



Scheda Percorso Diagnostico, Terapeutico e Assistenziale (PDTA) relativo a:

MIASTENIA GRAVIS - RFG101

Denominazione/codice di esenzione come da DGR 962/2017 (DPCM 12/01/2017)

vedi: www.malattierare.toscana.it

Il presente PDTA vale solo per la malattia afferente sopra citata.

1. Definizione

La **Miastenia gravis** (MG) è un disturbo acquisito della giunzione neuromuscolare causato dalla presenza di anticorpi (Abs) diretti contro le proteine della membrana post-sinaptica. L'attacco anticorpale causa alterazioni morfologiche e funzionali che riducono l'efficienza della trasmissione neuromuscolare. Tra gli anticorpi patogeni, gli anticorpi anti-recettore acetilcolina (AChR-Abs) sono di gran lunga gli anticorpi più comunemente rilevati, presenti nell'85-90% dei pazienti con malattia generalizzata e nel 50% dei casi con sintomi puramente oculari. Circa il 10% dei pazienti presenta anticorpi anti tirosin-chinasi muscolo specifica (MuSK), una proteina muscolare trans-membrana che è cruciale per la stabilizzazione della membrana post-sinaptica. Ulteriori studi sono comunque in corso per identificare altri anticorpi responsabili di altre forme di miastenia generalizzata ancora quindi al momento identificate nel gruppo delle cosiddette miastenie sieronegative.

Il sintomo cardine della MG è la facile **esauribilità muscolare** che si traduce, come sintomo, in una progressiva grave debolezza. La diagnosi e la terapia della miastenia possono essere complesse vista la marcata variabilità della sintomatologia da paziente a paziente e nelle diverse fasi della malattia anche nello stesso paziente. Pur trattandosi di una malattia cronica che può condizionare notevolmente chi ne viene colpito, la diagnosi tempestiva e l'impostazione di cure adeguate e personalizzate permettono alla maggior parte dei pazienti miastenici il raggiungimento di una normale qualità di vita.

2. Popolazione a cui rivolgersi (criteri di ingresso)

La MG è una **Malattia Rara** con prevalenza stimata in Italia di circa 7.7-11.1 per 100,000 abitanti. La malattia può colpire tutte le età ed è presente in tutte le etnie. La malattia deve essere sospettata in tutti i pazienti che presentano un'aumentata esauribilità muscolare e deficit di forza ad andamento anche fluttuante di specifici gruppi muscolari, che peggiorano con l'affaticamento e spesso alla sera e migliorano con il riposo.

Tutti i distretti muscolari possono essere potenzialmente interessati dalla malattia e le manifestazioni cliniche possono essere molto variabili da paziente a paziente. **Tra i distretti più tipicamente colpiti ricordiamo la muscolatura oculare estrinseca e palpebrale (ptosi e diplopia), la muscolatura facciale (ipostenia dei muscoli orbicolari delle palpebre, difficoltà a sorridere, gonfiare le guance e fischiare), la muscolatura masticatoria (difficoltà a masticare e ptosi mandibolare), la muscolatura bulbare (disartria, rinolalia, disfagia, ipostenia della muscolatura linguale e nucale) e la muscolatura degli arti.** La complicanza più temibile della MG è l'insufficienza respiratoria acuta, meglio nota come **Crisi Miastenica**, dovuta all'interessamento della muscolatura respiratoria e/o delle vie aeree superiori.

Nell'85% dei casi la malattia esordisce con disturbi oculari ma nell'80% di questi pazienti i sintomi generalizzano entro i primi due anni dall'esordio (*Grob et al., Muscle and Nerve, 2008*). Il decorso è molto variabile, in genere caratterizzato da peggioramenti alternati a fasi di remissione. Inoltre, si stima che circa il 15-20% dei pazienti miastenici vada incontro a una crisi miastenica almeno una volta nella vita, soprattutto nei primi 8-12 mesi dall'esordio



della malattia. In circa il 20% dei pazienti la crisi miastenica può anche rappresentare il sintomo di esordio della malattia.

3. Criteri diagnostici

PREMESSA/INTRODUZIONE

La diagnosi e la terapia della miastenia possono essere complesse data anche la marcata variabilità delle espressioni cliniche non solo da paziente a paziente ma anche nello stesso paziente, a seconda delle diverse fasi di malattia. È spesso quindi necessaria un'attenta personalizzazione del trattamento e della gestione della malattia.

Negli ultimi anni sono state pubblicate numerose linee guida per la diagnosi ed il trattamento della MG sia internazionali (*Sanders et al., Neurology, 2016*) che nazionali (*Sussman et al., Pract Neurol, 2015; Melzer et al., J Neurol 2016; Murai, Clin and Exper Neuroimm 2015*). Sono inoltre state da poco pubblicate **le ultime linee guida e raccomandazioni italiane, frutto di una collaborazione tra i principali Centri per la diagnosi e il trattamento della miastenia in Italia - Italian recommendations for the diagnosis and treatment of myasthenia gravis** (*Evoli A, Ricciardi R et al., Neurol Sci. 2019 Jun;40(6):1111-1124*).

ELEMENTI CLINICI

Secondo le più recenti linee guida, **la presenza di sintomi tipici e di anticorpi specifici è sufficiente a confermare la diagnosi di MG** (*Gilhus e Verschuuren, Lancet Neurology 2015; Sussman et al. Pract Neurol 2015*). La sintomatologia tipica è caratterizzata principalmente da debolezza muscolare fluttuante in più distretti, tra cui quelli della muscolatura oculare estrinseca e palpebrale (ptosi e diplopia), della muscolatura facciale (ipostenia dei muscoli orbicolari delle palpebre, difficoltà a sorridere, gonfiare le guance e fischiare), della muscolatura masticatoria (difficoltà a masticare e ptosi mandibolare), della muscolatura bulbare (disartria, rinolalia, disfagia, ipostenia della muscolatura linguale e nucale) e della muscolatura degli arti.

Una complicanza potenzialmente letale della MG è poi la **Crisi Miastenica**, ovvero un'insufficienza respiratoria acuta dovuta alla compromissione della muscolatura respiratoria, all'ostruzione delle vie aeree superiori da parte delle secrezioni bronchiali e/o all'aspirazione di saliva o bolo alimentare. La crisi miastenica è di solito preceduta o si associa a un importante deficit della muscolatura bulbare e può essere scatenata da infezioni respiratorie, interventi chirurgici, anestesia, utilizzo di farmaci controindicati o brusche variazioni del dosaggio della terapia steroidea.

DATI LABORATORISTICI

In tutti i pazienti con sospetto clinico di MG, è necessario eseguire il **dosaggio degli anticorpi antirecettore acetilcolina, che risultano positivi nell'85-90% dei pazienti** con malattia generalizzata e nel 50% dei casi con sintomi puramente oculari (*Benatar M. et al, Neurology, 2007*). Se questi risultano negativi, deve essere effettuato anche il dosaggio degli **anticorpi anti tirosin-chinasi muscolo specifica (MuSK)**, che **sono presenti nel 10% della popolazione miastenica**.

