

Università degli Studi di Padova

**Corso di Laurea Magistrale in Medicina e
Chirurgia**

Dipartimento di Neurologia

Direttore: Prof. Maurizio Corbetta

TESI DI LAUREA

**Caratterizzazione clinica, risposta alla
terapia, disabilità e qualità di vita delle
diverse forme di miastenia gravis**

Relatore

Prof.ssa Elena Pegoraro

Correlatore

Dott. Domenico Marco Bonifati

Laureando
Marta Danieli

Anno accademico 2023/2024

INDICE

RIASSUNTO	1
ABSTRACT	3
1. INTRODUZIONE	5
1.1. STORIA DELLA MALATTIA	5
1.2. EPIDEMIOLOGIA	7
1.3. CLASSIFICAZIONE	9
1.4 PATOGENESI	11
1.4.1. LA GIUNZIONE NEUROMUSCOLARE	12
1.4.2. AUTOANTICORPI	13
1.4.3. ANTICORPI ANTI AChR	13
1.4.4. ANTICORPI ANTI MuSK	15
1.4.5. ANTICORPI ANTI LPR4	17
1.4.6. ALTRI AUTOANTICORPI	17
1.5. TIMO	19
1.6. LINFOCITI E PROTEINE INFIAMMATORIE	21
1.6.1. LINFOCITI T E B	21
1.6.2. LINFOCITI T REGOLATORI	22
1.6.3. PROTEINE INFIAMMATORIE	22
1.7. GENETICA	24
1.8. CARATTERISTICHE CLINICHE	25
1.8.1. CRISI MIASTENICA	27
1.8.2. MIASTENIA GRAVIS E MALATTIE AUTOIMMUNI	28
1.8.3. MIASTENIA GRAVIS E COMORBIDITÀ	29
1.9. SCORE PER LA VALUTAZIONE DELLA MIASTENIA GRAVIS	30
1.9.1. VALUTAZIONE DEI SEGNI E DEI SINTOMI	30
1.9.2. VALUTAZIONE DELLA QUALITÀ DI VITA	32
1.9.3. VALUTAZIONE DELLA RISPOSTA ALLA TERAPIA	34
1.10. PROGNOSI	36
1.11. DIAGNOSI	36
1.11.1. AUTOANTICORPI	37
1.11.2. TEST CON EDROFONIO CLORIDE (RISPOSTA AGLI ANTICOLINESTERASICI	38
1.11.3. ICE PACK TEST	38
1.11.4. STUDI NEUROFISIOLOGICI	38

1.11.5. DIAGNOSTICA PER IMMAGINI	39
1.12 TRATTAMENTO	40
1.12.1. ANTICOLINESTERASICI	40
1.12.2. CORTICOSTEROIDI	41
1.12.3. IMMUNOSOPPRESSORI	43
1.12.4. ANTICORPI MONOCLONALI NELLA TERAPIA CRONICA	45
1.12.5. IMMUNOGLOBULINE ENDOVENA	48
1.12.6. PLASMAFERESI	49
1.12.7. TIMECTOMIA	50
1.12.8. STRATEGIE TERAPEUTICHE NELLA MIASTENIA GRAVIS GENERALIZZATA	52
2. OBIETTIVO DELLO STUDIO	55
3. MATERIALI E METODI	56
3.1. POPOLAZIONE	56
3.2. CARATTERISTICHE ANALIZZATE	57
3.3. ANALISI STATISTICA	71
4. RISULTATI	72
4.1. POPOLAZIONE	72
4.2. CARATTERISTICHE CLINICHE	72
4.3. COINVOLGIMENTO MUSCOLARE IN CORSO DI MALATTIA	79
4.4 MGFA ALL'ESORDIO E AL FOLLOW UP	81
4.5. PATOLOGIE ASSOCIATE E COMORBIDITÀ	82
4.6. TERAPIA FARMACOLOGICA	84
4.6.1. TERAPIA CORRENTE	86
4.6.2. MG-PIS e MG-STI	87
4.6.3. RIESACERBAZIONE DELLA MALATTIA E TERAPIA	90
4.7. SCORE PER VALUTARE LA SEVERITÀ	92
4.7.1 COMPOSITE	92
4.7.2. INCB-MG	93
4.7.3. MGII	94
4.7.4. MG-DIS	96
4.7.5. QUALITY OF LIFE (QOL15)	98
4.7.6. MG-ADL	100
4.7.7. MG-FIS	100

4.8. CORRELAZIONE TRA SCALE	101
4.9. TIMO	102
5. DISCUSSIONE	104
6. CONCLUSIONE	112
BIBLIOGRAFIA	114

RIASSUNTO

Presupposti dello studio: La miastenia gravis (MG) è una malattia autoimmune che interessa la placca neuromuscolare. Sono stati identificati diversi sottotipi di miastenia gravis, ciascuno con patogenesi e caratteristiche cliniche differenti. In particolare, la forma che esordisce dopo i 50 anni è stata recentemente suddivisa in LOMG (late onset MG) e VLOMG (very late onset MG) ad indicare pazienti con esordio tra i 50 e i 65 anni e sopra i 65 anni rispettivamente. Ci sono pochi studi che confrontano la risposta alla terapia, l'impatto della disabilità e la qualità della vita nei vari sottogruppi di miastenia gravis in relazione alle caratteristiche cliniche.

Obiettivi dello studio: L'obiettivo dello studio è caratterizzare e confrontare tra loro pazienti affetti da diversi sottotipi di miastenia gravis per quanto riguarda la clinica, le comorbidità, la risposta alla terapia, la disabilità, la qualità della vita e la fatica.

Materiali e metodi: Lo studio ha coinvolto 434 pazienti con MG di cui sono stati analizzati i dati retrospettivamente e 73 pazienti con MG di cui sono stati analizzati i dati sia retrospettivamente che prospettivamente. Sono stati studiati vari aspetti tra cui l'età di esordio, la durata e la gravità della malattia all'esordio e all'ultimo follow up, i criteri diagnostici, la clinica, il trattamento e i relativi effetti avversi. Sono state anche registrate le malattie associate e le comorbidità. Per i 73 pazienti reclutati in ambulatorio sono stati compilati anche questionari sulla severità della sintomatologia (INCB-MG, MGII, MG composite), sulla qualità della vita (QOL15), sulla disabilità (ADL, MG-DIS) e sulla fatica (MG-FIS).

Risultati: Dei 434 pazienti inclusi nello studio 201 erano maschi e 233 erano femmine. La prevalenza dei diversi sottotipi di MG e l'andamento bimodale dell'età di esordio rispecchia i dati di letteratura. I sintomi oculari puri hanno una prevalenza maggiore nelle forme LOMG ($p < 0,001$) rispetto alle forme VLOMG. È stata rilevata una maggiore frequenza della dropped head ($p = 0,00084$) e di coinvolgimento respiratorio ($p = 0,0023$) nelle forme con anticorpi anti-MuSK. La classe MGFA all'esordio non correla con il sottotipo di miastenia ($p = 0,682$). Si conferma che l'esordio più frequente è quello oculare (28,8%), seguito da quello generalizzato con sintomi lievi (22,0% assiali e 23,3% bulbari). Considerando la classe MGFA all'ultimo follow-up la maggior parte dei pazienti è in remissione farmacologica o manifestazioni minime (96,1%), con una prevalenza di sintomi

bulbari nella LOMG. Vi è una maggiore prevalenza delle malattie autoimmuni nelle EOMG (62,5%) e una maggiore prevalenza di altre comorbidità sopra i 50 anni. C'è una correlazione VLOMG e ipertensione ($p=0,00065$) e diabete ($p=0,00052$) come anche le neoplasie (41,7%). La gestione terapeutica della malattia non varia nei diversi sottogruppi di MG e il carico terapeutico appare lievemente inferiore nelle forme LOMG e VLOMG. I questionari su disabilità, qualità di vita e fatica non hanno evidenziato differenze significative nella gravità clinica tra i vari sottotipi di MG. È emerso solo un maggior coinvolgimento bulbare nella LOMG con l'utilizzo della scala composite ($p=0,005$). Nello studio del timo si conferma l'associazione tra EOMG e iperplasia timica ($p<0,001$). Non sono emerse invece differenze significative in termini di residuo timico tra i pazienti con MG insorta dopo i 50 anni e i controlli sani ($p=0,100$).

Conclusioni: Le caratteristiche cliniche dei sottotipi descritti in letteratura sono state confermate. I sintomi puramente oculari sono più frequenti nella forma LOMG, mentre le forme VLOMG con esordio oculare tendono a generalizzare. È stata evidenziata un'interessante correlazione tra capo cadente e la forma anti-MuSK. I pazienti con esordio dopo i 50 anni avevano più comorbidità. È confermato che la malattia può essere trattata in modo ottimale nella maggior parte dei pazienti. La gestione terapeutica non cambia tra i vari sottogruppi. I gruppi LOMG e VLOMG richiedono un minore carico terapeutico per controllare i sintomi ma è importante considerare le comorbidità nella scelta della terapia. Non ci sono differenze significative in termini di qualità della vita, disabilità e affaticamento tra i sottogruppi.

Questo studio ha permesso una descrizione aggiornata delle caratteristiche cliniche dei diversi sottotipi di miastenia compresa la recente e poco descritta forma con esordio molto tardivo (> 65 anni). È emersa una sostanziale omogeneità tra le diverse forme, compresa la disabilità e la qualità di vita, anche se vi sono alcune differenze da considerare in termini di muscolatura coinvolta e comorbidità. Le caratteristiche del timo all'imaging radiologico, in particolare sopra i 50 anni, potrebbero essere uno strumento utile per decidere se eseguire la timectomia anche nelle forme ad esordio tardivo.

ABSTRACT

Study Background: Myasthenia gravis (MG) is an autoimmune disease affecting the neuromuscular junction. Several subtypes of myasthenia gravis have been identified, each with different pathogenesis and clinical characteristics. In particular, the subtype that begins after age 50 has been recently subdivided into LOMG (late-onset MG) and VLOMG (very late-onset MG), which include cases with onset between 50 and 65 years and those with onset after 65 years, respectively. There are few studies comparing the response to therapy, impact of disability, and quality of life among the various subgroups of myasthenia gravis in relation to clinical characteristics.

Study Objectives: The study aims to characterize and compare patients with different subtypes of myasthenia gravis regarding clinical features, comorbidities, response to therapy, disability, quality of life, and fatigue.

Materials and Methods: The study involved 434 MG patients whose data were analyzed retrospectively and 73 MG patients whose data were analyzed both retrospectively and prospectively. Various aspects were studied, including age of onset, disease duration and severity at onset and last follow-up, diagnostic criteria, clinical features, treatment and related adverse effects. Associated diseases and comorbidities were also recorded. For the 73 patients recruited in the outpatient clinic, questionnaires on symptom severity (INCB-MG, MGII, MG composite), quality of life (QOL15), disability (ADL, MG-DIS), and fatigue (MG-FIS) were also completed.

Results: Of the 434 patients included in the study, 201 were males and 233 were females. The prevalence of different MG subtypes and the bimodal age distribution of onset reflect literature data. Pure ocular symptoms have a higher prevalence in LOMG forms ($p < 0.001$) compared to VLOMG forms. There was a higher frequency of dropped head ($p = 0.00084$) and respiratory involvement ($p = 0.0023$) in forms with anti-MuSK antibodies. The MGFA class at onset does not correlate with the myasthenia subtype ($p = 0.682$). The most frequent onset is ocular (28.8%), followed by generalized onset with minimal manifestation (22.0% axial and 23.3% bulbar). Considering the MGFA class at the last follow-up, most patients are in pharmacological remission or have minimal manifestations (96.1%), with a prevalence of bulbar symptoms in LOMG. There is a higher prevalence of autoimmune diseases in EOMG (62.5%) and a higher prevalence of other

comorbidities over age 50. There is a correlation between VLOMG and hypertension ($p=0.00065$) and diabetes ($p=0.00052$) as well as neoplasms (41.7%). The therapeutic management of the disease does not vary among different MG subgroups, and the therapeutic burden appears slightly lower in LOMG and VLOMG forms. Disability, quality of life, and fatigue questionnaires did not show significant differences in clinical severity among the various MG subtypes. Only a greater bulbar involvement in LOMG was revealed using the composite scale ($p=0.005$). The study of the thymus confirms the association between EOMG and thymic hyperplasia ($p<0.001$). No significant differences in thymic residue were found between patients with MG onset after age 50 and healthy controls ($p=0.100$).

