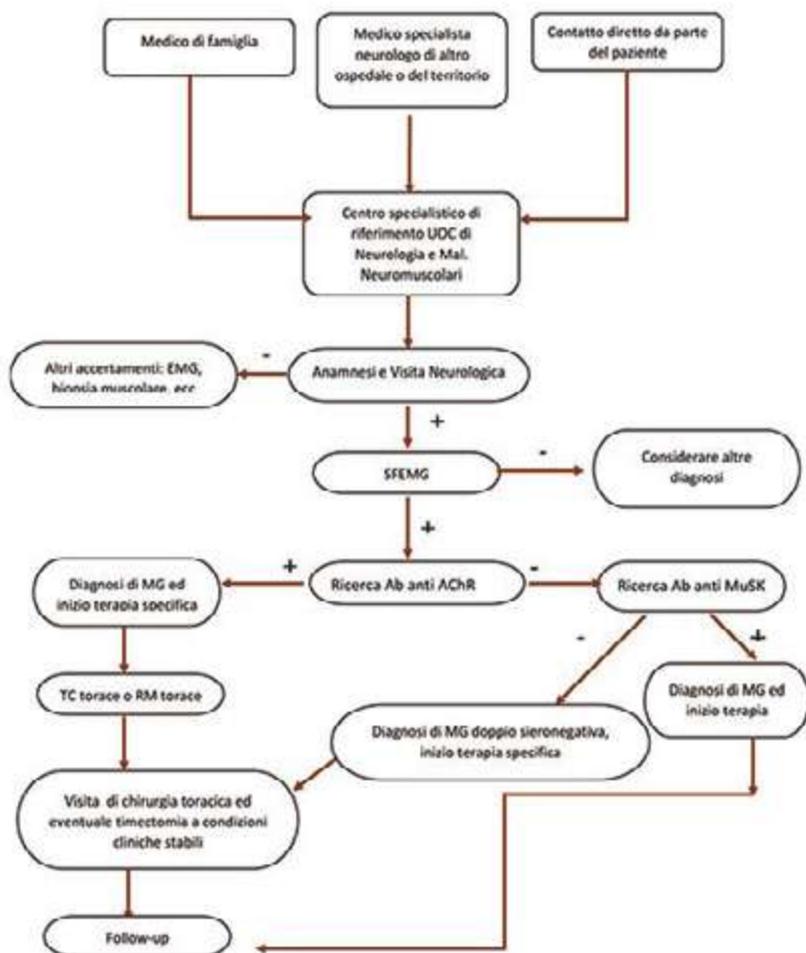
4.1.1 ALGORITMO 1: PERCORSO DIAGNOSTICO

4.1.2 ALGORITMO 2: TERAPIA MG GENERALIZZATA

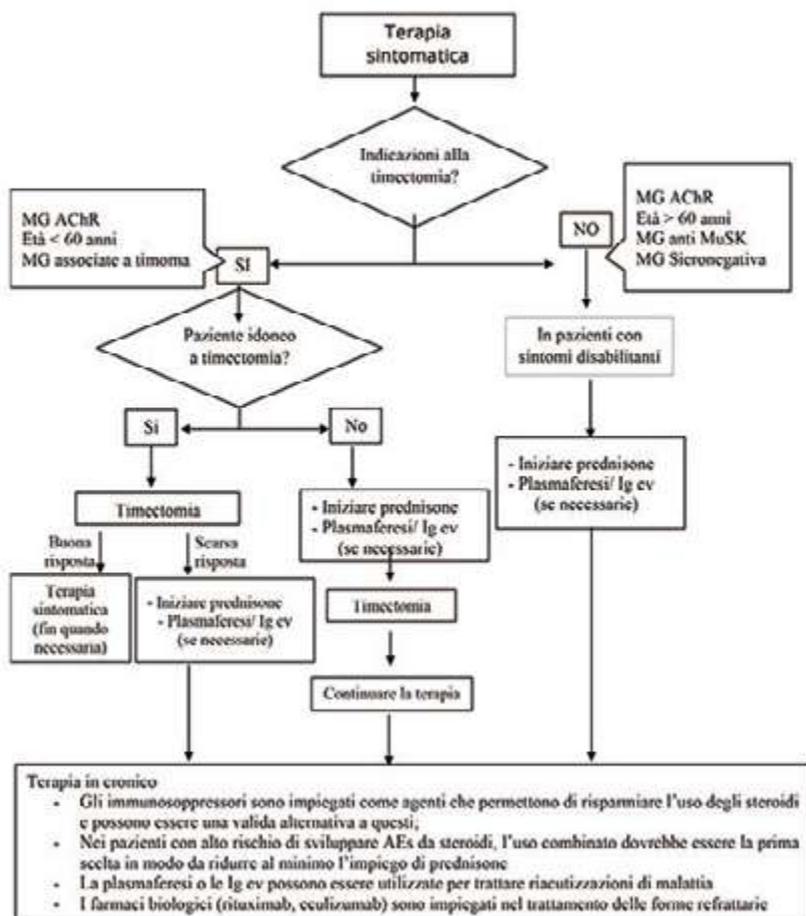
4.1.3 ALGORITMO 3: TERAPIA MG OCULARE

4.1.4 ALGORITMO 4: TERAPIA CRISI MIASTENICA

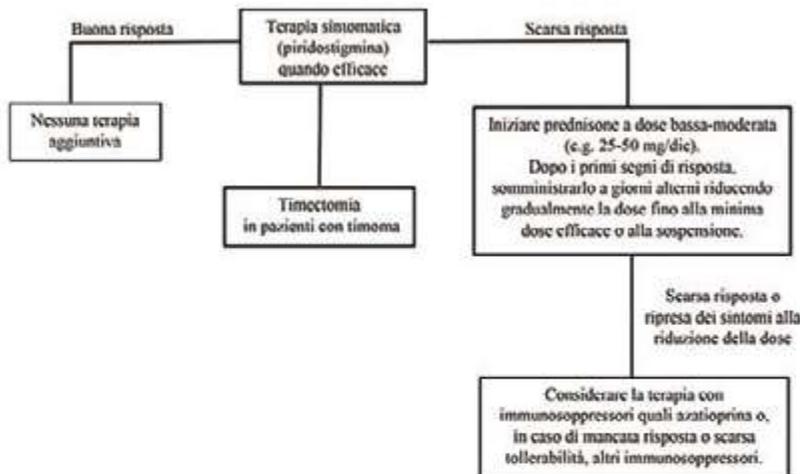
4.1.1 Algoritmo n.1 - 4.1.1 Percorso diagnostico



Algoritmo n. 2: 4.1.2 Terapia della MG generalizzata



Algoritmo n. 3 4.1.3 Terapia MG oculare



Algoritmo n. 4 4.1.4 Management delle crisi respiratorie

1. Riconoscere una crisi miastenica

Segni clinici di crisi miastenica insorgente:

- Respiro corto con tachipnea o ortopnea
- Impiego dei muscoli respiratori accessori
- Tosse inefficace ed ostruzione bronchiale da accumulo secrezioni
- Disfagia con aspirazione di saliva o cibo
- Insonnia e irrequietezza
- Tachicardia ed ipertensione (dovute ad incremento della CO₂)
- Disturbi autonomici (sudorazione, ipersalivazione)

L'impiego di inibitori della colinesterasi deve essere valutato con cautela
Fattori scatenanti (quali le infezioni polmonari) dovrebbero essere prontamente riconosciuti e trattati

2. Valutazione funzioni respiratorie

Capacità Vitale (CV):

- Una CV bassa (<25-30mL/kg) necessita di stretto monitoraggio
- CV <15mL/kg rappresenta un'indicazione alla ventilazione meccanica
- Se la CV è <10mL/kg la ventilazione meccanica è necessaria

Emogasanalisi:

- L'ipossiemia severa (PaO₂<60mmHg) compare tardivamente
- L'ipercapnia (PaCO₂>50mmHg) con acidosis richiede il trasferimento in terapia intensiva ed assistenza respiratoria

3. Assistenza respiratoria in Terapia intensiva

La ventilazione meccanica non invasiva Bi-PAP può prevenire il rischio di intubazione e le relative complicanze.

Fattori predittivi di inefficacia della ventilazione Bi-PAP sono il ristagno di secrezioni bronchiali e l'ipercapnia.

Per i pazienti non candidabili all'uso della Bi-PAP o nei pazienti in cui la Bi-PAP si è rivelata inefficace, è richiesta l'intubazione.