ELEMENTI STRUMENTALI

La diagnosi di MG è supportata anche da indagini elettrofisiologiche quali il Test di Stimolazione Ripetitiva a bassa frequenza e l'Elettromiografia di Singola Fibra. Tali esami rivestono particolare importanza soprattutto in caso di negatività dei dosaggi anticorpali o quando questi non siano prontamente disponibili, in condizioni di emergenza/urgenza (p.es. pazienti in rianimazione) e per la diagnosi differenziale tra MG e altre patologie neuromuscolari. La diagnostica elettrofisiologica dovrebbe essere effettuata sempre da specialisti neurofisiologi esperti nella diagnosi di miastenia per la significativa incidenza di falsi negativi (p.es. esecuzione del test di stimolazione ripetitiva da muscoli non affetti o durante terapia con anticolinesterasici) e falsi positivi (p.es. alterazioni dell'elettromiografia di singola fibra in patologie diverse da MG). La lettura attenta dei reperti neurofisiologici con specifiche implementazioni permette inoltre un eventuale diverso inquadramento del disturbo della placca neuromuscolare (p.es. forme post-sinaptiche congenite o paraneoplastiche, sindrome di Lambert-Eaton).



Altri esami (RM encefalo e muscolare, elettromiografia ed elettroencefalografia, dosaggio enzimi muscolari e acido lattico, test ischemico al lattato, esami di funzionalità tiroidea, esame liquor, ecc.) sono indicati per **diagnosi differenziale** quando la prima valutazione clinica e strumentale suggerisce possibili diagnosi alternative.

ELEMENTI GENETICI/BIOLOGIA MOLECOLARE

non pertinente

ULTERIORI ELEMENTI DI POSSIBILE SUPPORTO PER LA DIAGNOSI

Ulteriori esami a supporto per la diagnosi sono rappresentati dai **Test farmacologici con inibitori dell'acetilcolinesterasi** (Test al cloridrato di edrofonio o alla Intrastigmina).

Solo in particolari casi e per la specifica localizzazione prevalentemente oculare dei disturbi, può essere effettuato l'**Ice Pack Test** (Meriggioli & Sanders, *Lancet Neurology*, 2009).

Un elemento fondamentale per la diagnosi è poi rappresentato sempre anche dall'attenta **osservazione dell'ammalato** e dalla **risposta soggettiva alla terapia farmacologica specifica**. Caratteristica importante della miastenia è infatti la frequente e rilevante **singolarità sintomatologica** e la conseguente necessità di costruire quindi spesso terapie molto personalizzate per ogni paziente.

MIASTENIA GRAVIS E PATOLOGIA TIMICA CORRELATA

In tutti i pazienti con diagnosi di Miastenia Gravis è poi necessario effettuare lo **studio della loggia mediastinica con TC torace con mdc. Non vi sono controindicazioni all'utilizzo del mdc iodato nei pazienti miastenici non allergici e soprattutto con un buon compenso della malattia.**

Il **Timo** gioca infatti un ruolo importante nell'innescare della Miastenia autoimmune e in circa il 50-55% dei casi è rilevabile una sua iperfunzione ovvero un'**Iperplasia timica** (A. Marx et al., *Autoimmun Rev*, 2013).

Nel 10-20% dei casi si rileva invece la presenza di un **Timoma**. Il **Timoma** è una neoplasia abbastanza rara che insorge a partenza dalla ghiandola timica, posizionata nel mediastino anteriore e che rende molto spesso necessario un trattamento chirurgico radicale. **In base alla tipologia dell'esame istologico del timoma può essere anche necessario associare all'intervento una chemioterapia e spesso una radioterapia post chirurgica.** Questa patologia può rendere quindi il percorso del paziente miastenico anche di tipo oncologico con conseguente necessità di un'importante collaborazione multidisciplinare nella diagnosi e nel trattamento di questa neoplasia quando è associata alla miastenia.

L'improvvisa ripresa della sintomatologia miastenica, in pazienti già sottoposti a timestomia e in remissione o buon controllo clinico della malattia può invece essere spesso correlata a una **recidiva del timoma** precedentemente asportato che impone una TC urgente del mediastino.

Il **Timoma** si può associare anche ad altre patologie paraneoplastiche neurologiche e non neurologiche, quali la neuromiotonia, la sindrome di Morvan, l'encefalite limbica paraneoplastica, la sindrome dell'uomo rigido, l'ipogammaglobulinemia e l'aplasia eritroide pura.

SINDROMI MIASTENIFORMI, MIASTENIE CONGENITE E POSSIBILI DIAGNOSI DIFFERENZIALI

La diagnosi differenziale va posta in primis con altre patologie della placca neuromuscolare su base ereditaria (sindromi miasteniche congenite) e acquisite (sindrome di Lambert-Eaton).

Le Miastenie Congenite sono rare forme di miastenia su base genetica-ereditaria, che si possono presentare fin dalla nascita o in età giovanile. La sintomatologia clinica è molto diversa da caso a caso, così come il dato neurofisiologico e la risposta alla terapia farmacologica sintomatica. La valutazione clinico-anamnestica, neurofisiologica e la risposta ai test farmacologici aiuta ad inquadrare il difetto di trasmissione trans-membrana (pre-sinaptico/sinaptico/post-sinaptico) e la tipologia di trasmissione (de novo, AR, AD,) e di circoscrivere il complesso programma d'indagini genetiche. A tale riguardo, è fondamentale la possibilità di un rapido accesso a centri specifici clinici con esperienza



nella diagnosi e nel trattamento di tali patologie e Unità Operative in grado, tramite metodiche di sequenziamento Next Generation Sequencing, di confermare il sospetto clinico e di inquadrare il genotipo responsabile della patologia.

La Sindrome di Lambert-Eaton è invece una patologia autoimmune, paraneoplastica nel 50-60% dei casi, associata frequentemente alla presenza di auto-anticorpi anti-canale Ca voltaggio-dipendenti a livello presinaptico (VGCC-Ab).

La diagnosi di sindrome di Lambert-Eaton si fonda, oltre che sulla **valutazione clinica, anche sulle indagini neurofisiologiche e sulla ricerca degli autoanticorpi specifici**. In particolare, i test elettromiografici di stimolazione ripetuta evidenziano, in queste forme, un tipico incremento dell'ampiezza del CMAP dopo stimolazione ad alta frequenza (50 Hz) o dopo esercizio. In tutte le forme di Sindrome di Lambert-Eaton è necessario **effettuare le indagini radiologiche volte alla ricerca di un'eventuale neoplasia** concomitante e, in particolare, del tumore polmonare a piccole cellule.

Tra le altre patologie che mimano la MG, soprattutto nelle sue forme oculari e bulbari, devono essere ricordate le forme acute di **Poliradicoloneuropatia** con prevalente coinvolgimento dei nervi cranici (sindrome di Miller Fisher e varianti), la malattia del motoneurone, il botulismo e le miopatie mitocondriali. Fondamentale in questi casi è anche un'attenta valutazione clinica del paziente (con significativa e costante minore fluttuazione dei segni clinici nel corso della giornata) e il ruolo della neurofisiologia.

In particolare, il **Botulismo** è una malattia provocata da un'intossicazione alimentare conseguente l'ingestione di alimenti contenenti la tossina botulinica prodotta dal batterio *Clostridium botulinum*. La sintomatologia può esordire con disturbi simil-miastenici: difficoltà a deglutire, a parlare, diplopia, ptosi palpebrale, difficoltà a respirare e a muovere i muscoli facciali. È quindi fondamentale non confondere questa patologia infettiva con una crisi miastenica mettendo in atto le terapie specifiche e assistendo il paziente anche dal punto di vista respiratorio.