Conclusions: The clinical characteristics of the subtypes described in the literature were confirmed. Pure ocular symptoms are more frequent in the LOMG form, while VLOMG forms with ocular onset tend to generalize. An interesting correlation between dropped head and the anti-MuSK form was highlighted. Patients with onset after age 50 had more comorbidities. It is confirmed that the disease can be optimally treated in most patients. Therapeutic management does not change among the various subgroups. LOMG and VLOMG groups require a lower therapeutic burden to control symptoms, but it is important to consider comorbidities in choosing therapy. There are no significant differences in quality of life, disability, and fatigue among subgroups.

This study provided an updated description of the clinical characteristics of the different subtypes of myasthenia, including the recently identified and less described form with very late onset (> 65 years). A substantial homogeneity emerged among the different forms in terms of disability and quality of life, although there are some differences to consider regarding the involved musculature and comorbidities. The characteristics of the thymus on radiological imaging, particularly in those over 50 years old, could be a useful tool in deciding whether to perform thymectomy even in late-onset forms.

1.INTRODUZIONE

La miastenia gravis (MG) è una patologia neurologica di natura autoimmune causata dall'azione di anticorpi diretti verso le proteine della giunzione neuromuscolare. È caratterizzata da debolezza e astenia dei muscoli volontari.

1.1 STORIA DELLA MALATTIA

Le prime descrizioni di casi di una malattia simile alla MG risalgono a diversi secoli fa. Il primo a descrivere i sintomi della MG fu il medico inglese Sir Thomas Willis nel 1672, che nel suo libro sulla natura della malattia "De anima brutorum", descrisse una donna che manifestava sintomi tipici della MG. Tuttavia, il primo caso documentato potrebbe risalire a diversi decenni prima, con un resoconto riguardante Opechankanough, un capo nativo americano della Virginia coloniale.¹ Nel 1877 anche il medico inglese Samuel Wilks descrisse un paziente che manifestava debolezza generalizzata, compresa la muscolatura degli occhi e sintomi bulbari.² Sia Willis che Wilks descrissero fluttuazioni giornaliere della gravità dei sintomi, che diminuivano con il riposo.

Nel corso dei decenni successivi sono state riportate ulteriori casistiche che richiamavano la MG. Nel 1887 Lauriston E. Shaw, riportò il caso di un panettiere di 37 anni con una marcata debolezza muscolare agli arti superiori; furono notate anche disfagia per cibi solidi, disartria e l'espettorazione di muco schiumoso. Durante l'autopsia di questo paziente, Shaw osservò una ghiandola mediastinica ingrandita, presumibilmente il timo, ma nessuna anomalia del sistema nervoso centrale.³

La prima vera descrizione della MG fu fatta dal tedesco Wilhelm Erb e dal polacco Samuel Goldflam. Erb descrisse tre caratteristiche distintive della MG per differenziarla dalla paralisi bulbare progressiva. I tre attributi erano la ptosi bilaterale isolata, la paresi dei muscoli della masticazione e la paresi muscolare cervicale che secondo Erb erano comprese in un'entità patologica unica.

Nel 1893 Samuel Goldflam confermò le scoperte di Erb. Goldflam notò anche il coinvolgimento del diaframma, dei muscoli facciali, dei muscoli addominali e dei muscoli cervicali, con rapida affaticabilità e variabilità giornaliera nella gravità dei sintomi. Come Erb, Goldflam propose che questa entità patologica meritasse un'identità unica.⁴

Per un breve periodo la MG fu chiamata Erb-Goldflam Syndrome fino a quando il nome miastenia gravis fu approvato all'incontro della Berlin Society of Psychiatry and Neurology nel 1899.

Nel 1934 la prima scoperta terapeutica quando ancora la patogenesi della malattia non era nota. Mary Broadfoot Walker, giovane medico al St Alfege Hospital, riconobbe come i sintomi della MG erano molto simili a quelli dell'avvelenamento da curaro, che veniva trattato con un inibitore della colinesterasi. Grazie a questa intuizione i farmaci anticolinesterasici divennero un pilastro del trattamento della MG.⁵

Nel 1936, Alfred Blalock, medico presso la Johns Hopkins University, fu il primo a rimuovere una massa mediastinica da un paziente con MG, il cui stato migliorò successivamente all'intervento. Blalock continuò a operare pazienti con MG all'inizio degli anni '40 con risultati positivi simili, stabilendo la timectomia come trattamento efficace per la MG.⁶

John Simpson nel 1960, in un congresso a Edimburgo, ipotizzò l'origine autoimmune della MG, basandosi anche sui recenti studi del 1956 in cui erano stati scoperti degli autoanticorpi nel siero dei pazienti affetti da tiroidite di Hashimoto.⁷ Egli suppose che la MG fosse dovuta alla presenza di autoanticorpi contro le proteine della placca motoria che bloccano il passaggio del segnale nervoso.⁸

La sua ipotesi fu confermata alla fine degli anni Settanta con la scoperta di livelli elevati di anticorpi contro il recettore dell'acetilcolina nel siero dei pazienti affetti da MG. Il ruolo patogenetico di questi anticorpi fu dimostrato da tre studi chiave condotti da Toyka, Pinching ed Engel.

Tokya dimostrò il trasferimento passivo della malattia nei topi in seguito all'iniezione di immunoglobuline G prelevate dal siero dei pazienti.⁹ Pinching evidenziò un significativo miglioramento in tre pazienti affetti da MG sottoposti a plasmateresi.¹⁰ Gli studi di Engel confermarono invece la presenza di anticorpi e del complemento a livello della giunzione neuromuscolare, sia nei topi con miastenia indotta che nei pazienti.¹¹

Nel 1976 Albuquerque, con una serie di studi sull'elettrofisiologia e morfologia della giunzione neuromuscolare in pazienti con MG, dimostrò che nella MG le modifiche delle pieghe sinaptiche della giunzione neuromuscolare (NMJ) sono caratterizzate da una diminuzione della densità dei recettori dell'acetilcolina (ACh),

spiegando così la marcata riduzione della risposta della membrana all'ACh.¹²

Nello stesso anno Lindstrom indusse la miastenia grave autoimmune sperimentale (EAMG) in conigli tramite immunizzazione con il recettore dell'acetilcolina purificato dall'organo elettrico di *Electrophorus electricus* o dal muscolo sinergico del coniglio.¹³

Da allora sono stati svolti numerosi studi che hanno aiutato a comprendere meglio il preciso meccanismo patogenetico della MG e ad identificare potenziali nuovi obiettivi terapeutici.

1.2 EPIDEMIOLOGIA

La miastenia gravis (MG) è il disturbo della giunzione neuromuscolare più diffuso e ha una presentazione clinica molto variabile. Si tratta di una malattia rara e la raccolta di ampie casistiche è complessa.

Recentemente si è osservato che il numero dei pazienti con MG è in aumento ed è più che raddoppiato negli ultimi 20 anni. La prevalenza della MG è stata stimata a 1 su 200.000 dal 1915 al 1934, è aumentata a 1 su 20.000 dopo l'introduzione dei farmaci anticolinesterasici nel 1934, ed è salita a 1 su 17.000 dopo la scoperta degli anticorpi anti-AChR nel 1969.¹⁴ Questo trend è attribuibile a una maggiore incidenza della patologia in età avanzata, ai migliori strumenti per la diagnosi, ai nuovi trattamenti e all'incremento dell'aspettativa di vita.

Nel 2021 è stata ampliata una metanalisi¹⁵ che riassumeva 55 studi svolti tra il 1950 e il 2007. A questa sono state aggiunte altre 29 review¹⁶ da cui è emerso che il tasso di incidenza globale della MG positiva per anticorpi anti-recettore dell'acetilcolina varia tra 4 e 18 nuovi casi per milione di persone-anno. La prevalenza della MG, invece, varia tra 2,19 e 36,71 casi ogni 100.000 persone. Ciò consente di stimare che ci siano 56.000-123.000 pazienti affetti da MG in Europa e 60.000 negli Stati Uniti.

I dati sull'incidenza della MG variano tra le diverse regioni geografiche: si considera però anche la possibilità che le diversità siano dovute a bias metodologici e ai diversi criteri diagnostici e che in realtà non esista una vera differenza geografica nella distribuzione della malattia. I database nazionali rappresentano una base affidabile per gli studi epidemiologici ma non sono disponibili per tutti i paesi.¹⁶

La presentazione e l'andamento della malattia variano nelle diverse etnie: la MG è

leggermente più diffusa nei pazienti di origine africana e generalmente la patologia insorge in età più avanzata nei caucasici (17 anni dopo in media) rispetto alle altre popolazioni. Inoltre, negli afroamericani in genere le manifestazioni sono più severe.

Nei soggetti di etnia africana, in particolare tra gli uomini, è presente una maggior probabilità di sviluppare MG oculare mentre le donne caucasiche presentano tassi più elevati di MG generalizzata. Inoltre nelle donne caucasiche la MG ha una minore prevalenza rispetto alle etnie ispaniche, asiatiche e afroamericane.

Le popolazioni asiatiche manifestano più spesso una MG ad esordio giovanile, più frequentemente oculare, e una maggiore proporzione di pazienti asiatici presenta MG con anticorpi MuSK rispetto ai pazienti caucasici.¹⁶

L'età di insorgenza media è tra i 20 e i 39 anni nelle donne e tra i 50 e i 70 anni negli uomini. La curva di esordio è bimodale per le donne mentre quella degli uomini tende ad avere un solo picco tardivo. Il genere è un elemento di rischio per lo sviluppo di malattie autoimmuni poiché il sistema immunitario è caratterizzato da dimorfismo sessuale. Nella maggior parte dei casi le malattie autoimmuni hanno una prevalenza maggiore nelle donne: nella MG a esordio precoce, il rapporto donne-uomini è di 3:1.¹⁶

Circa il 10% dei casi di MG è pediatrico, ovvero insorge prima dei 18 anni.¹⁷

La miastenia pediatrica e giovanile e soprattutto la forma oculare fino ai 4 anni sono più comuni nelle etnie asiatiche. Inoltre, in queste forme ad insorgenza giovanile solo il 50% presenta una positività per gli anticorpi anti-AChR.

Per quanto riguarda l'Italia le stime della prevalenza della MG nei decenni precedenti si riferivano solo a specifiche aree geografiche. Uno studio¹⁸ pubblicato a maggio 2023 ha investigato l'epidemiologia della MG in tutta la penisola. L'analisi ha utilizzato database amministrativi che comprendevano circa 12 milioni di individui in tutta Italia e che includono tutti gli adulti con esenzione attiva per MG, diagnosi di dimissione ospedaliera o con almeno una prescrizione di piridostigmina dal 2011 al 2018. La prevalenza stimata nel 2018 si attesta tra 13 e 29,3 casi su 100.000 persone (a seconda dei criteri applicati), corrispondenti a 8190-17.728 pazienti, trasportando i dati all'intera popolazione italiana. Questa stima è leggermente più elevata rispetto a quelle precedenti e questo in linea con il generale aumento della prevalenza della MG.