4. Terapie specifiche

- Iniziare terapia con prednisone ad alte dosi (1-1.5 mg/kg/die)
- In associazione con plasmaferesi (5-6 feresi) o trattamento con Ig ev (2 g/kg)
- Sospendere la terapia con inibitori dell'acetilcolinesterasi quando il paziente è intubato e ripristinarla allo svezzamento dalla ventilazione meccanica.

BIBLIOGRAFIA*

Andersen JB, Haldal AT, Engeland A, Gihlus NE (2014) Myasthenia gravis epidemiology in a national cohort; combining multiple disease registries. *Acta Neurol Scand (Suppl)* 198:26-311

Andreetta F, Rinaldi E, Bartoccioni E, et al (2017) Diagnostics of myasthenic syndromes: detection of anti-AChR and anti-MuSK antibodies. *Neurol Sci (Suppl 2)*: 5253-257.

Antozzi C (2013), Immunoabsorption in patients with autoimmune ion channel disorders of the peripheral nervous system. *Atheroscler Suppl* 14:219-222

Antozzi C, Brenna G, Baggi F, et al (2016), Validation of the Besta Neurological Institute rating scale for myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 53:32-37.

Bandoli G, Palmsten K, Forbess Smith CJ, Chambers CD (2017), A review of systemic corticosteroid use in pregnancy and the risk of select pregnancy and birth outcomes. *Rheum Dis Clin North Am* 43:489-502.

Baggi F et al (2013), Complete stable remission and autoantibody specificity in myasthenia gravis, *Neurology* 80:188-195.

Bentar M (2006) A systematic revue of diagnostic studies in myasthenia gravis. *Neuromus Disord* 16:459-467.

Bourque PR et al (2016) Subcutaneous immunoglobulin therapy in the chronic management of myasthenia gravis: a retrospective cohort syudy. *PLoS One* 11:e0159993.

Evoli A, Padua L (2013), Diagnosis and therapy of myasthenia gravis with antibodies to muscle-specific kinase. *Autoimmun Rev* 12:932-935.

Evoli et al, Italian recommendations for the diagnosis and treatment of myasthenia gravis, *Neurological Sciences* (2019) 40:1111-1124.

Fakiri MO, et al (2013), Accuracy of the ice test in the diagnosis of myasthenia gravis in patients with ptosis. *Muscle Nerve* 48: 902-904.

Ghhlus NE, Verschuuren jj (2015), Myasthenia gravis: subgroup classification and therapeutic strategies. *Lancet Neurol* 14 1023-1036.2.

Grob D et al (2008), Lifetime course of myasthenia gravis, *Muscle & Nerve* 37: 141-149.

Maggi L, Bernasconi P, D'Amico A et al (2018), Italian recommendations for diagnosis and management of congenital myasthenic syndromes. *Neurol Sci*. <https://doi.org/10.1007/s10072-018-3682-x>.

Hehir MK, Burns TM, Alpers J, et al (2010), Mycophenolate mofetil in AChR-antibody-positive myasthenia gravis: outcomes in 102 patients. *Muscle Nerve* 41: 593-598

Howard JF Jr (2013) Electrodiagnosis of disorders of neuromuscular transmission. *Phys Med Rehabil Clin N Am* 24:169-192.

Howard JF Jr, Utsugisawa K, Benatar M, et al (2017), Safety and efficacy of eculizumab in anti-acetylcholine receptor antibody-positive refractory generalised myasthenia gravis (REGAIN): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre study. *Lancet Neurol* 16:976-986.

Huda S, Waters P, Woodhall M, et al (2017), IgG-specific cell-based assay detects potentially pathogenic MuSK-Abs in seronegative MG. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 4:e357.

Jaretzki A 3rd, Barohn RJ, Ernstoff RM, et al (2000), Myasthenia gravis: recommendations for clinical research standards. Task Force of the Medical Scientific Advisory Board of the Myasthenia Gravis Foundation of America. *Neurology* 5: 16-23.

Kanth KM, Solorzano GE, Goldman MD (2016), PML in a patient with myasthenia gravis treated with multiple immunosuppressing agents. *Neurol Clin Pract* 6:e17-e19.

Keeseey, JC (2004), Clinical evaluation and management of myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 29:484-505.

Kerty E, Elsais A, Argov Z, et al (2014) EFNS/ENS Guidelines for the treatment of ocular myasthenia. *Eur J Neurol* 21:687-693.