4. Criteri terapeutici

TERAPIE MEDICHE

PIRIDOSTIGMINA

L'obiettivo principale del **trattamento della MG** deve essere quello di ottenere un buon controllo dei sintomi in assenza di significativi effetti collaterali dovuti al trattamento specifico (*Sanders DB et al., Neurology, 2016*). Questo obiettivo può essere raggiunto solo attraverso scelte terapeutiche che devono essere il più possibile costruite su misura per il singolo paziente.

Le linee guida suggeriscono un approccio graduale e personalizzato in cui le scelte terapeutiche devono essere basate sulle caratteristiche di malattia (pattern autoanticorpale, età di esordio, patologia timica associata), sulla severità dei sintomi e sulla presenza di eventuali comorbidità (Tabella 1).

Nei pazienti con anticorpi anti-recettore acetilcolina positivi può essere effettuato un primo tentativo terapeutico con solo **inibitori dell'acetilcolinesterasi** come la Piridostigmina che è il composto disponibile per la terapia orale in Italia. I farmaci Anticolinesterasici rappresentano infatti il trattamento sintomatico della Miastenia e sono in genere i farmaci di prima scelta nella Miastenia Gravis con anticorpi anti-recettore acetilcolinico positivi.

La **Piridostigmina 60 mg** assunta per os agisce in media entro 45 minuti e **dura 4 ore** per cui l'intervallo utile fra una dose e la successiva è, in media, di 4 ore. Le compresse da 60 mg sono divisibili in 4/4 allo scopo proprio di consentire dosaggi personalizzati, adeguati cioè alle condizioni e alle necessità del singolo paziente. La Piridostigmina da 60 mg va assunta preferibilmente a digiuno almeno 45 minuti o un'ora prima di mangiare per poter avere così il massimo dell'efficacia.



La **Piridostigmina 180 mg a rilascio prolungato** ha invece una **durata d'azione di circa 8 ore** per consentire così un riposo notturno senza interruzioni del sonno. Anche le compresse da 180 mg sono divisibili per poter essere utilizzate alla dose necessaria per ogni paziente. L'utilizzo è solo notturno perché l'assunzione di cibo dopo la sua somministrazione può ridurre notevolmente l'efficacia e la durata di effetto.

L'orario di somministrazione delle compresse di Piridostigmina da 60 mg, chiaramente ai dosaggi stabiliti nel singolo caso è, in genere, ad esempio, così suddiviso: **ore 7-11-15-19. Alle ore 23 è invece opportuno assumere la Piridostigmina da 180 mg** la cui maggiore durata d'azione copre perfettamente l'intervallo di tempo dalle ore 23 alle ore 7 del giorno successivo (8 ore). **La Piridostigmina da 180 perde la sua efficacia se frantumata e sciolta in acqua per essere somministrata per SNG quindi, in caso di disfagia, va sostituita con Piridostigmina da 60 mg alle ore 23 e 3, al dosaggio equivalente.**

Questo tipo di Piridostigmina può infatti essere polverizzata e somministrata sciolta in acqua per SNG.

Nei pazienti con MG anti-MuSK il trattamento con gli inibitori dell'acetilcolinesterasi deve sempre essere evitato. È infatti inefficace e determina solo la comparsa di gravi effetti collaterali colinergici.

Anche nei pazienti Sieronegativi l'utilizzo di Piridostigmina andrebbe sempre evitato anche per gli effetti collaterali che determina a causa dell'assenza del blocco del recettore nicotinic.

Nei pazienti con **positività degli anticorpi Anti Recettore Acetilcolinico**, inoltre, l'utilizzo di Piridostigmina a **dosaggi superiori a quelli necessari può essere causa di importanti effetti collaterali colinergici che vanno valutati caso per caso.**

Infine, nei pazienti con **Timoma** si riscontra spesso **un'ipersensibilità alla Piridostigmina**. Questi pazienti, infatti, spesso manifestano effetti collaterali colinergici anche con basse dosi di terapia anticolinesterasica che spesso ne impediscono l'utilizzo. In alcuni di questi pazienti si può rilevare anche una forma di **Neuromiotonia** che necessita di terapia specifica (in prevalenza Carbamazepina).

Ecco i principali effetti collaterali correlati a sovradosaggio di Piridostigmina o alla sua somministrazione in pazienti sieronegativi per gli AchRAB oppure positivi per gli Anti Musk:

- Crampi muscolari
- Fascicolazioni Muscolari
- Tremori
- Blocchi delle articolazioni delle dita delle mani o dei piedi
- Miochimie perioculari
- Diarrea e crampi addominali
- Nausea, Vomito
- Incontinenza urinaria
- Aumento della sudorazione
- Aumento della salivazione
- Aumento della lacrimazione

Nei casi più gravi il sovradosaggio dei farmaci anticolinesterasici può sfociare nella crisi colinergica, che si manifesta con un rapido peggioramento dell'ipostenia muscolare associato a sintomi di tipo nicotinic (**tremori, miochimie, fascicolazioni, crampi muscolari, trisma**) e di tipo muscarinic (**crampi addominali, diarrea, nausea, vomito, scialorrea, aumento delle secrezioni bronchiali, broncospasmo, bradicardia, ipotensione, miosi, aumento della sudorazione e della lacrimazione, incontinenza urinaria**) fino al possibile blocco della muscolatura respiratoria. La terapia della crisi colinergica si basa, oltre che sul supporto cardio-respiratorio, sull'utilizzo di atropina.



TERAPIA CORTISONICA

In caso di scarso controllo della miastenia, con la sola terapia con farmaci sintomatici come gli anticolinesterasici, potranno essere associati alla Piridostigmina anche i **Corticosteroidi** ed eventualmente gli Immunosoppressori.

La **Terapia Cortisonica** è la base, soprattutto iniziale, del trattamento per la MG. Nella fase iniziale della malattia la grande maggioranza dei pazienti necessita infatti della terapia steroidea che è molto efficace nel ripristinare, anche abbastanza rapidamente, la normale resistenza muscolare in una elevata percentuale di casi, quando utilizzata al dosaggio utile nel singolo paziente.

La Terapia cortisonica più comunemente impiegata nel trattamento della Miastenia è il **PREDNISONE**. È questo in genere il farmaco di prima scelta per le forme di malattia non controllabili in modo soddisfacente con i soli farmaci sintomatici, gli Anticolinesterasici (Piridostigmina). Il Prednisone è disponibile sia in compresse da 25 mg che da 5 mg, il che facilita la costruzione di terapie a dosaggi personalizzati e la successiva lenta e attenta riduzione del farmaco, una volta raggiunto il miglioramento stabile della malattia.

Secondo la nostra esperienza, la dose iniziale nei pazienti con MG generalizzata è in genere di 12,5 mg per tre giorni, per poi passare a 25 mg e se il dosaggio non è sufficiente a contenere la malattia, dopo 3-4 giorni a 37,5 mg e poi a 50 mg. La maggior parte dei pazienti migliora drasticamente con 50 mg. Se questo dosaggio non risultasse sufficiente si può passare a 62,5 mg e poi a 75 e molto raramente a 100 mg al giorno.

La titolazione della terapia steroidea andrebbe comunque effettuata in base alla gravità di malattia fino alla dose minima efficace a controllare la Miastenia. Il cortisone si somministra in genere in **monosomministrazione alle ore 8 dopo colazione**. Questo riduce la comparsa degli effetti collaterali correlati alla terapia steroidea.