1.3 CLASSIFICAZIONE

La miastenia gravis è una patologia con manifestazioni molto eterogenee tra loro: esistono quindi numerose classificazioni della patologia. Si possono distinguere differenti forme considerando la gravità della sintomatologia, l'età di esordio o valutando gli autoanticorpi eventualmente presenti.¹⁹

La classificazione più diffusa è quella stilata nel 2000 dalla MGFA (Myasthenia Gravis Foundation of America) che mirava a standardizzare l'approccio alla gestione della malattia a livello internazionale. La classificazione divide i pazienti in 5 classi in base alla sintomatologia. Le classi II, III e IV sono ulteriormente suddivise in sottogruppi in base ai gruppi muscolari maggiormente coinvolti: A se c'è un coinvolgimento prevalentemente assiale mentre B se il coinvolgimento è prevalentemente a livello bulbare o respiratorio.

Tabella I: MGFA Clinical Classification

Classe

I	Debolezza muscolare oculare. Potrebbe esserci difficoltà nella chiusura degli occhi. La forza dei restanti muscoli è normale.
II	Lieve debolezza che coinvolge i muscoli non oculari. Potrebbe anche presentare debolezza oculare. <ul style="list-style-type: none">- IIA. Predominante interessamento dei muscoli degli arti o assiali o entrambi. Potrebbe anche manifestarsi debolezza muscolare orofaringea (meno rispetto agli arti/assiali).- IIB. Predominante interessamento dei muscoli orofaringei o respiratori o entrambi. Potrebbe anche manifestarsi coinvolgimento muscolare degli arti o assiali o entrambi (meno o uguale rispetto a orofaringei/respiratori).
III	Moderata debolezza che coinvolge i muscoli non oculari. Potrebbe anche presentare debolezza oculare. <ul style="list-style-type: none">- IIIA Predominante interessamento dei muscoli degli arti o assiali o entrambi. Potrebbe anche manifestarsi debolezza muscolare orofaringea (meno rispetto agli arti/assiali).- IIIB Predominante interessamento dei muscoli orofaringei o respiratori o entrambi. Potrebbe anche manifestarsi coinvolgimento

	muscolare degli arti o assiali o entrambi (meno o uguale rispetto a orofaringei/respiratori).
IV	Debolezza severa che coinvolge i muscoli non oculari. Potrebbe anche presentare debolezza oculare. <ul style="list-style-type: none"> - IVA. Predominante interessamento dei muscoli degli arti o assiali o entrambi. Potrebbe anche manifestarsi debolezza muscolare orofaringea (meno rispetto agli arti/assiali). - IVB. Predominante interessamento dei muscoli orofaringei o respiratori o entrambi. Potrebbe anche manifestarsi coinvolgimento muscolare degli arti o assiali o entrambi.
V	Intubazione con o senza ventilazione meccanica (eccetto quando viene impiegata durante la gestione post-operatoria di routine).

È possibile classificare la MG anche dal punto di vista della fisiopatologia.²⁰ I diversi pattern di autoanticorpi e le diverse manifestazioni cliniche caratterizzano i vari sottogruppi in cui si distingue la patologia.¹⁷ La miastenia con anticorpi anti-recettore dell'acetilcolina senza timoma può essere divisa in base all'età d'esordio in "ad esordio precoce" sotto i 50 anni (EOMG, early-onset myasthenia gravis), "ad esordio tardivo" tra i 50 e i 65 anni (LOMG, late-onset myasthenia gravis) e ad "ad esordio molto tardivo" sopra i 65 anni (VLOMG, very late-onset myasthenia gravis). Quest'ultima forma è di recente introduzione.²¹ Se vi è presenza di timoma si parlerà di miastenia gravis associata a timoma mentre un coinvolgimento esclusivamente oculare caratterizza la "miastenia oculare". Vi sono poi le forme con anticorpi diversi da quelli anti-recettore dell'acetilcolina ed in particolare la miastenia con anticorpi anti-chinasi muscolare (anti-MuSK MG) o con anticorpi anti-recettore della lipoproteina a bassa densità 4 (anti-LRP4 MG). L'assenza di anticorpi rilevabili caratterizza la "miastenia gravis sieronegativa".

Questi sottotipi differiscono per caratteristiche cliniche, patogenesi della malattia, prognosi e risposta alle terapie.

- La forma di MG con anticorpi contro il recettore nicotinico dell'acetilcolina è la più comune: gli anticorpi contro il AChR sono presenti in circa l'80% dei pazienti con MG. I meccanismi patogenetici degli anticorpi anti-AChR sono variabili, ma nella maggior parte dei casi essi si legano al recettore

compromettendone la funzione, aumentando l'endocitosi o attivando il complemento.

- La MG oculare comprende tutti i pazienti che nel corso della malattia hanno manifestazioni che interessano solo la muscolatura oculare. La maggior parte dei pazienti con sintomi oculari all'esordio svilupperà forme generalizzate della malattia, di solito entro due anni. Quindi, la MG oculare è definita da un coinvolgimento solo dei muscoli oculari per un periodo ≥ 2 anni. Tutti i pazienti con sintomi solo oculari rientrano in questa categoria ad eccezione di quelli timoma che invece fanno parte della categoria della MG associata a timoma.²¹
- La miastenia gravis associata a timoma è molto diffusa. La MG è il disturbo paraneoplastico più comune del timoma. Circa il 50% dei pazienti con un timoma presenta anticorpi AChR senza manifestazioni cliniche, e approssimativamente il 30% svilupperà la MG. Tuttavia, solo il 10-20% dei pazienti con MG ha un timoma. Di solito questa forma interessa prevalentemente il sesso maschile e tende ad avere un esordio tardivo.
- La positività agli anticorpi anti MuSK è presente in circa il 7-10% di tutti i pazienti con MG e fino al 40% dei pazienti con MG generalizzata sieronegativi per gli AChR. A differenza degli anticorpi anti-AChR, il titolo degli anticorpi anti-MuSK è correlato alla severità della patologia. Questa forma ha una propria fisiopatologia e differenti manifestazioni cliniche e prognosi.
- La forma sieronegativa comprende infine la popolazione di pazienti che non presenta né anticorpi anti-AChR né anticorpi anti-MuSK. È probabile che questi pazienti in realtà presentino anticorpi contro antigeni non ancora identificati oppure anticorpi scoperti solo di recente come gli anti-LRP4, che non vengono dosati routinariamente. In generale, questi pazienti presentano caratteristiche simili a quelli positivi per gli anticorpi anti-AChR per quanto riguarda la distribuzione della debolezza muscolare, la gravità e la risposta al trattamento.²² La MG doppiamente sieronegativa è generalmente più lieve all'esordio, presenta un minore coinvolgimento bulbare e insorge prima rispetto alla MG anti-AChR.

1.4 PATOGENESI

La MG è il prototipo di malattia autoimmune mediata da autoanticorpi. La presenza

degli anticorpi, il loro legame con l'antigene specifico, la capacità di riprodurre la malattia mediante l'iniezione sperimentale dell'antigene e il miglioramento della malattia attraverso il trasferimento passivo di IgG prelevate da pazienti sono tutti elementi chiave di questa condizione.

I differenti tipi di target degli autoanticorpi consentono di classificare la MG in diversi sottogruppi che, pur simili dal punto di vista delle manifestazioni fenotipiche, mantengono comunque alcune peculiarità.²³

1.4.1. LA GIUNZIONE NEUROMUSCOLARE

La giunzione neuromuscolare inizia a formarsi quando il cono di crescita dell'assone di un neurone motorio in via di sviluppo incontra un miotubo (stadio precoce della fibra muscolare) e inizia a secernere agrina, una glicoproteina della matrice extracellulare. L'agrina si lega alla chinasi muscolo-specifica (MuSK), un recettore tirosina chinasi transmembrana postsinaptico che, quando viene attivato si autofosforila e fosforila un certo numero di altre proteine importanti per la NMJ. L'interazione agrina/MuSK richiede il legame con una terza componente transmembrana, la proteina correlata al recettore delle lipoproteine a bassa densità 4 (LRP4).²⁴

L'attivazione di questo processo induce un denso raggruppamento degli AChR nella membrana postsinaptica e una marcata specializzazione della membrana che si ripiega.

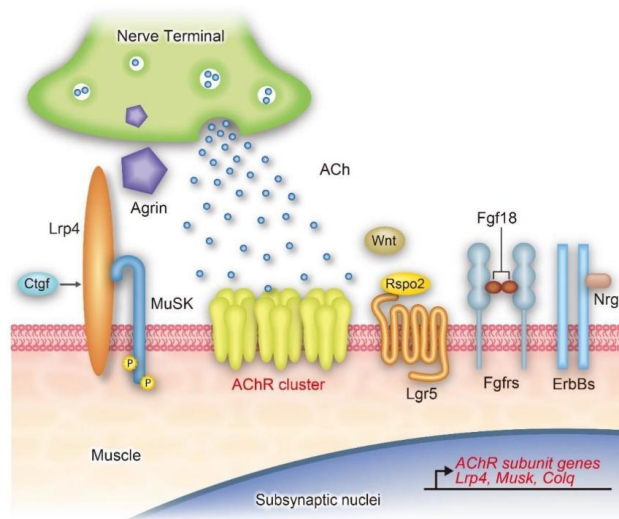


Figura 1. Rappresentazione schematica della giunzione neuromuscolare e dei segnali molecolari coinvolti nel clustering dei recettori nicotinici dell'acetilcolina. Tratta da Ohkawara B, Ito M, Ohno

K. Secreted Signaling Molecules at the Neuromuscular Junction in Physiology and Pathology. *Int J Mol Sci.* 2021 Feb 28;22(5):2455.

La NMJ matura è formata dal terminale nervoso specializzato dell'assone motorio, che, quando depolarizzato da un potenziale d'azione, rilascia l'ACh nello spazio sinaptico. L'ACh rilasciata si diffonde nello spazio sinaptico per legarsi agli AChR clusterizzati situati sui picchi delle pliche della membrana postsinaptica altamente ripiegata. L'AChR è un canale ionico formato da più subunità transmembrana che si apre al legame di due molecole di ACh, portando ad un afflusso di cationi e alla depolarizzazione della membrana muscolare. Quando la depolarizzazione raggiunge la soglia, si innesca un potenziale d'azione, che innesca la contrazione muscolare.

1.4.2. AUTOANTICORPI

Nella maggior parte dei casi di MG gli autoanticorpi si legano al recettore nicotino dell'acetilcolina (AChR). Altri possibili bersagli sono anche la chinasi muscolo-specifica (MuSK) e la proteina 4 correlata al recettore delle lipoproteine (LRP4). Le varie forme presentano sintomi simili ma la fisiopatogenesi sottostante è diversa. Negli ultimi anni sono stati anche descritti autoanticorpi contro altre proteine della NMJ come l'agrina, la titina, il recettore della rianodina, Kv1.4, collagene Q e cortactina. Il ruolo patogenetico di queste immunoglobuline, tuttavia, non è ancora stato del tutto chiarito e la loro ricerca non viene utilizzata di routine in ambito clinico.

1.4.3. ANTICORPI ANTI AChR

La conferma del ruolo patogenetico di queste immunoglobuline risale al 1973 quando Patrick and Lindstrom osservarono che conigli immunizzati con AChR purificato manifestavano una debolezza muscolare e alterazioni elettrofisiologiche simili a quelle dei pazienti con MG.²⁵

Per comprendere come funzionano questi anticorpi, è importante conoscere la struttura e il funzionamento del recettore dell'acetilcolina (AChR). Si tratta di una proteina con un peso molecolare di 250.000 dalton, situata sulle pieghe della membrana postsinaptica. Si compone di cinque subunità: due alfa, una beta, una delta e una gamma. Ogni subunità comprende quattro domini transmembrana, con

i domini M2 che formano il canale ionico che permette il passaggio del sodio. Quando due molecole di acetilcolina si legano alla subunità alfa del recettore, il cambiamento conformazionale porta all'ingresso del sodio nella cellula. Grazie a questo processo quando si raggiunge la soglia per la depolarizzazione postsinaptica si avvia la contrazione muscolare.