Mantegazza R, Baggi F, Bernasconi P, et al (2003) Video-assisted thoracoscopic extended thymectomy and extended transsternal thymectomy (T-3b) in non-thymomatous myasthenia gravis patients: remission after 6 years of follow-up. *J Neurol Sci* 212:3 1-36.

Mantegazza R, Bonanno S, Camera G, et al (2011), Current and emerging therapies for the treatment of myasthenia gravis. *Neuropsychiatr Dis Treat* 7:151-160.

Marx A, Pfister F, Schalke B et al (2013), The different roles of the thymus in the pathogenesis of the various myasthenia gravis subtypes. *Autoimmun Rev* 12:875 -884.

Casetta et Al (2010), Myasthenia gravis: a changing pattern of incidence 257(12):2015-9. doi: 10.1007/s00415-010-5651-z. Epub 2010 Jul 11.

Sghirlanzoni A, Peluchetti D, Mantegazza R, et al (1984) Myasthenia gravis: prolonged treatment with steroids. *Neurology* 34: 170-174.

Tandan R, Hehir MK 2nd, Waheed W, Howard DB (2017), Rituximab treatment of myasthenia gravis: a systematic review. *Muscle Nerve* 56: 185-196

Tindall RS, Phillips JT, Rollins JA, et al (1993), A clinical therapeutic trial of cyclosporine in myasthenia gravis. *Ann N Y Acad Sci* 681:539-551

Vernino S, Lennon VA (2004), Autoantibody profiles and neurological correlations of thymoma. *Clin Cane Res* 10:7270-7275.

Vincent A, Palace J, Hilton-Jones D. Myasthenia gravis. *Lancet*. 2001 Jun 30;357(9274):2122- 2128

Wendell LC, Levine JM (2011) Myasthenic crisis. *Neurohospitalist* 1: 16-22.

Witoonpanich R, et al. Electrophysiological and immunological study in myasthenia gravis: diagnostic sensitivity and correlation. *Clin Neurophysiol*. 2011;122:1873-7.

Wolfe GI, Herbelin L, Nations SP, et al (1999) Myasthenia gravis activities of daily living profile. *Neurology* 52:1487-1489.

Wolfe GI, Kaminski HJ, Aban IB, et al (2016) Randomized trial of thymectomy in myasthenia gravis. *N Engl J Med* 375:511-522.

Zisimopoulou P, Evangelakou P, Tzartos J, et al (2014) A comprehensive analysis of the epidemiology and clinical characteristics of anti-LRP4 in myasthenia gravis. *J Autoimmun* 52:139-

*Elenco non esaustivo

SITOGRAFIA*

- www.osservatoriomalattierare.it/malattie-rare/miastenia
- <https://www.fondazioneeserono.org/malattie-rare/patologie-malattie-rare/miastenia-grave-malattie-rare/miastenia-grave-miastenia-gravis/>
- www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=IT&Expert=589
- www.issalute.it/index.php/la-salute-dalla-a-alla-z-menu/m/miastenia-gravis
- www.ospedalebambinogesu.it/miastenia-gravis-89914/
- www.uildm.org/miastenia-grave
- www.norpd.no/Viktig.aspx
- www.eumga.eu/EuMGA/Welcome.html
- www.viverelamiastenia.it
- www.assmiastenia.it
- www.miasteniainsieme.it
- www.associazionemiasteniagravis.it
- www.miastenia.it

*Elenco non esaustivo



OMAR

OSSERVATORIO MALATTIERARE

O.Ma.R. - Osservatorio Malattie Rare rappresenta la prima e unica agenzia giornalistica, in Italia e in Europa, interamente dedicata alle malattie rare e ai tumori rari. Da circa un decennio, l'intuizione editoriale della giornalista Ilaria Ciancaleoni Bartoli è diventata la più affidabile fonte di informazione sul tema della rarità in sanità. La testata giornalistica è consultabile gratuitamente online e si rivolge a tutti gli stakeholder del settore. La mission dell'Osservatorio è produrre e far circolare una informazione facilmente comprensibile, ma scientificamente corretta, su tematiche ancora poco note, mettendo le proprie competenze a disposizione degli altri media, dei pazienti e di tutti gli stakeholder del settore. La correttezza scientifica è assicurata da un accurato vaglio delle fonti e dal controllo di un comitato scientifico composto dai maggiori esperti del settore.