I dosaggi di prednisone necessari al controllo delle **forme puramente oculari** sono di solito inferiori a quelli necessari nelle forme generalizzate ma nella fase iniziale delle forme oculari importanti può anche essere necessario l'utilizzo di dosaggi medio-alti.

In casi particolarmente gravi e nei pazienti critici, in cui è importante ottenere un rapido miglioramento, il **Prednisone può essere temporaneamente sostituito con il Desametasone** in fiale per via intramuscolare o endovenosa (25 mg di prednisone equivalgono a 4 mg di Desametasone). Questo ci consente la costruzione anche di dosaggi analoghi quando la somministrazione del Prednisone viene sostituita con quella del Desametasone.

Deve essere sempre segnalata **la possibilità di un transitorio peggioramento indotto dall'inizio della terapia steroidea**, soprattutto nelle forme caratterizzate da un'importante sintomatologia bulbare.

Una volta ottenuto un miglioramento stabile della malattia (nella maggior parte dei casi dopo 4-6 settimane di trattamento giornaliero ad alte dosi), il dosaggio del prednisone va ridotto molto lentamente in base all'andamento della malattia fino al dosaggio minimo sufficiente a contenere la malattia o fino alla sua sospensione quando possibile e dopo un'adeguata durata di terapia.

La terapia cortisonica può essere sempre protratta ai dosaggi utili e per i tempi che in ogni caso si rendono necessari. **La rapida riduzione o la brusca interruzione** di questa terapia possono infatti determinare peggioramenti, anche gravi, della sintomatologia miastenica.

Secondo la nostra esperienza, è preferibile mantenere la terapia a **somministrazione quotidiana (ogni giorno lo stesso dosaggio)** piuttosto che a giorni alterni anche perché questo schema terapeutico facilita le successive progressive riduzioni e riduce il rischio di peggioramento della sintomatologia durante il calo del dosaggio dello steroide nella prospettiva della sua futura sospensione, spesso in seguito alla timectomia.

Gli effetti collaterali della terapia cronica con corticosteroidi includono osteoporosi, disturbi oculari (cataratta e glaucoma), diabete mellito, ipertensione, aumento di peso e disturbi cutanei e gastrointestinali per cui è necessario somministrare precocemente calcio e Vitamina D3 per ridurre drasticamente gli effetti collaterali e ottenere una buona tollerabilità della terapia steroidea.



In caso di risposta solo parziale alla terapia steroidea, comorbidità (soprattutto patologie cardiovascolari, diabete o osteoporosi), effetti collaterali gravi o necessità di dosi elevate di cortisonici, gli **Immunosoppressori** (in primis Azatioprina) possono essere associati al cortisone come “agenti risparmiatori di steroidi” o sostituirli completamente quando possibile.

LA MIASTENIA CON ANTICORPI ANTI MUSK

Rappresenta circa il 10% delle forme di miastenia che fino a pochi anni fa venivano definite “sieronegative”. C'è una netta **predominanza di pazienti con disturbi di tipo bulbare** ed infatti le difficoltà a deglutire, a masticare e a parlare sono spesso importanti in questo tipo di malati. Anche i **problemi oculari** possono essere presenti con ptosi palpebrale e diplopia anche importanti.

La **terapia cortisonica** rappresenta un trattamento molto importante ed efficace in questa forma di Miastenia.

A differenza di quanto accade nei pazienti con Anticorpi anti-AchR positivi **il miglioramento clinico, che si ottiene con la terapia, si correla spesso a una riduzione del dosaggio anticorpale.**

Non essendoci un blocco del recettore nicotinico, da parte dell'anticorpo, **l'utilizzo della terapia anticolinesterasica con Piridostigmina è inutile e dannoso** perché causa importanti disturbi collaterali colinergici. È quindi opportuno **evitare l'utilizzo di Piridostigmina nei pazienti Anti Musk Positivi** (*HathakaY et al Neurology 2005*).

È stato inoltre scoperto che **l'Anticorpo Anti Musk interferisce proprio con la colinesterasi il che giustifica ulteriormente i fenomeni di intolleranza e di ipersensibilità che questi pazienti manifestano in seguito all'assunzione di Piridostigmina** (*Ha Young Shin et al J Clin Neurol 2014*).

Questo tipo di Miastenia non deve quindi utilizzare la Piridostigmina ma risponde molto bene al cortisone che infatti spesso rappresenta il trattamento migliore nella maggior parte di questi pazienti, a volte associato a cicli periodici di Immunoglobuline endovena. Molti immunosoppressori risultano invece scarsamente efficaci.

Anche **l'intervento di Timectomia risulta inutile nella Miastenia Anti Musk** (*D Lavernic et al J Neurol 2018*).

In genere, in molti pazienti Anti Musk positivi, si rileva spesso un livello soglia di cortisone al di sotto del quale i disturbi possono ripresentarsi anche in modo importante.

Il dosaggio steroideo ideale è quindi molto variabile da caso a caso ma, in alcuni casi, può arrivare anche ad essere molto basso.

Nei pazienti Anti Musk è importante anche **valutare periodicamente la funzionalità respiratoria** perché in alcuni casi possono andare incontro a problematiche respiratorie non manifeste.

IMMUNOSOPPRESSORI

Diversi tipi di **Immunosoppressori** sono utilizzati nel trattamento di MG. La risposta clinica a questi trattamenti richiede spesso un tempo molto più lungo rispetto a quello degli steroidi, arrivando anche a diversi mesi. Tra gli immunosoppressori, **l'AZATIOPRINA** rappresenta di solito il farmaco di prima **scelta anche perché consente risultati importanti e duraturi ma la sua efficacia inizia non mai prima di 7-9 mesi.**

L'Azatioprina è il farmaco immunosoppressore il cui impiego nella cura della miastenia riscuote ancora comunque i maggiori consensi. Può essere utilizzato come monoterapia immunosoppressiva (forme non gravi di malattia o quando esiste una controindicazione assoluta all'uso del cortisone) o in associazione agli steroidi quando questi non sono in grado, da soli, di contenere la sintomatologia in maniera soddisfacente o per ridurre la loro dose. **Il dosaggio di 100 mg/die, diviso in due somministrazioni appare essere, nella maggior parte dei casi, il dosaggio sufficiente a contenere la malattia, sempre se il paziente è sensibile a questo tipo di trattamento.**

L'Azatioprina non è infatti efficace in tutti i pazienti ma lo è, in genere, in circa il 60% dei casi. Ad eccezione di alcune situazioni, dosaggi superiori non sembrano incrementare il successo terapeutico a discapito invece di una quasi certa maggiore possibilità di comparsa di effetti collaterali importanti (anemia, leucopenia, piastrinopenia o alterazioni gravi degli indici di funzionalità epatica). Aspetti negativi dell'Azatioprina sono quindi rappresentati da questa **lunga latenza (in media anche 9 mesi) necessaria per raggiungere l'effetto terapeutico**, dalla possibile comparsa di effetti collaterali indesiderati (leucopenia, trombocitopenia, disturbi gastrointestinali, maggiore suscettibilità alle infezioni e aplasia



midollare, anche se abbastanza rara) e dalla comparsa, in alcuni soggetti, di innalzamento dei valori ematici degli indici di funzionalità epatica già dopo poche somministrazioni del farmaco e spesso in modo apparentemente anche del tutto asintomatico. Da qui l'importanza di effettuare, soprattutto nel primo mese di trattamento, **controlli ravvicinati degli indici di funzionalità epatica oltre che dell'emocromo (emocromo, transaminasi GOT e GPT, fosfatasi alcalina, bilirubina, gamma GT)**. Si consiglia di eseguire questi esami ogni settimana nel primo mese di terapia e di ripeterli poi ogni mese. Intolleranze e alterazioni della funzionalità epatica tardive sono infatti possibili. Quando l'Azatioprina è efficace rappresenta spesso comunque ancora il miglior trattamento immunosoppressivo per la miastenia ma, purtroppo, c'è anche un discreto numero di pazienti in cui questo tipo di terapia non ha alcuna efficacia sulla malattia. In circa 20-30% dei pazienti non risulta infatti efficace e questo non è prevedibile prima del suo utilizzo.