Vi è una regione della subunità alfa particolarmente immunogenica (alfa 67-alfa 76) detta MIR (regione immunogenica principale).

Gli anticorpi anti-AChR appartengono principalmente alle classi IgG1 e IgG3 e presentano tre diversi meccanismi effettori da cui dipende la patogenesi della MG:

1. Blocco diretto dei siti di legame dell'acetilcolina sul recettore. Gli autoanticorpi si legano al sito di legame dell'ACh o in sua prossimità inibendo così il segnale a livello della NMJ (Figura 2C).²⁶
2. Cross linking dei AChR da parte di anticorpi divalenti che accelerano l'endocitosi e la degradazione dei recettori. Questo meccanismo è detto modulazione dell'antigene. La struttura degli anticorpi è costituita da due coppie identiche di catene pesanti e leggere che formano due siti di legame all'antigene e una regione costante che determina la funzione effettore. Le immunoglobuline, quindi, possono "cross linkare" il AChR attraverso il legame bivalente con due siti di legame. Il "cross linking" del recettore porta all'internalizzazione dello stesso e a una diminuzione del numero di recettori postsinaptici esposti nella NMJ (Figura 2B).
3. Danno mediato dal complemento. Le immunoglobuline sono in grado di attivare il complemento portando alla formazione del complesso di attacco alla membrana (MAC). Il danno mediato dal complemento alla membrana postsinaptica porta alla riduzione delle pieghe postsinaptiche, all'eliminazione del AChR dalla membrana e ad un aumento della distanza sinaptica (Figura 2A).

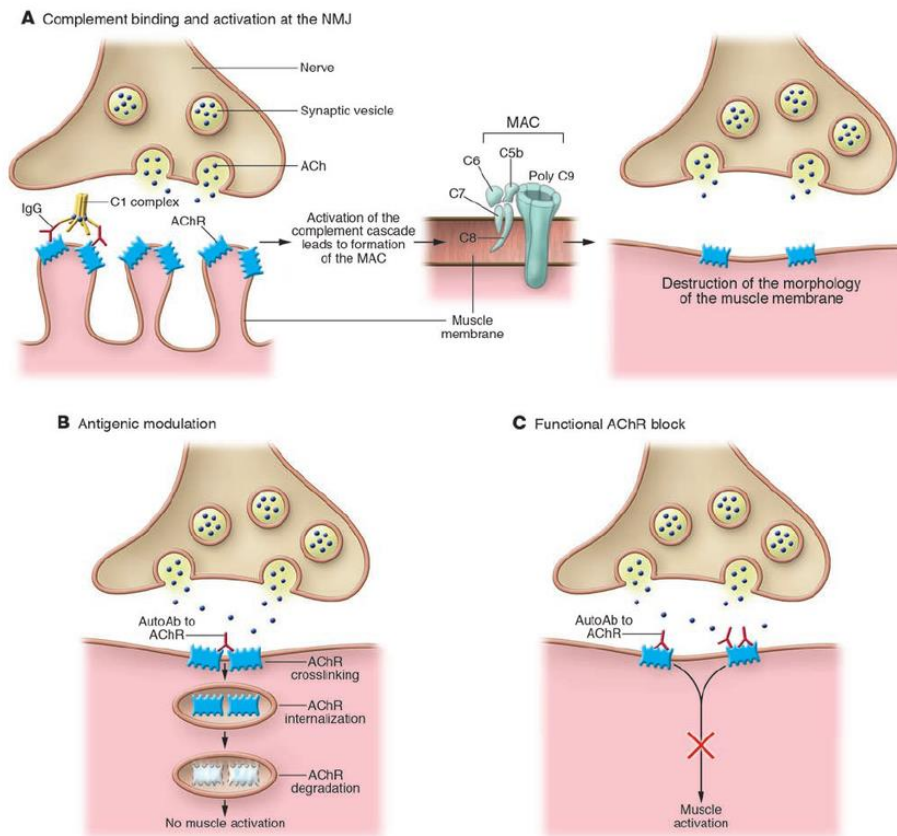


Figura 2. Meccanismi di azione degli autoanticorpi nella NMJ tratta da Conti-Fine BM, Milani M, Kaminski HJ. Myasthenia gravis: past, present, and future. J Clin Invest. 2006 Nov;116(11):2843-54.

Il blocco diretto del recettore da parte delle immunoglobuline ha un ruolo minore rispetto agli altri due meccanismi che inducono una importante rimozione dei recettori dalla membrana. La concentrazione di questi anticorpi anti AChR non correla in alcun modo alla severità delle manifestazioni della sintomatologia.

1.4.4. ANTICORPI ANTI MuSK

Il 15% dei pazienti con MG non presenta anticorpi circolanti anti AChR. Questi pazienti presentano caratteristiche cliniche simili ma non identiche alle forme con autoanticorpi contro il recettore dell'acetilcolina. Nel 2001 Vincent et al.²⁷ hanno identificato in alcuni pazienti classificati come sieronegativi degli autoanticorpi che si legavano a un antigene della NMJ diverso dall'AChR. Alcuni studi successivi

hanno identificato come bersaglio la proteina MuSK e questi autoanticorpi anti MuSK sono stati poi rilevati nel 40% dei casi di pazienti sieronegativi. In totale circa l'1-10% dei pazienti con MG presenta una positività per gli anticorpi anti MuSK. I paesi mediterranei come Italia, Turchia e Grecia sembrano avere una più alta prevalenza di MuSK- MG.²⁸

Rispetto alla più comune miastenia gravis con anticorpi contro l'AChR, la anti-MuSK MG colpisce principalmente i muscoli bulbari e respiratori, con crisi miasteniche più frequenti e gravi.

MuSK è un recettore tirosin chinasi transmembrana con un peso molecolare di 100 kD. Questa molecola è fondamentale per la trasmissione del segnale nervoso: MuSK fosforila e si lega a diverse proteine tra cui la rapsina, una proteina intracellulare che partecipa al meccanismo di clustering dei recettori di ACh.

MuSK presenta una parte extracellulare, necessaria per l'interazione con l'agrina, e un dominio citoplasmatico, che consente l'attività chinasi. È stato determinato che solo il dominio extracellulare è bersaglio degli autoanticorpi anti MuSK. Essi ostacolano la formazione del complesso agrina-LRP4-MuSK e riducono la fosforilazione delle proteine necessarie per una placca funzionale.

Gli anticorpi anti-MuSK appartengono prevalentemente alla sottoclasse IgG4, che non è in grado di legarsi al fattore C1q del complemento e quindi non causano la formazione del complesso MAC. Inoltre, l'IgG4 subisce una modificazione post-traduzionale che rende questi autoanticorpi incapaci di cross-linkare gli antigeni.²⁸

Nel caso degli anticorpi anti MuSK la severità della manifestazione patologica correla direttamente con il titolo anticorpale.

Un'altra distinzione rispetto alla forma con anticorpi anti-AChR è che, per il diverso meccanismo sottostante, non c'è un aumento compensatorio del rilascio presinaptico di acetilcolina. Una spiegazione plausibile è che gli anticorpi anti-MuSK interferiscono con il segnale retrogrado mediato da LRP4, il quale aumenta il rilascio di acetilcolina compensando la dispersione dei recettori dell'acetilcolina.²⁸

Questo elemento potrebbe spiegare la maggiore gravità di queste forme.

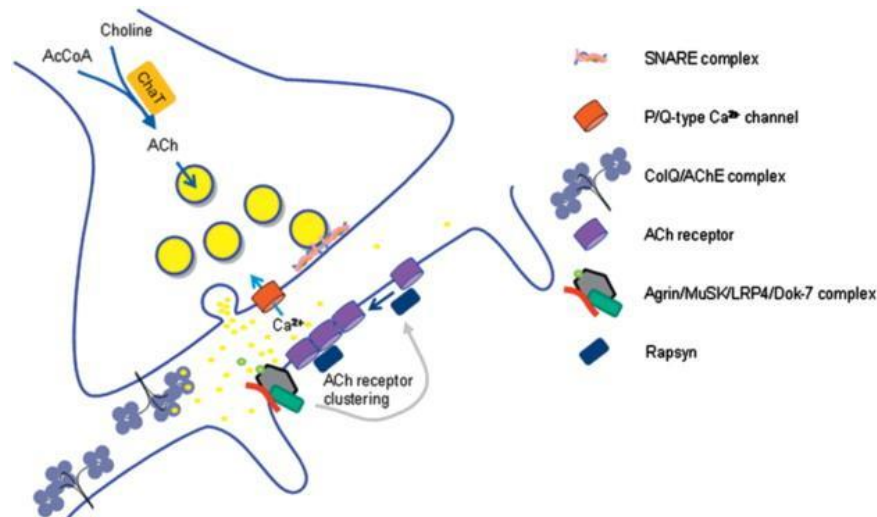


Figura 3. Rappresentazione schematica delle molecole coinvolte nel clustering dei recettori dell'acetilcolina tratta da Spillane J, Beeson D, Kullmann D. Myasthenia and related disorders of the neuromuscular junction. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2010;

1.4.5. ANTICORPI ANTI LRP4

Anticorpi anti-LRP4 sono stati trovati in circa il 7-33% dei pazienti precedentemente identificati come doppiamente sieronegativi (senza anti-AChR e anti-MuSK). Questi anticorpi appaiono meno specifici in quanto spesso sono associati ad altri autoanticorpi contro la NMJ. Appartengono principalmente alla sottoclasse IgG1 attivante il complemento e pertanto possono causare il danno tramite la formazione del MAC.

LRP4 è una proteina transmembrana postsinaptica fondamentale nel mantenimento del funzionamento della giunzione neuromuscolare. Si tratta di una componente chiave che legandosi all'agrina attiva la proteina MuSK e consente la clusterizzazione dei recettori AChR.

1.4.6. ALTRI AUTOANTICORPI

In almeno il 2-5% dei pazienti con MG non vengono rilevati anticorpi contro un antigene conosciuto.²⁹ Questo potrebbe dipendere da limitazioni di sensibilità degli attuali strumenti di rilevamento o dal fatto che altri autoantigeni non identificati siano il target degli autoanticorpi in questi pazienti. Negli ultimi anni però sono stati identificati altri anticorpi contro le proteine della giunzione neuromuscolare.

L'agrina, come già detto in precedenza, è una grande proteina della matrice extracellulare essenziale per il funzionamento della giunzione neuromuscolare. Su queste basi, nel 2014³⁰ sono stati ricercati autoanticorpi contro l'agrina nel siero di

54 pazienti affetti da MG generalizzata. Tra questi sono stati identificati cinque sieri con elevati livelli di anticorpi anti agrina ma questi sieri erano positivi anche per altri anticorpi discussi precedentemente. I risultati, quindi, provano che l'agrina è un potenziale bersaglio per gli autoanticorpi nei pazienti con MG. Essendo sempre stati rilevati in combinazione con autoanticorpi contro MuSK, LRP4 o AChR il ruolo patogenetico degli anticorpi anti-agrina non è chiaro.

Gli anticorpi anti muscolo striato riconoscono invece come antigene la titina.³¹ Questi anticorpi sono presenti nella maggior parte dei pazienti con timoma (80%) e nei casi in cui si associano ad un timo radiologicamente normale si osservavano in pazienti con LOMG e con titoli intermedi di anti AChR. Questi anticorpi, quindi, sono un marcatore sensibile di timoma in pazienti con MG ad esordio precoce. La severità della malattia non è influenzata dalla presenza di anticorpi anti- titina.

Gli anticorpi contro il recettore della rianodina (RyR) sono presenti in circa il 50% dei pazienti che hanno una miastenia associata a timoma.³² Il RyR è un canale del calcio coinvolto nel meccanismo di accoppiamento eccitazione-contrazione nel muscolo striato. La MG ha una manifestazione più severa nei pazienti con queste immunoglobuline: i livelli degli anticorpi anti RyR correlano con la gravità della malattia.

Un altro possibile bersaglio nei pazienti con MG è il collagene Q, cruciale per ancorare la forma dell'acetilcolinesterasi (AChE) specifica della giunzione neuromuscolare.³³ Gli anticorpi anti COLQ sono comunque presenti con una frequenza molto limitata e al momento non ci sono molte altre informazioni sul ruolo di queste immunoglobuline.

Nel 2014 anche la cortactina è stata identificata come nuovo possibile antigene target nella MG.³⁴ Si tratta di una proteina che agisce a valle del complesso agrina/MuSK e promuove l'aggregazione degli AChR. Gallardo E et al. hanno rilevato anticorpi anti-cortactina nel 20% dei pazienti con MG sieronegativa rispetto al solo 5% dei pazienti con la forma sieropositiva. Sono stati rilevati anche nel 13% di pazienti con altre patologie autoimmuni e nel 5% dei controlli sani. La loro azione rimane ancora poco chiara.

Infine ci sono anche gli anticorpi anti-Kv1.4³⁵, miranti alle subunità α (Kv1.4) del canale del potassio K(+) voltaggio-dipendente. Sembrano esserci delle differenze nel fenotipo della MG dei pazienti con questi autoanticorpi in base all'appartenenza all'etnia asiatica o caucasica.

1.5 TIMO

Il timo è una ghiandola situata nel torace in cui avviene la maturazione dei linfociti T. È composto da due lobi di dimensioni differenti connessi tra loro da tessuto connettivo ed è avvolto da una capsula fibrosa.

La ghiandola si divide in una zona corticale e una zona midollare:

- la corticale è la parte più esterna della ghiandola e è densa di timociti, ovvero linfociti T a diversi gradi di maturazione.
- la midollare è la parte più interna che invece contiene i linfociti maturi e le cellule epiteliali midollari timiche che presentano gli antigeni self ai linfociti T in maturazione.

L'attività del timo si riduce con l'età: dopo l'adolescenza la ghiandola timica gradualmente si atrofizza fino a quando nell'adulto generalmente rimane solo un residuo timico che continua a produrre solo una piccola parte di linfociti T. Nei pazienti con MG la normale involuzione del timo non avviene sempre e la ghiandola può andare incontro a iperplasia o allo sviluppo di un timoma.

Il timo è il luogo principale in cui avviene la produzione degli autoanticorpi coinvolti nella patogenesi della MG. Le anomalie della ghiandola timica e la produzione anomala di questi anticorpi sono quindi associate alla malattia.

All'esordio della MG, l'iperplasia linfoidale timica (TLH) o il timoma possono essere riscontrati rispettivamente fino al 65% e al 15% dei pazienti.³⁶

Già negli anni Ottanta si ipotizzava che la MG originasse nel timo con la presentazione immunogenica del recettore nicotinico dell'acetilcolina (AChR) a potenziali cellule T autoimmuni.

Infatti, in un sottinsieme di pazienti con MG il timo presenta l'espressione di AChR da parte delle cellule epiteliali timiche e delle cellule mioidi, oltre ad avere livelli aumentati di citochine pro infiammatorie e cellule T regolatorie difettose.

In uno studio del 1988³⁷ erano state riconosciute due caratteristiche specifiche nei timi dei pazienti con MG che supportano il concetto di attivazione intratimica dei linfociti autoreattivi specifici per AChR. Morfologicamente, i timi di 10 pazienti con MG erano caratterizzati da iperplasia linfo-follicolare in nove casi e timoma benigno in un caso. La caratteristica principale rivelata dall'immunoistochimica è stata l'associazione tra le cellule mioidi (produttrici degli antigeni) con le cellule a reticolo interdigitate (potenzialmente cellule presentanti antigeni), entrambe

circondate da linfociti T3+ nel midollo del timo. Tutti i 10 timi contenevano linfociti T reattivi verso l'AChR. Quindi, queste cellule T presenti nel timo e attivate grazie all'AChR prodotto in sede supportano i linfociti B presenti.

Le cellule B³⁸ che popolano il timo iperplastico hanno marcatori di attivazione e si organizzano in strutture simili ai centri germinali dei linfonodi e sembrano correlate positivamente alla produzione degli anticorpi anti-AChR circolanti. La produzione spontanea di autoanticorpi AChR è probabilmente dovuta a plasmacellule residenti nel timo, con possibili contributi da parte di plasmablasti.

Queste caratteristiche del tessuto timico non valgono per tutti i pazienti con MG dato che in circa il 30% dei pazienti con MG AChR il timo non è iperplastico. In questo contesto, l'imaging diagnostico³⁶ è cruciale per determinare la presenza e il tipo di anomalia timica e inoltre contribuisce alla pianificazione preoperatoria. La radiografia del torace è poco precisa e quindi ha un ruolo marginale. La TC è l'imaging preferito in questi casi anche se talvolta può essere difficile distinguere un piccolo timoma da un'iperplasia timica tissutale focale. La risonanza magnetica (RM) non è di solito impiegata, ma è utile nei casi equivoci. Inoltre, la RM con pesatura in diffusione (DW)-MRI potrebbe essere utile nella differenziazione dei timomi non avanzati da quelli avanzati. La tomografia a emissione di positroni (PET)-CT invece può essere usata per differenziare il carcinoma timico dal timoma.

Di conseguenza, la timectomia è un trattamento comune per la MG. Attualmente non esiste un consenso tra gli specialisti su un singolo algoritmo di trattamento, e l'approccio si basa generalmente sull'esperienza degli esperti. La maggior parte delle pubblicazioni sulla timectomia descrivono l'impatto della timectomia sulla prognosi della malattia.³⁶

Da uno studio sulla popolazione turca³⁹ è emerso che la timectomia migliora la prognosi della malattia indipendentemente dalla durata della malattia. Tuttavia, i migliori risultati si ottengono in pazienti giovani con iperplasia timica in cui viene rimossa la ghiandola in tempi brevi dall'esordio della malattia. I pazienti con timoma e senza sintomi di miastenia e con elettromiografia negativa possono occasionalmente sviluppare MG alcuni anni dopo la timectomia. Uno studio⁴⁰ ha rilevato che la presenza di alti livelli preoperatori di anticorpi anti-recettore dell'acetilcolina nel siero è l'unico fattore significativamente associato allo sviluppo di miastenia grave post-timectomia.

Il titolo degli anticorpi anti AChR scende dopo la timectomia nella maggioranza dei pazienti con MG, ma non raggiunge mai livelli non misurabili con i test specifici. La persistenza sia della malattia che degli autoanticorpi è un forte indicatore che ulteriori sedi ospitano cellule B produttrici di autoanticorpi.

1.6 LINFOCITI E PROTEINE INFIAMMATORIE

Anche se la base molecolare della MG è ormai ben conosciuta resta ancora molto da comprendere sul ruolo delle cellule immunitarie nella produzione di autoanticorpi.

1.6.1. LINFOCITI T E B

La patogenesi della MG si basa sulla presenza di autoanticorpi: questo implica chiaramente un ruolo centrale dei linfociti B. Tuttavia, sono i linfociti T CD4 ad essere i principali responsabili della patogenesi della MG: essi si occupano di promuovere l'infiammazione, di indurre la tolleranza immunitaria e di supportare l'attività dei linfociti B. Nei pazienti con MG tutte queste attività sono deregolate per cui i linfociti T CD4 stimolano i linfociti B a produrre gli autoanticorpi.

In particolare i linfociti T CD4 specifici per l'AChR producono IFN- γ e IL-17 in risposta alla stimolazione, supportando il ruolo dei linfociti Th1 e Th17 nella patogenesi della MG. Infatti, è emerso che topi⁴¹ con bassi livelli di IL-17 e T-bet, un fattore di trascrizione di Th1, sono meno suscettibili all'EOMG.

I due studi che hanno valutato l'attività dei linfociti T nella MuSK-MG confermano le osservazioni sulla partecipazione dei linfociti T CD4, Th1 e Th17 nei meccanismi di patogenesi.

Gli avanzamenti nella comprensione dei meccanismi che coinvolgono i linfociti T e B nella MG potrebbe portare allo sviluppo di terapie innovative per la malattia.⁴²

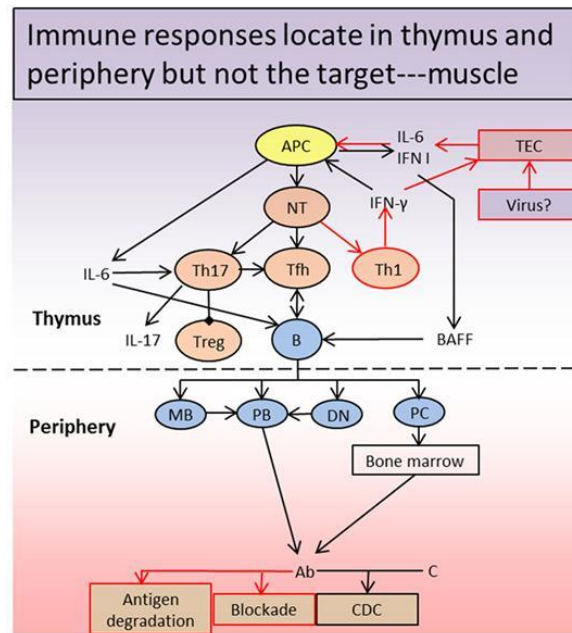


Figura 4. Risposta autoimmune nel timo e in periferia tratto da Wang Z, Yan Y. Immunopathogenesis in Myasthenia Gravis and Neuromyelitis Optica. Front Immunol. 2017 Dec 12;8:1785.

1.6.2. LINFOCITI T REGOLATORI

Nei pazienti con MG sono state anche rilevate delle risposte difettose delle cellule T regolatorie (Treg). La capacità di sopprimere la risposta infiammatoria da parte delle cellule Treg timiche periferiche è compromessa.

Quantitativamente, ci sono diversi studi sulla presenza di Treg nei pazienti con MG: i risultati sono in contrasto tra loro. Uno studio⁴³ dimostra una diminuzione dei Treg mentre un altro⁴⁴ risalente al 2010 non riscontra alcun tipo di variazione rispetto alla normalità. Le differenze potrebbero essere attribuite ai marcatori utilizzati per identificare le Treg.

1.6.3. PROTEINE INFIAMMATORIE

Una pubblicazione del 2017 ha confermato che 11 tra le 92 più comuni proteine infiammatorie sono aumentate nel siero di pazienti con MG.⁴⁵

Le proteine trovate aumentate sono le seguenti:

- MMP-10, una metalloproteasi che degrada il collagene, la fibronectina e le gelatine della matrice extracellulare. Si tratta della proteina con maggiore associazione alla MG.
- TGF- α , un fattore di crescita che partecipa alla proliferazione e alla

differenziazione epiteliale.