Altri farmaci immunosoppressori (**Ciclosporina A, Micofenolato Mofetile, Rituximab, Eculizumab**) possono essere utilizzati nella miastenia secondo le recenti linee guida e a seconda delle necessità e delle personali risposte del singolo paziente (vedi Tabella A).

Segnaliamo in particolare l'importanza della **Ciclosporina A** nelle forme resistenti di malattia anche per la sua rapidità di effetto (in genere 2 mesi) e per la sua rilevata notevole efficacia nel paziente con MG. Il dosaggio sufficiente a contenere bene la miastenia è, in media, quello di 100 mg due volte al giorno, con questo tipo di trattamento è importante controllare periodicamente gli indici di funzionalità renale.

Ci sono inoltre altri farmaci, soprattutto immunosoppressori, che vengono utilizzati nel trattamento della miastenia resistente prevalentemente in alcuni altri Centri.

MIASTENIA REFRATTARIA

Nonostante le numerose opzioni terapeutiche, circa il 5% dei pazienti con MG generalizzata viene riferito resistente ai trattamenti convenzionali. Questo sottogruppo di pazienti miastenici rientra quindi nella definizione di "MG refrattaria". Sebbene non vi sia ancora accordo unanime sulla definizione di MG refrattaria, possiamo includere in questa categoria i pazienti che hanno fallito il trattamento con corticosteroidi e almeno altri due farmaci immunosoppressori utilizzati in dosi adeguate e per la durata di tempo necessaria.

I pazienti con MG refrattaria tipicamente presentano sintomi scarsamente controllati dalla terapia in atto ed hanno frequenti crisi miasteniche, sviluppano effetti collaterali gravi ai trattamenti e/o sperimentano frequenti recidive cliniche a seguito dei tentativi di riduzione/sospensione della terapia specifica.

Fattori di rischio per lo sviluppo di MG refrattaria possono essere la precoce età di esordio, il sesso femminile, la positività per gli anticorpi anti-MuSK, la presenza di timoma.

Importante:

In generale, prima del trattamento con immunosoppressori, devono essere escluse infezioni attive, in particolare epatiti virali e tubercolosi. **Durante il trattamento, i controlli degli esami ematologici periodici sono obbligatori** e deve essere eseguita la sorveglianza delle complicanze, inclusi tumori correlati all'immunosoppressione, come tumori cutanei e ginecologici. Nei pazienti con storia neoplastica, il rischio associato all'immunosoppressione dovrebbe essere discusso con l'oncologo del paziente.

IMMUNOGLOBULINE ENDOVENA E PLASMAFERESI

Le **Immunoglobuline Endovena (IGIV)** e la **Plasmaferesi (PE)** rappresentano il trattamento elettivo della crisi miastenica e delle forme rapidamente ingravescenti della malattia. Possono essere importanti anche per la stabilizzazione del paziente in preparazione all'intervento chirurgico di timestomia e rappresentano comunque un possibile mezzo per la riduzione della terapia cortisonica in atto.

Sono molto utili anche all'inizio del trattamento steroideo in pazienti con sintomi bulbari gravi nell'attesa dell'effetto della terapia cortisonica e/o immunosoppressiva e nei pazienti non responsivi alla terapia cortisonica e/o



immunosoppressiva o aventi controindicazioni al loro utilizzo, come evidenziato nelle recenti linee guide internazionali (Sanders DB et al., *Neurology*, 2016).

Per quanto riguarda le **Immunoglobuline endovena (IGIV)**, il protocollo di trattamento risultato particolarmente efficace, soprattutto nelle forme gravi di malattia, richiede la somministrazione di **0,4 gr/Kg/die per 5 giorni**, alla velocità di infusione di circa 5 gr/ora.

È stato dimostrato che la **Plasmaferesi e le Immunoglobuline e.v.** hanno un'efficacia paragonabile nel trattamento di gravi esacerbazioni della MG ma anche nei pazienti con malattia variabile da moderata a grave (Gajdos P et al., *Ann Neurol* 1997, Barth D et al, *Neurology*, 2011). Vengono infatti riferite comparabili nel trattamento delle crisi respiratorie e della MG da moderata a grave.

Gli eventi avversi della PE sono spesso correlati soprattutto ai cateteri venosi centrali. La somministrazione di IGIV può essere invece, anche se raramente, complicata da possibili reazioni allergiche. La scelta tra queste due opzioni terapeutiche si basa quindi anche sulle comorbidità del paziente, sui rischi della procedura e sull'esperienza (ad esempio, la plasmaferesi è controindicata negli stati settici e in condizioni di instabilità del circolo, mentre per le IVIG precauzioni di uso vanno prese in presenza di insufficienza renale e stati di ipercoagulabilità). Nei pazienti con sintomi più gravi può essere preferibile la PE a causa del suo effetto più rapido, mentre per i pazienti ambulatoriali possono risultare spesso più utili le IGIV a cui va comunque riconosciuto anche un importante effetto immunomodulante.

Le linee guida inglesi, e i dati relativi anche all'esperienza del gruppo pisano, suggeriscono spesso l'utilizzo delle IGIV anche per una complessiva maggiore versatilità di tale approccio terapeutico (Sussman J. et al., *Pract-Neurol*. 2015).

Le IGIV possono avere infatti un ruolo importante nella debolezza miastenica rapidamente ingrossante ma sono proponibili anche come terapia di supporto nelle situazioni croniche che rispondono scarsamente alle altre terapie.

PE e IGIV possono comunque avere risposte elettive a seconda dei casi e spesso solo l'esperienza sul singolo paziente può quindi consentire la scelta più idonea.

L'immunoassorbimento semiselettivo, che rimuove le IgG, lasciando inalterati gli altri componenti del plasma, rappresenta inoltre una valida alternativa nei pazienti che richiedono protocolli di plasmaexchange intensivi. (*Neurol Sci* 2019 Jun;40(6):1111-1124. *Italian recommendations for the diagnosis and treatment of myasthenia gravis* Amelia Evoli et al). Alcuni dati della letteratura indicano poi la Plasmaferesi più efficace delle IVIG nel trattamento della Miastenia con positività anti Musk (Schwartz J et al. *J ClinApher*.2016).

Per le loro peculiarità nei pazienti miastenici le IGIV sono state quindi inserite nell'elenco istituito ai sensi della Legge n. 648/96 per il trattamento della miastenia gravis.

La Commissione Consultiva Tecnico-Scientifica (CTS) dell'AIFA, nella seduta del 5, 6, 7 e 8 marzo 2019 ha infatti ritenuto che i dati disponibili supportavano **l'inserimento delle Immunoglobuline EV nelle liste 648 di farmaci con uso consolidato, per le seguenti indicazioni riportate nelle linee guida internazionali:**

crisi miastenica (in alternativa alla plasmaferesi);

forme di malattia rapidamente ingrossanti e nelle fasi di riacutizzazione della malattia, quando è necessario un miglioramento rapido della forza muscolare per ridurre al minimo il rischio di paralisi bulbare o di insufficienza respiratoria;

fasi iniziali di malattia, in attesa dell'effetto della terapia cortisonica e/o immunosoppressiva;

come preparazione alla timectomia, nei pazienti non sufficientemente compensati dalle terapie specifiche di base;

in pazienti non responsivi alle terapie farmacologiche steroidea e/o immunosoppressiva oppure eventuali controindicazioni al loro utilizzo.

Le Immunoglobuline per uso endovenoso sono quindi poi state inserite ufficialmente (GU n.26 del 1-2-2020) anche nell'elenco dei farmaci erogabili a totale carico del Servizio Sanitario Nazionale.



L'utilizzo sia della Plasmaferesi che delle IGIV in pazienti particolarmente gravi può, in alcuni casi, trovare indicazioni anche per un trattamento a medio-lungo termine, nel qual caso si consiglia sempre il tentativo di una lenta e progressiva riduzione del dosaggio e/o dilazione della frequenza di trattamento per evitarne, quando possibile, l'utilizzo in cronico.

Secondo la nostra esperienza, **nelle forme importanti di miastenia** il dosaggio più utile per questo tipo di trattamento è quello ufficiale di **0,4 g/Kg peso/die per cinque giorni** e non quello segnalato talvolta anche in letteratura di 0,5-1 g/kg. Nella nostra casistica, dosaggi inferiori a 0,4 gr/Kg peso ci risultano infatti efficaci solo in forme molto modeste di malattia. **Per quanto riguarda invece la plasmaferesi** il protocollo standard consiste in 3-6 scambi di 1-1,5 volumi plasmatici a giorni alterni (*Neurol Sci 2019 Jun;40(6):1111-1124. Italian recommendations for the diagnosis and treatment of myasthenia gravis A. Evoli et al*).

La **risposta terapeutica è comunque sempre correlata alla gravità dell'espressione clinica** della miastenia nel singolo paziente.

Riguardo al trattamento con **Immunoglobuline per via sottocutanea** i risultati sono ancora insufficienti e molto variabili. Nelle forme importanti di malattia la somministrazione di **Immunoglobuline sottocute**, rispetto alla somministrazione ev, sicuramente riduce l'effetto sull'inibizione della produzione anticorpale endogena del paziente che invece è determinata dall'immissione in circolo delle alte dosi di immunoglobuline per via endovenosa.

Nelle forme lievi-moderate di malattia e nelle forme oculari, secondo l'esperienza di alcuni autori, la possibilità di successo può essere, in certi casi, comunque presente, ma va valutata caso per caso (*Beecher et al., Neurology, 2017*).

PRINCIPALI TERAPIE UTILIZZATE NELLA MIASTENIA GRAVIS

Tabella A.

Terapia	Dosaggio da utilizzare	Criteri per iniziare la terapia	Criteri per terminare la terapia
Piridostigmina bromuro	Piridostigmina 60 mg 1 cpx4/die (o ¾ cpx4/die, ½ cpx4/die, ¼ cpx4/die) Piridostigmina 180 mg ½ cp ore 23 (o 1/3 cp ore 23, o ¼ cp ore 23, o 1/8 cp ore 23)	Utilizzati come trattamento sintomatico nelle forme di Miastenia Gravis con anticorpi anti-recettore dell'acetilcolina positivi	Presenza di effetti collaterali colinergici (crampi, diarrea, tremori, fascicolazioni muscolari...)
Steroidi sistemici	Prednisone, dosaggio di partenza 12,5-25 mg da aumentare di 12,5 mg ogni 3-5 giorni in base alla severità della sintomatologia	Utilizzato come trattamento curativo di prima scelta in tutte le forme di Miastenia	Osteoporosi, cataratta, diabete mellito, ipertensione, irritazione gastrointestinale, glaucoma, aumento di peso, acne, ipertricosi, s. di Cushing iatrogena
Steroidi sistemici ad alte dosi	Desamentasone, dosaggio di partenza 4 mg da aumentare in base alla severità della sintomatologia	Utilizzato in sostituzione al Prednisone in caso di interventi chirurgici o quando il paziente è in crisi miastenica	Osteoporosi, cataratta, diabete mellito, ipertensione, irritazione gastrointestinale, glaucoma, aumento di peso, acne, ipertricosi, s. di Cushing iatrogena
Azatioprina	2.5 mg/kg/die, suddivisa in due dosi ma in genere il dosaggio terapeutico è 100 mg/die	Aggiunta come agente risparmiatore di steroide in pazienti che richiedono elevati dosi di prednisone	Presenza di effetti collaterali (anemia, leucopenia, piastrinopenia o alterazioni gravi degli



		di mantenimento o in presenza di comorbidità che controindicano l'uso dei corticosteroidi (pazienti anziani, cardiopatia, diabete mellito, osteoporosi, ecc.)	indici di funzionalità epatica)
Ciclosporina A	4-5 mg / kg al giorno, suddivisa in due dosi ogni 12 ore. Nel trattamento cronico, i dosaggi di ciclosporina di 200 mg al giorno sono spesso adeguati per mantenere il controllo della malattia	Immunosoppressore di seconda scelta in pazienti intolleranti o non rispondenti all'azatioprina	Presenza di effetti indesiderati (nefrotossicità, ipertensione arteriosa, leucopenia, neoplasie cutanee, tremore, ipertricosi e ipertrofia gengivale)
Micofenolato Mofetile	1,5-2 g al giorno, suddivisa in dosi ogni 12 h	Immunosoppressore di seconda scelta in pazienti intolleranti o non rispondenti all'azatioprina.	Presenza di effetti indesiderati (disturbi gastrointestinali, leucopenia, infezioni, tossicità epatica)
Tacrolimus	3 mg al giorno	Riservato a pazienti resistenti agli immunosoppressori di prima e seconda scelta.	Presenza di effetti indesiderati (nefrotossicità, ipertensione arteriosa, leucopenia e neoplasie cutanee)
Ciclofosfamide	dosi alternate di ciclofosfamide endovenosa (500 mg / m ²)	Riservato a pazienti resistenti agli immunosoppressori di prima e seconda scelta.	Presenza di effetti indesiderati (alopecia, leucopenia, nausea, vomito, cistite emorragica, sterilità e aumentato rischio di infezione e tumori)
Rituximab	cicli semestrali di 375 mg / m ² una volta alla settimana per quattro settimane consecutive oppure 1000 mg al primo giorno e al quindicesimo giorno.	Riservato a pazienti resistenti agli immunosoppressori di prima e seconda scelta, soprattutto in MG con anticorpi anti-MuSK	Presenza di effetti indesiderati (polmonite, agranulocitosi, infarto miocardico, spondilodiscite e riattivazione dell'herpes zoster)
Eculizumab	900 mg al giorno 1 e alle settimane 1, 2 e 3; 1200 mg alla settimana 4; e 1200 mg somministrati ogni due settimane successivamente come dosaggio di mantenimento.	Miastenia Gravis refrattaria con anticorpi anti-recettore dell'acetilcolina positivi	Presenza di effetti indesiderati (polmonite, agranulocitosi, infarto miocardico, spondilodiscite e infezione da Neisseria Meningitidis)
Immunoglobuline endovena	Il protocollo più efficace è: 0.4 g/kg/die per 5 giorni	Utilizzato come trattamento a breve	Deficit di IgA e presenza di effetti collaterali (reazioni



	però possono essere somministrate anche: 2 g / kg per 2-5 giorni	termine e "d'urgenza" in caso di crisi miastenica	allergiche, cefalea importante, trombosi, emolisi)
Plasmaferesi	3-5 plasmaferesi di 1-1,5 volumi plasmatici a giorni alterni oppure a brevi cicli di terapia quotidiana	Utilizzato come trattamento a breve termine e "d'urgenza" in caso di crisi miastenica	Infezioni o complicanze trombotiche del CVC (spesso non necessario)