- EN-RAGE, nota anche come S100-A12, una proteina coinvolta nella progressione e regolazione del ciclo cellulare. Inoltre EN-RAGE inibisce l'azione delle metalloproteasi e possiede delle proprietà pro-infiammatorie. Questa proteina è indotta da TNF- α nei neutrofili e da IL-6 nei macrofagi. I pazienti con MG hanno un'espressione compromessa di IL-6 che sembra avere un ruolo importante nella risposta infiammatoria nella malattia.
- β -NGF, una proteina della famiglia dei neurotrofici centrali per la sopravvivenza e lo sviluppo dei neuroni nel SNC e nel SNP. Tuttavia, essa ha anche un ruolo nella risposta infiammatoria in quanto viene prodotto dalle cellule T e B, mastociti, eosinofili e macrofagi.
- le interleuchine, regolatori della risposta infiammatoria. L'IL-6 è importante per lo sviluppo della risposta autoimmune nella MG perché garantisce lo sviluppo delle cellule Th17. Le cellule Th17 a loro volta secernono la citochina IL-17A, anch'essa aumentata nei pazienti con MG. Inoltre, è stato dimostrato che i livelli sierici di IL-17 corrispondono al titolo degli anticorpi AChR. Anche la citochina pro-infiammatoria IL-8 è maggiormente presente nei sieri dei pazienti con MG. L'IL-8 si associa a timoma nei pazienti con MG.
- CCL19, una citochina secreta dalle cellule epiteliali timiche midollari che stimola la migrazione delle cellule T verso la zona midollare. CCL19 è aumentata nei pazienti affetti da MG con iperplasia timica. Un'altra chemochina aumentata nei sieri dei pazienti con MG è la CXCL1, che stimola la chemiotassi dei neutrofili e viene prodotta da diverse cellule del sistema immunitario, come macrofagi e neutrofili. CXCL1 e IL-8 condividono lo stesso recettore e il fatto che entrambi i ligandi per il recettore CXCR2 siano aumentati nella MG rafforza la probabile importanza di questo meccanismo nei pazienti affetti dalla patologia.
- BDNF, un fattore neurotrofico cerebrale che nei pazienti con EOMG è circa quattro volte inferiore rispetto ai pazienti con LOMG. BDNF è una proteina essenziale per la crescita e lo sviluppo dei neuroni sia nel SNC che nel SNP.

Questi risultati forniscono importanti informazioni sul ruolo delle proteine infiammatorie nella MG.

1.7 GENETICA

Nel tempo sono state identificate diverse associazioni genetiche nei pazienti affetti da MG.

Le variazioni genetiche individuate interessano principalmente il complesso maggiore di istocompatibilità (MHC), il quale riveste un ruolo fondamentale nella patogenesi di molte malattie autoimmuni.

Nel 1975 sono stati tipizzati gli antigeni HLA⁴⁶ di trentatré pazienti con la MG. È stato riscontrato un incremento significativo degli alleli HLA1 e HLA8.

Due anni⁴⁷ dopo sono poi stati analizzati i dati HLA di 100 pazienti con MG e dei loro parenti di primo grado e coniugi. Questo studio ha evidenziato il coinvolgimento anche dell'aplotipo B8.

L'associazione della MG con gli aplotipi HLA-DR3 e B8 è stata dimostrata più volte nel corso degli anni.⁴⁸ L'associazione tra la patologia e il genotipo HLA-D3 sembra essere più comune nelle donne rispetto agli uomini.

Analizzando una serie di marcatori della regione HLA in soggetti caucasici del Regno Unito con EOMG, è stato confermato che le già note associazioni con HLA-DR3 e -B8 sono più forti nelle donne rispetto agli uomini.⁴⁹

Nei pazienti con MG (di entrambi i sessi) privi di -DR3, è stato osservato un'importante aumento della frequenza dell'aplotipo HLA-DR2.

Ulteriori studi hanno cercato anche di determinare dei collegamenti tra l'età di esordio della MG e gli alleli HLA. Santos et al.⁵⁰ hanno studiato 114 pazienti affetti da MG distinguendoli in EOMG e LOMG. Dallo studio è emerso che l'allele HLA-DRB*03 era presente in maniera maggiore nei casi di MG generalizzata. Considerando solo le EOMG questa associazione è diventata ancora più forte. Invece, nel sottogruppo LOMG, la frequenza dell'allele HLA-DRB*01 era più alta rispetto ai controlli.

Quindi i risultati hanno mostrato una forte associazione di HLA-DRB*03 con la EOMG. HLA-DRB*01 era associato a LOMG, suggerendo che sia un fattore di suscettibilità per questo sottogruppo della malattia.

Per quanto riguarda la forma ad esordio tardivo altri studi hanno rilevato delle associazioni con gli aplotipi HLA-DRB1*15 nella popolazione norvegese⁵¹ mentre un lavoro italiano ha trovato un'associazione con gli HLA-DRB*05:02 e DRB1*16.⁵²

Nel 2012 è stato condotto il primo GWAS (genome-wide association study) che

grazie alla partecipazione di diversi centri ha reclutato 649 casi di MG insorta tra i 10 e i 40 anni. In termini di istologia timica, i pazienti con MG presentavano iperplasia del timo. Come già previsto, lo studio ha rilevato la più forte associazione nel locus dell'Antigene Leucocitario Umano (HLA) di Classe I e ha confermato l'allele HLA-B08 come il principale allele di rischio.

Questo GWAS ha anche confermato l'associazione tra la MG con iperplasia del timo e il locus PTPN22.

PTPN22⁵³ è situato sul braccio p del cromosoma 1 e codifica per una tirosina fosfatasi citoplasmatica espressa nelle cellule linfoidi. Questa proteina ha un dominio catalitico N terminale e un dominio C terminale che le consente di interagire con altri complessi proteici. PTPN22 normalmente funge da molecola regolatrice della via di segnalazione del recettore delle cellule T (TCR), portando alla soppressione della risposta delle cellule T. Nella MG e in altre malattie autoimmuni è però presente spesso un polimorfismo missenso che causa una sostituzione di un'arginina con un triptofano. Dati recenti derivati dallo studio di Zhang et al.⁵⁴ hanno indicato un'alterazione della stabilità della variante modificata a causa di un aumento del tasso di degradazione rispetto alla proteina wild-type.

L'aplotipo HLA-DR14-DQ5 è stato invece fortemente associato alla MuSK-MG in 23 pazienti olandesi bianchi, mentre l'aplotipo B8-DR3 non ha mostrato differenze significative rispetto alle forme positive per anticorpi anti AChR.⁵³ Un altro studio che comprendeva 37 pazienti italiani con MuSK-MG ha confermato l'associazione della MuSK-MG con l'allele DQ5.⁵⁵

1.8 CARATTERISTICHE CLINICHE

La miastenia gravis (MG) si manifesta clinicamente come debolezza fluttuante di uno o più gruppi muscolari scheletrici. La debolezza peggiora con l'esercizio fisico, migliora dopo il riposo e non segue nessun modello di coinvolgimento specifico.^{56,18} Questa debolezza peggiora con le infezioni, lo stress e con l'esposizione al calore.¹⁸

I muscoli oculari, facciali, orofaringei, assiali e degli arti possono essere coinvolti in varie combinazioni e gradi di gravità.⁵⁷ La fluttuazione della sintomatologia differenzia la MG dalle altre patologie che hanno una debolezza simile.

Nei pazienti con MG questa debolezza è lieve nel 26% dei casi, moderata nel 36% e grave nel 39%, quando si associa a disfagia, ridotta capacità vitale e tosse debole.

Le manifestazioni a livello oculare come la diplopia e la ptosi sono le più comuni, circa 85%, all'esordio della malattia.⁵⁸ In questi pazienti, la progressione verso la forma generalizzata si verifica entro 2 anni nel 50% dei casi.¹⁸

La diplopia può essere provocata facendo guardare il paziente lateralmente per 30 secondi così da consentire l'affaticamento dei muscoli oculari.

La ptosi invece si può provocare chiedendo ai pazienti di guardare in alto per 40 secondi. La ptosi nei casi più gravi può interferire con la visione del paziente che arriva a inclinare il capo all'indietro per poter continuare le sue attività quotidiane.

Il muscolo oculare più comunemente coinvolto è il retto mediale.

Il coinvolgimento dei muscoli bulbari nella MG si verifica invece nel 60% dei pazienti e si manifesta con disfagia, disartria e affaticamento nella masticazione soprattutto per i cibi solidi. I sintomi bulbari possono essere la presentazione iniziale nel 15% dei casi.⁵⁹

La debolezza dei muscoli respiratori, che può portare a crisi miastenica, raramente si presenta nei primi due anni dall'esordio.

Il coinvolgimento degli arti nella MG interessa principalmente la porzione prossimale. Gli arti superiori tendono a essere interessati più spesso rispetto agli arti inferiori e i pazienti si lamentano comunemente di difficoltà nel salire le scale, alzarsi dalla sedia e sollevare le braccia sopra la testa.⁶⁰ Occasionalmente può esserci anche una debolezza muscolare a livello distale degli arti.⁶¹ Ad esempio, alcuni pazienti lamentano debolezza nell'estensione e nella flessione delle dita e del polso oppure la caduta del piede.⁶⁰

Anche i muscoli flessori ed estensori del collo possono essere colpiti nella MG. Quando il peso della testa supera la forza dei muscoli estensori si manifesta la sindrome della "dropped head", in cui il paziente non riesce a tenere la testa sollevata.

La forma MuSK-MG ha generalmente un esordio subacuto con rapida progressione e con interessamento prevalente di muscoli facciali e bulbari. Le crisi respiratorie sono frequenti in epoca precoce.⁶²

La forma sieronegativa nella fase iniziale ha dei punteggi clinici sovrapponibili alla forma anticorpo mediata.⁶³

Le forme di MG associate a timoma hanno una sintomatologia più severa e una prognosi peggiore. La recidiva del timoma è associata a un peggioramento transitorio della MG, ma la prognosi non si discosta da quella dei casi in cui il

timoma non è ricorrente.⁶⁴

Il decorso clinico della MG è influenzato dall'età e dal sesso del paziente. In generale la sintomatologia e la debolezza sono più gravi nei primi due anni dall'insorgenza della malattia mentre successivamente la patologia migliora.⁶⁵ Solo nel 20% dei pazienti la severità rimane invariata e solo il 4% dei pazienti che sopravvivono ai primi due anni peggiora.

1.8.1. CRISI MIASTENICA

La debolezza dei muscoli respiratori può portare a una crisi miastenica. La crisi miastenica è una complicanza grave della malattia dovuta a una importante debolezza della muscolatura respiratoria che porta a insufficienza respiratoria e richiede l'intubazione e la ventilazione meccanica.⁶⁶ Il miglioramento delle tecniche di assistenza in terapia intensiva ha consentito di ridurre di molto il tasso di mortalità legato a questa complicanza, diminuito dal 42% nei primi anni Sessanta al 6% alla fine degli anni Settanta. Oggi la mortalità è al 4% e dipende principalmente dalla presenza contemporanea di altre comorbidità.⁶⁷

Circa il 15-18 % dei pazienti con MG è colpito da una crisi miastenica nel corso della vita: in media questa si verifica da 8 a 12 mesi dall'esordio della malattia⁶⁸ e l'età media al ricovero per crisi miastenica è di 59 anni. Inoltre, le donne hanno il doppio della probabilità di manifestare la crisi rispetto agli uomini.

La crisi miastenica coinvolge i muscoli delle vie aeree superiori e i muscoli respiratori^{69,70}: le manifestazioni sono una dispnea importante causata dalla debolezza dei muscoli respiratori e un'ostruzione delle vie aeree causata dalla debolezza dei muscoli bulbari e delle vie aeree superiori.⁷¹

Indipendentemente dagli indici di funzione respiratoria, la necessità di ventilazione meccanica è un criterio sufficiente per definire la crisi miastenica.

I pazienti con anticorpi anti MuSK hanno generalmente in primis una debolezza bulbare e solo successivamente la debolezza muscolare respiratoria.⁷²

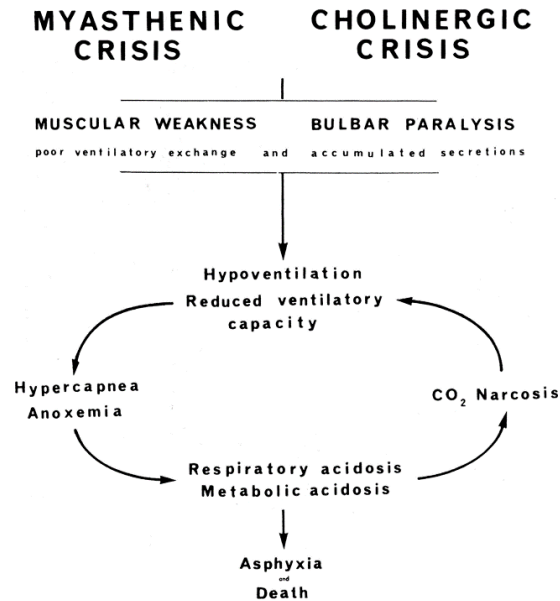


Figura 5: Fisiopatologia respiratoria della crisi miastenica tratta da Blaugrund et al., L.I.V. Studies in myasthenia gravis: the role of tracheotomy and controlled

La crisi miastenica è spesso indotta da una concomitante infezione che provoca una riattivazione del sistema immunitario o anche da alcuni farmaci.

1.8.2. MIASTENIA GRAVIS E MALATTIE AUTOIMMUNI

La miastenia gravis (MG) è una patologia che si associa a un rischio aumentato di sviluppare altre malattie autoimmuni rispetto alla popolazione generale:⁷³ circa il 13-22% dei pazienti con MG ha anche un secondo disturbo autoimmune, con un particolare aumento nelle donne con EOMG.⁷⁴ Le più comuni sono la tiroidite autoimmune, presente nel 10% dei pazienti con MG, il lupus eritematoso sistemico (LES), nel 1-8% e l'artrite reumatoide (AR), con il 4%.

Nella miastenia oculare e nella miastenia generalizzata con anticorpi anti-AChR sono stati frequentemente osservati anticorpi anti-tiroide e correlati alla sindrome di Sjogren.⁷⁵

Nei pazienti con EOMG, soprattutto nelle donne, è stata osservata una maggior frequenza di LES⁷⁶, tiroidite autoimmune⁷⁵, diabete mellito di tipo 1⁷⁷, neuromielite ottica (NMO)⁷⁸ e miosite.

Inoltre, un ampio studio svedese⁷⁹ ha descritto dermatomiosite/polimiosite, LES, malattia di Addison, sindrome di Guillain-Barré e artrite reumatoide giovanile come i disturbi autoimmuni più frequentemente associati alla MG, in particolare nel

sottogruppo EOMG.

Il sottogruppo LOMG ha invece una frequenza inferiore di associazione con altre patologie autoimmuni che tuttavia rimangono più frequenti rispetto ai controlli.⁸⁰

Sia il LES che la tiroidite autoimmune restano più frequenti nei pazienti di questo gruppo rispetto alla popolazione generale.

La miopatia, legata alla presenza di anticorpi anti titina, ha una prevalenza maggiore nei pazienti con LOMG rispetto alla EOMG.⁸¹

I pazienti con MG associata a timoma hanno un'alta frequenza di disturbi autoimmuni associati (45%) e nel 20% dei casi è presente più di una malattia autoimmune contemporaneamente.⁸² Il disturbo più frequente è la MG ma possono essere associate anche anemia emolitica autoimmune⁸³, LES e sindrome di Sjogren.

Anche le malattie cardiache autoimmuni come la miocardite e la miocardite a cellule giganti hanno una maggior incidenza nei pazienti con MG associata a timoma.⁸⁴ Gli anticorpi anti Kv1.4⁸⁵, anti titina e anti recettore della rianodina interagiscono a livello del cuore dei pazienti con MG e sembrano essere correlati a un coinvolgimento cardiaco.

Poche pubblicazioni hanno studiato l'associazione tra la MuSK-MG e i disturbi autoimmuni. È stata suggerita un'associazione con il LES.⁷⁵

La miastenia gravis può anche coesistere con alcuni disordini neurologici autoimmuni come la neuromielite ottica (NMO), la sclerosi multipla (MS) e l'encefalite autoimmune (AE). La clinica di queste forme autoimmuni che interessano il sistema nervoso centrale tende ad essere severa mentre la presenza di altri disordini autoimmuni non sembra influenzare l'andamento della MG.⁸⁶

Nei pazienti affetti da una malattia autoimmune che manifestano una debolezza muscolare di nuova insorgenza bisognerebbe sempre considerare la MG.

1.8.3. MIASTENIA GRAVIS E COMORBIDITÀ

Uno studio italiano⁸⁷ pubblicato a febbraio 2024 ha confrontato 178 pazienti con Miastenia gravis (MG) con 178 controlli sani dimostrando che i pazienti con MG, in particolare quelli con esordio dopo i 50 anni, hanno una prevalenza più alta di comorbidità rispetto ai controlli di pari età.

Dai risultati, l'ipertensione era più comune negli uomini con MG, mentre l'ipertrofia timica, l'osteoporosi e le malattie autoimmuni erano più comuni nelle donne.

Questo conferma quanto già descritto precedentemente:⁸⁸ Le comorbidità sono rilevanti solo nei pazienti con LOMG.

I farmaci utilizzati per il trattamento di queste patologie possono aggravare la MG, come avviene ad esempio nel caso degli antipertensivi e betabloccanti.

Un altro fattore importante da considerare sono le complicanze iatrogene che derivano dalla terapia prolungata con steroidi e immunosoppressori nella MG.

Infine, considerando le neoplasie extra timiche uno studio⁸⁹ del 2021 ha evidenziato una correlazione tra l'esposizione agli immunosoppressori (CSISs, corticosteroid-sparing immunosuppressants) e il rischio di cancro.

1.9 SCORE PER LA VALUTAZIONE DELLA MIASTENIA GRAVIS

1.9.1. VALUTAZIONE DEI SEGNI E DEI SINTOMI

Per monitorare l'andamento della miastenia gravis (MG) durante la terapia sono necessari dei metodi obiettivi per misurare la severità delle manifestazioni cliniche. Nel corso degli anni sono state realizzate diverse scale che mirano a uniformare il più possibile la valutazione. Si riassumono in seguito le più comuni.

Tabella II: Principali scale per la valutazione della MG tratta da Barnett C, Herbelin L, Dimachkie MM, Barohn RJ. Measuring Clinical Treatment Response in Myasthenia Gravis. *Neurol Clin.* 2018 May;36(2):339-353.

	Total Items	Patient Reported Items	Total Score	Interpretation	Instrumentation
<i>QMGS</i>	13	0	0-39	Higher score, more severe disease	Spirometer, dynamometer
<i>MMS</i>	9	0	0-100	Lower score, more severe disease	No
<i>INCB-MG</i>	11	2	0-427,153	Higher score, more severe disease	No
<i>MG-ADL</i>	8	8	0-24	Higher score, more severe disease	No

<i>MMT</i>	30	0	0–120	Higher score, more severe disease	No
<i>MGC</i>	10	4	0–50	Higher score, more severe disease	No
<i>OBFR</i>	5	0	0–21	Higher score, more severe disease	Spirometer
<i>MGII</i>	28	22	0–84	Higher score, more severe disease	No

Il **QMGS (Quantitative MG Score)** inizialmente era composto da 8 items ma è stato poi ampliato a 13 item da Tindall in uno studio⁹⁰ del 1987 sulla ciclosporina. Fu poi ulteriormente modificato nella versione attualmente in uso da Barohn e colleghi. Questa scala è composta da diversi elementi che misurano la resistenza e la faticabilità: ptosi, diplopia, debolezza dell'orbicolare degli occhi, deglutizione di un bicchiere d'acqua, parola, capacità vitale forzata, forza di presa (2 items), resistenza delle braccia (2 items), resistenza delle gambe (2 items) e resistenza della flessione del collo. Tutti gli elementi sono valutati su una scala da 0 a 3 fino un punteggio massimo di 39. La sua validità è stata poi confermata da diversi studi svolti successivamente.^{91,92}

Il **MMS (Myasthenia Muscle score)** è stato sviluppato alla fine degli anni Ottanta e comprende 9 elementi: 3 bulbari (masticazione, deglutizione e parola), 1 oculare (unisce diplopia e ptosi), 1 sulla chiusura degli occhi, 2 per i muscoli assiali (flessori del collo e seduti) e 2 sulla resistenza degli arti. Il punteggio va da 0 a 100, dove punteggi più bassi indicano una maggiore severità della malattia.

L'**INCB (Besta Neurologic Institute rating scale)**⁹³ è stato sviluppato nel 1988 in Italia durante un trial sull'azatioprina. È stato poi modificato per rimuovere la necessità dello spirometro o di test con l'acqua per la deglutizione. È composto da 11 items: 1 che valuta la sintomatologia oculare, 5 generali, 5 bulbari che vengono valutati dal medico durante la visita. I vari items hanno un punteggio diverso tra loro in base all'importanza che viene loro attribuita e punteggi maggiori si associano a una malattia più severa. La scala include anche due test di resistenza

per le braccia e le gambe, misurate in secondi. Queste misurazioni vengono però valutate in maniera indipendente.

MG-ADL (Myasthenia Gravis Activities of Daily Living)⁹⁴ è stato sviluppato nel 2002 per uno studio sulle immunoglobuline. La scala è composta da due items che valutano la capacità del paziente di svolgere attività quotidiane - capacità di lavarsi i denti o pettinarsi e limitazioni nella capacità di alzarsi da una sedia – e sei items che comprendono diplopia, ptosi, masticazione, deglutizione, parola e sintomi respiratori. Il punteggio va da 0 a 24. Il principale vantaggio del MG-ADL è la sua semplicità.

Il **MMT (Manual Muscle Test)**⁹⁵ è stato creato nel 2003 e prevede la valutazione della forza di 12 gruppi muscolari bilaterali e di 6 muscoli oculari o assiali. Ogni muscolo può ricevere un punteggio da 0 a 4 e maggiore è il punteggio più la patologia è grave.

Il **MGC (Myasthenia Gravis Composite)**, introdotto nel 2008 in due studi sul micofenolato^{96,97}, misura la severità della MG usando 10 items: 2 che valutano la clinica oculare (diplopia e ptosi), 4 elementi tratti dal MMT (mimica facciale, muscolatura del collo, deltoidi e flessori dell'anca) e 4 elementi dall'ADL (deglutizione, masticazione, respirazione e parola). Il punteggio va da 0 a 50 e punteggi più alti corrispondono a una maggior gravità della malattia.

L' **OBFR (Oculo-Bulbar Facial Score)**⁹⁸ è stato sviluppato esclusivamente per quantificare i sintomi oculari, facciali e respiratori.

Infine il **MGII (Myasthenia Gravis Impairment Index)** è stato sviluppato di recente da Barnett C et al⁹⁹. Questa scala si basa in maniera importante sul contributo del paziente stesso, che valuta qualitativamente le sue esperienze quotidiane in relazione alla malattia. Si compone di 6 items esaminati durante la visita ambulatoriale e 22 items riportati dal paziente che valuta la sintomatologia nelle ultime due settimane. Il punteggio varia da 0 a 84 e anche in questo caso punteggi più alti indicano una situazione clinica peggiore. Questa scala si è dimostrata molto valida e sensibile rispetto alle precedenti. Recentemente è stata validata in italiano (Pasqualin et al ref).¹⁰⁰

1.9.2. VALUTAZIONE DELLA QUALITÀ DI VITA

Anche per misurare la qualità di vita nella Miastenia gravis sono state implementate diverse scale, riassunte in seguito.