Tabella B. Farmaci da evitare o da usare con cautela nella Miastenia Gravis

1. Chinino e chinidina (bibite analcoliche amaricanti)
2. Procainamide
3. Anestetici (curari e anestetici volatili)
4. Barbiturici, benzodiazepine e tranquillanti maggiori
5. Morfina* (usare solo piccoli dosaggi se necessari)
6. Penicillamina, Cloroquina
7. Magnesio
8. Antibiotici controindicati: Ampicillina Aminoglicosidi (Streptomina, Kanamicina, Neomicina ecc.) Viomicina, Paromomicina, Colistina, Lincomicina, Clindomicina Tetracicline Polimixina A e B Alcuni Chinolonici*: levofloxacina, ciprofloxacina [sporadici peggioramenti] Telitromicina Amoxicillina Azitromicina
9. Sulfamidici*
10. Antipertensivi: Beta-bloccanti Ganglioplegici Guanetidina Omatropina Diuretici depletori di Potassio* [segnalati sporadici peggioramenti] Calcio-antagonisti* [segnalati sporadici peggioramenti]
11. Antistaminici*
12. Sedativi per la tosse*
13. Timololo collirio
14. Miorilassanti
15. Interferoni
16. Antiepilettici (Fenobarbital, Fenitoina, Etosuccimide)
17. Tossina botulinica
18. Mezzi di contrasto iodati*
19. Metoclopramide cloridrato

* controindicazione relativa



L'INTERVENTO CHIRURGICO NEL PERCORSO DI CURA

LA TIMECTOMIA

Il **Timo** gioca spesso un ruolo fondamentale nell'insorgenza della miastenia e infatti nella maggior parte dei pazienti miastenici si rileva una sua alterazione: il 50-55% presenta un'iperplasia mentre il 10-20 % un timoma. Questa elevata presenza di anomalie timiche conferma quindi ulteriormente il coinvolgimento di questa ghiandola nella patogenesi della miastenia.

Nel protocollo terapeutico dei pazienti con Miastenia Gravis la **Timectomia** riveste un ruolo del tutto particolare ponendosi come l'unico intervento veramente strategico in grado di agire sulla storia naturale di questa malattia.

Nella maggior parte dei casi è però molto spesso fondamentale associare alla timectomia anche un'accurata terapia neurologica specifica, pre e post-chirurgica, che nella nostra esperienza, è prevalentemente basata, oltre che sui farmaci anticolinesterasici, quando necessari, anche sull'uso degli steroidi. **I cortisonici aumentano, nella maggior parte dei casi, l'effetto terapeutico dell'intervento, consentendo più rapidi e importanti miglioramenti del quadro clinico** che può arrivare, nel tempo, in più della metà dei casi, anche alla remissione completa della malattia (Mussi A. Ricciardi R. et al., *Eur J Cardiothorac Surg*, 2001).

Numerosi lavori in letteratura evidenziano poi l'importanza, confermata anche nella nostra esperienza, di una **Timectomia radicale, mirata a escindere non solo la ghiandola timica ma anche il grasso peritimico: la radicalità dell'intervento è infatti uno dei fattori più importanti per il raggiungimento della remissione di malattia (sempre associata alle terapie mediche specifiche e al discreto tempo necessario prima di valutare i risultati clinici dell'intervento) o comunque migliorarla fortemente.** La media valutata è in circa di 3 anni ma, in alcuni casi il tempo utile può essere anche molto più lungo. La terapia chirurgica nella MG deve quindi mirare alla completa rimozione di tutto il tessuto timico in quanto è stato dimostrato che isole timiche ectopiche si possono trovare nel grasso peritimico (Jaretzki A. III et al, *Ann Thorac Surg*, 2000; Mussi, Ricciardi et al., *Eur J Cardiothorac Surg*, 2001).

La **Timectomia è indicata in tutti i pazienti con timoma** e nei pazienti con MG associata a **iperplasia timica e MG con positività degli anticorpi anti-recettore acetilcolina**, di età, in genere, inferiore ai 50 anni.

Nei pazienti di età superiore ai 50 anni l'indicazione alla timectomia andrà invece valutata nel singolo caso. I dati sull'efficacia della **timectomia in età pediatrica**, sempre nei pazienti con anticorpi anti-recettore acetilcolinico positivo, sono ancora variabili e quindi l'indicazione chirurgica andrà valutata caso per caso.

Il ruolo della timectomia nel trattamento della MG con anticorpi anti-recettore acetilcolina positivi, anche in assenza di timoma, è noto da decenni ma solo recentemente sono stati **pubblicati i risultati di uno studio multicentrico randomizzato controllato (Wolfe GI et al., *Lancet Neurology*, 2016), che ha confermato in modo definitivo il ruolo importante della Timectomia nella MG generalizzata.** In base alle linee guida internazionali, la timectomia deve essere effettuata quanto più precocemente possibile nella storia clinica della miastenia e preferibilmente entro i 3 anni dall'esordio, sempre dopo il raggiungimento di un buon compenso della malattia. **La terapia cortisonica preparatoria all'intervento e post chirurgica (in media da 2 a 3 anni) dovrebbe essere sempre effettuata anche per potenziare l'efficacia della timectomia verso uno stato di remissione completa della malattia o comunque un suo ottimale compenso.**

Lo scopo del neurologo è infatti anche quello di utilizzare tutti gli strumenti medici e chirurgici più idonei al raggiungimento di una remissione completa della malattia o comunque di un suo stabile miglioramento.

L'efficacia della timectomia, valutabile nel miglioramento della sintomatologia, si può verificare in tempi variabili, anche dopo 3-5 anni dall'intervento.

Per il neurologo è pertanto molto importante, nel paziente con MG, effettuare anche **un'analisi accurata delle immagini TAC della regione timica** insieme al Chirurgo Toracico per decidere insieme l'approccio chirurgico più appropriato alla patologia timica rilevata e allo stato clinico del paziente.



L'eventuale presenza di un **timoma** inserisce la cura del paziente miastenico anche in un percorso oncologico da valutare e concordare sempre anche con i chirurghi toracici e con gli oncologi.

Oltre all'approccio chirurgico tradizionale per via sternotomica, oggi sono disponibili anche approcci chirurgici mini-invasivi (p.es. **timectomia in VATS e in Videotoroscopia robot-assistita**) che sono ben tollerati e che, da studi preliminari, risultano comunque ugualmente efficaci (Ricciardi R., Melfi F. et al., *Ann Cardiothorac Surg*.2016). La scelta della tipologia dell'intervento andrà sempre effettuata in collaborazione anche con i colleghi dei reparti di Chirurgia Toracica e Anestesia e Terapia Intensiva.

In generale, gli approcci mini-invasivi andranno preferiti in caso di iperplasia o timomi di piccole dimensioni inclusi nel tessuto timico, mentre la sternotomia resta l'intervento di scelta in presenza di timomi di grandi dimensioni, invasivi o infiltranti.

Tipo di intervento	Indicazioni
Timectomia per via sternotomica o Videotoroscopia robot-assistita o in VATS	Timoma Pazienti con iperplasia timica, positività degli anticorpi antirecettore acetilcolina, età <60 anni
Revisione chirurgica	Recidiva di timoma

INTERVENTI DI SUPPORTO

Nella miastenia oculare, in casi selezionati in cui il paziente presenta solo sintomi oculari resistenti alla terapia medica e cronicizzati potrà essere valutato il ricorso a procedure chirurgiche oculari palliative (blefaroplastica e/o correzione chirurgica dello strabismo) oltre all'utilizzo di lenti prismatiche.

PIANO RIABILITATIVO

Si ritiene che non sia necessario predisporre un piano riabilitativo specifico per tale patologia.

5. Aspetti assistenziali

5.1 Transizione pediatrico/adulto: Indicare modalità operative

L'aumento della capacità diagnostica precoce in età pediatrico-adolescenziale sia nelle forme Congenite che nelle forme giovanili di MG rende più che mai attuale la pianificazione di **un'adeguata assistenza multidisciplinare al passaggio all'età adulta dei pazienti pediatrici**. Con il termine Transizione Assistenziale (Healthcare Transition) ci si riferisce al "movimento mirato e pianificato di adolescenti e giovani adulti con condizioni croniche mediche da centri di pediatria a realtà sanitarie orientate all'età adulta" con l'obiettivo di fornire assistenza sanitaria coordinata, ininterrotta e adeguata allo sviluppo del paziente. A tale fine si può rivelare utile un percorso di rete che possa includere le differenti figure specialistiche (in ambito pediatrico e adulto), i medici di base, i servizi territoriali e la famiglia con una figura di coordinamento ben definita (cosiddetto Case Manager). Compito di tale specialista può quindi essere quello di identificare operativamente la struttura locale, tra quelle impegnate nel PDTA regionale, con la quale organizzare il passaggio di consegne (handover) e accompagnare il paziente e la famiglia nella delicata fase di transizione.



5.2 Ulteriori aspetti assistenziali: percorso genere specifico (medicina di genere), supporto psicologico, cure palliative, etc.

La miastenia gravis è più frequente nel sesso femminile ed infatti è presente un picco di incidenza in età giovanile.

Per quanto riguarda la gravidanza, non esistono controindicazioni se non in situazioni di particolari gravità. I farmaci anticolinesterasici, il cortisone e le immunoglobuline possono essere assunti regolarmente anche durante la gestazione. È preferibile invece sospendere gli immunosoppressori, anche se alcuni dati oggi ci indicano che azatioprina e ciclosporina possano anche essere utilizzate ma in casi specifici e selezionati.

È anche importante valutare se la paziente potrà affrontare un parto per via naturale (preparando bene questo particolare iter anche con il ginecologo) o programmare un cesareo per via spinale o epidurale.

Può accadere, anche se raramente, che gli anticorpi antirecettore acetilcolina passino attraverso la placenta e determinino la comparsa, nel neonato, di sintomi transitori (**miastenia neonatale**). La forma neonatale si risolve in genere in pochi giorni spontaneamente, ma può esserci necessità di terapia specifiche e cure intensive in alcuni molto rari casi. Tali eventi sono spesso non correlati alla gravità della miastenia materna e non prevedibili. È quindi importante che le madri miasteniche partoriscono in ambienti protetti adeguati a fornire le misure di supporto eventualmente necessarie. A tale fine si può rivelare utile un percorso di rete che includa le differenti figure specialistiche necessarie (pediatra, ginecologo, neurologo) da dedicare alle gravidanze dei casi più complessi, con la possibilità di attivazione di un supporto psicologico laddove necessario.



6. Controlli/monitoraggio

ELENCO DEGLI ESAMI/VISITE DA PROPORRE AL PAZIENTE DURANTE IL FOLLOW-UP CLINICO

PREMESSA

Date le caratteristiche sistemiche della malattia e la cronicità dei trattamenti, numerosi accertamenti possono rendersi necessari durante il follow-up del paziente affetto da MG.

Anche la prescrizione di trattamenti “protettivi” come il calcio e la vitamina D3 nei pazienti in terapia cortisonica risultano spesso fondamentali.

L'utilizzo di ferro e vitamina B può risultare utile in caso di sviluppo di anemia da utilizzo di immunosoppressori.

Esame/procedura	Indicazioni
Visita neurologica	Diagnosi e follow up trattamento
Esami ematochimici generali	Follow up trattamento
TC torace con mdc	Controllo timoma
Visita oncologica	Controllo timoma
Visita pneumologica	Controllo funzionalità respiratoria
Dosaggio anticorpale	Diagnosi
Esami ematochimici generali (in particolare Dosaggio elettroliti)	Monitoraggio effetti collaterali delle terapie
Densitometria ossea	Monitoraggio effetti collaterali delle terapie

ELENCO DEGLI SPECIALISTI DA COINVOLGERE

PREMESSA/INTRODUZIONE

Per il frequente riscontro di timoma o di deficit respiratorio è utile anche l'organizzazione di frequenti consulenze con oncologo e pneumologo.

Visita specialistica	Indicazioni
Neurologica	Valutazione neurologica
Chirurgia Toracica	Valutazione TC torace, intervento di timestomia
Oncologo	Follow up timoma
Pneumologo	Valutazione insufficienza respiratoria

SVILUPPO DI DATASET MINIMO DI DATI

Dati anamnestici e di base
Anamnesi familiare Anamnesi fisiologica e patologica con particolare riguardo a patologie autoimmuni e loro trattamento. Manifestazioni cliniche oggettive e soggettive Classificazione MGFA (Myasthenia Gravis Foundation of America) Profilo anticorpale (dosaggio anticorpi antirecettore acetilcolina e antiMuSK) Presenza di iperplasia timica o timoma (valutazione imaging toracico)
Dati legati al singolo controllo clinico
Terapia in atto Risposta al trattamento Esame obiettivo e dati di gravità di malattia Valutazione degli eventuali effetti collaterali del trattamento in atto Imaging toracico di controllo (se necessario)



ELENCO INDICATORI DI PROCESSO E DI ESITO

Secondo la nostra esperienza i principali indicatori che permettono di esaminare se il percorso ha determinato un miglioramento dell'assistenza al malato miastenico e che il paziente con miastenia è stato curato in maniera adeguata sono rappresentati soprattutto da:

- Miglioramento della qualità di vita del paziente
- Raggiungimento della remissione completa o farmacologica della malattia
- Riduzione delle complicanze dei trattamenti farmacologici
- Riduzione dell'utilizzo delle terapie farmacologiche di urgenza (immunoglobuline e plasmateresi)
- Riduzione delle complicanze perioperatorie della timectomia
- Prevenzione delle crisi miasteniche e riduzione del numero e della durata dei ricoveri per tale motivo

7. Ulteriori informazioni

CRR - Centri di Riferimento Regionale o Ambulatori dedicati specifici per la patologia presenti nelle Aziende

“Percorso Miastenia” AOU Pisana (UO Neurologia - Dipartimento Neuroscienze; UO Chirurgia Toracica – Dipartimento Cardiotoraco-vascolare)



8. Algoritmo

Algoritmo diagnostico di miastenia