Tabella III: Scale di valutazione della qualità di vita

	Total Items	Score Range	Interpretation
<i>MG-DIS</i>	20	0–100	Higher score, more disability
<i>MG-QOL 60</i>	60	0–240	Higher score, worse HRQoL
<i>MG-QOL 15</i>	15	0–60	Higher score, worse HRQoL
<i>MG- QOL 15 r</i>	15	0–30	Higher score, worse HRQoL

MG-DIS¹⁰¹ è una scala sviluppata precisamente per misurare la disabilità nei pazienti affetti da MG. È stata messa a punto basandosi sull'ICF (Classificazione internazionale del funzionamento) della disabilità.¹⁰² Gli autori hanno utilizzato studi precedenti sulla MG e condotto delle interviste in un gruppo di pazienti con la MG per cercare quali sintomi e limitazioni fossero specifiche della malattia. La scala è costituita da 20 items che individuano problemi di compromissione generalizzata, problemi bulbari, problemi di salute mentale e fatica e problemi correlati alla vista nell'arco degli ultimi 30 giorni. Ogni categoria può avere un punteggio che va da 1 a 5 per un massimo di 100 dove i punteggi più alti corrispondono ad una maggiore disabilità.

La **MG-QOL15 (Myasthenia Gravis Quality of Life)** e la **MG-QOL15r**¹⁰³ sono state sviluppate nel tentativo di semplificare la precedente MG-QOL60. La scala, dopo varie revisioni, si compone di 15 items: 9 quantificano la mobilità, 3 misurano i sintomi e 3 valutano degli aspetti di carattere più psicologico. Ciascun items può avere un punteggio da 0 a 4 per un massimo di 60 dove punteggi più alti indicano una peggior qualità di vita dovuta alla malattia. Questa scala viene compilata dal paziente stesso riferendosi agli ultimi 30 giorni ed è ampiamente utilizzata in tutto il mondo.

La versione revisionata (MG-QOL15r) è semplicemente una semplificazione della formulazione dei vari items con una variazione del punteggio che arriva fino a un totale di 30.

1.9.3. VALUTAZIONE DELLA RISPOSTA ALLA TERAPIA

Per la valutazione dell'efficacia del trattamento la MGFA ha messo a disposizione la scala MGFA-PIS (Post-intervention status). Il MGFA-PIS è progettato per valutare lo stato clinico dei pazienti affetti da MG dopo aver ricevuto trattamento.

Tabella IV: MGFA-PIS

CSR: stabile remissione completa	Il paziente non ha avuto sintomi o segni di MG per almeno 1 anno e non ha ricevuto alcuna terapia per la MG durante quest'intervallo. Non c'è debolezza di nessun muscolo durante un esame attento da parte di un medico esperto nella valutazione di patologie neuromuscolari. È accettata un'isolata debolezza della chiusura della palpebra.
PR: remissione farmacologica	Stessi criteri della CSR, eccetto che il paziente continua ad assumere qualche trattamento per la MG. Pazienti che assumono inibitori della colinesterasi sono esclusi da questa categoria perché il loro uso suggerisce la presenza di debolezza.
MM: Minime manifestazioni	Il paziente non ha sintomi o limitazioni funzionali dovuti alla MG ma manifesta qualche forma di debolezza all'esame fisico. Questa categoria riconosce che alcuni pazienti che altrimenti rientrerebbero nella CSR o PR possono avere debolezza evidenziabile solo con un'attenta esplorazione fisica.
MM-0	Il paziente non ha ricevuto alcun trattamento per almeno un anno
MM-1	Il paziente continua a ricevere qualche forma di immunosoppressione ma non utilizza più alcun trattamento sintomatico
MM-2	Il paziente ha ricevuto solo basse dosi di inibitori dell'acetilcolinesterasi (<120mg di piridostigmina/die) per almeno un anno
MM-3	Il paziente ha ricevuto inibitori dell'acetilcolinesterasi o altri trattamenti sintomatici e qualche tipo di immunosoppressore nell'ultimo anno.
Cambio nello stato	
Miglioramento (I)	Sostanziale diminuzione delle manifestazioni cliniche pretrattamento o una sostanziale riduzione del trattamento. Negli studi prospettici dovrebbe essere definito da una specifica diminuzione del punteggio QMC.
Invariato (U)	Non variazioni sostanziali delle manifestazioni cliniche pretrattamento o riduzione del trattamento. Negli studi prospettici andrebbe definito in termini di massima variazione del QMC.

Peggioramento (W)	Sostanziale aumento delle manifestazioni cliniche pretrattamento o aumento della terapia. Negli studi prospettici andrebbe definito come uno specifico aumento del QMC.
Esacerbazione (E)	Paziente che soddisfa pienamente i criteri di CSR, PR o MM ma improvvisamente sviluppa manifestazioni cliniche maggiori rispetto a quelle consentite da tali criteri
Deceduto per MG (D of MG)	Paziente deceduto a causa della MG, di complicanze della terapia o entro 30 giorni dalla timestomia.

Di recente, è stata proposta la MG-STI¹⁰⁴ (MG-status and treatment intensity), una scala che considera in particolare la terapia come il tipo di immunosoppressori e il dosaggio con cui vengono utilizzati.

Tabella V: MG-STI

Livello 0	Remissione completa stabile, no immunosoppressori
Livello 1	Minime manifestazioni (MM) o remissione farmacologica (PR) in monoterapia orale a basse dosi, definite come segue: Prednisone ≤ 5 mg/die Micofenolato mofetile < 2000 mg/die Azatioprina (AZA) < 150 mg/die Metotrexate (MTX) < 15 mg/settimana Tacrolimus < 5 mg/die
Livello 2	MM/PR in monoterapia con prednisone (dose tra 5 mg e 20 mg/die) o duplice terapia orale, entrambi a basse dosi, definite come segue: Prednisone ≤ 20 mg/die Micofenolato mofetile < 2000 mg/die Azatioprina (AZA) < 150 mg/die Metotrexate (MTX) < 15 mg/settimana Tacrolimus < 5 mg/die Durata della terapia orale: prednisone > 4 mesi, MMF, AZA, MTX > 12 mesi, tacrolimus > 6 mesi.

Livello 3	MM/PR in duplice terapia orale, una o più ad alte dosi, definite come segue: Prednisone ≥ 20 mg/die Micotenolo mofetile ≥ 2000 mg/die Azatioprina (AZA) ≥ 150 mg/die Metotrexate ≥ 15 mg/settimana Tacrolimus ≥ 5 mg/die Durata della terapia orale: prednisone >4 mesi, MMF, AZA, MTX >12 mesi, tacrolimus >6 mesi.
Livello 4	Sintomatico (non MM/PR) in sola terapia orale, non ha richiesto IVIG, PLEX o ospedalizzazione negli ultimi tre mesi.
Livello 5	Sintomatico e ha richiesto IVIg o PLEX negli ultimi tre mesi (non ospedalizzato)
Livello 6	Sintomatico e con necessità di ospedalizzazione, e di IVIg o PLEX negli ultimi 3 mesi

1.10 PROGnosi

La prognosi della Miastenia gravis (MG) è molto eterogenea. L'evoluzione della malattia dipende soprattutto dall'esordio e dai primi cinque anni di malattia. Durante questo primo periodo in genere la patologia raggiunge il suo picco di severità ma c'è anche la più alta percentuale di remissione, fino al 10% dei casi. La mortalità associata alla malattia è drasticamente diminuita grazie ai miglioramenti nella terapia, passando dal 30% nel 1958 a circa lo 0,5% attuale, paragonabile alla popolazione generale.¹⁰⁵

La prognosi della MG è stata valutata retrospettivamente studiando 844 pazienti seguiti retrospettivamente per un periodo medio di 5 anni in 3 diversi centri italiani. È risultato che la probabilità cumulativa di remissione completa era del 1% entro 1 anno, del 8% entro 3 anni, del 13% entro 5 anni e del 21% entro 10 anni. Le variabili correlate alla possibilità di remissione completa erano l'età più giovane all'esordio della MG, una minore gravità dei sintomi all'esordio e nel momento di maggiore severità e una durata più breve della malattia. Inoltre, la timectomia precoce sembra influenzare la possibilità di remissione.¹⁰⁶ La LOMG invece è associata ad una maggiore frequenza di remissione farmacologica.¹⁰⁷

1.11. DIAGNOSI

La MG presenta, come già detto, delle manifestazioni fluttuanti e molto eterogenee che ne rendono la diagnosi complessa. Questa si basa in genere sulla valutazione

clinica del paziente. Al termine della visita medica se i sintomi e i segni presentati sembrano supportare la diagnosi si conducono ulteriori approfondimenti.

1.11.1. AUTOANTICORPI

Il rilevamento di anticorpi patogeni contro le proteine della giunzione neuromuscolare (NMJ) in un paziente con clinica suggestiva aiuta a confermare la diagnosi e a definire il sottotipo della MG. Si tratta del primo test raccomandato secondo le linee guida più recenti e le opinioni degli specialisti.

Sono disponibili test commerciali per la rilevazione di AChR-Ab, MuSK-Ab e LRP4-Ab mentre altre tecniche sono ancora limitate a istituti di ricerca.¹⁰⁸

Il test per la misurazione del titolo degli anticorpi ACh-R è un test radioimmunologico (RIPA, test di immunoprecipitazioni radioattiva), in cui l'AChR è contrassegnato con 1-125 alfa-bungarotossina marcata con 125I, una tossina ottenuta da veleno di serpente che si lega specificamente, irreversibilmente e quantitativamente al recettore. Il complesso viene quindi incubato con il siero del paziente e se l'anticorpo è presente questo reagisce con il recettore e il complesso precipitando.¹⁰⁹ Misurando la radioattività del precipitato si valuta il titolo quantitativo dell'anticorpo. Questo test ha una specificità molto alta.¹⁰⁸

Sebbene i test anticorpali siano utili nella diagnosi, Olanow et al¹¹⁰ hanno dimostrato che i livelli di anticorpi AChR non sono un marcatore affidabile per determinare l'efficacia della terapia. Nella loro esperienza, il miglioramento clinico non era associato a una riduzione dei livelli di anticorpi AChR.

In alcuni pazienti sieronegativi selezionati, il test può essere ripetuto dopo 6-12 mesi perché potrebbe esserci una sieroconversione ritardata.

Esiste anche il test ELISA per gli AChR-Ab; tuttavia, l'opinione prevalente sembra essere che l'ELISA sia meno specifico e sensibile. Sono stati proposti di recente anche test rapidi per la rilevazione di AChR-Ab mediante ELISA modificato con AChR fissato su superfici.

Infine, esiste anche il test basato su cellule (CBA) che utilizza delle linee cellulari che esprimono l'AChR. Le cellule vengono incubate con il siero del paziente e poi si utilizzano tecniche di immunofluorescenza per rilevare la presenza degli autoanticorpi contro i recettori aggregati. Questa tecnica riesce a rilevare gli autoanticorpi contro AChR aggregati in circa il 15% dei pazienti con MG sieronegativa con tecnica RIPA. Questo metodo non è ancora entrato nella comune

pratica di laboratorio.

1.11.2. TEST CON EDROFONIO CLORIDE (RISPOSTA AGLI ANTICOLINESTERICI)

La trasmissione alterata a livello della sinapsi neuromuscolare, dovuta al ridotto numero di AChR esposti sulla membrana postsinaptica, può essere migliorata inibendo l'enzima AChE; in questo modo si inibisce la normale idrolisi dell'acetilcolina e ciò consente di avere quantità maggiori di ACh per agire sui recettori per un periodo prolungato. Per la diagnosi si può utilizzare un inibitore dell'AChE con effetto immediato e di breve durata. Il farmaco di scelta è il cloruro di edrofonio (Tensilon, Enlon) che inizia a fare effetto entro 30 secondi e dura circa 5 minuti dopo l'iniezione endovenosa; è stato utilizzato nella diagnosi della MG dagli anni '50. Può causare un recupero drammatico, specialmente a livello della sintomatologia oculare.¹⁰⁸

Oggi viene raramente utilizzato ma può essere utile nei casi di ptosi misurabile. Il test è positivo nel 95% dei casi di Miastenia gravis. Inoltre, la sensibilità del test può essere aumentata richiedendo ai pazienti di svolgere dell'esercizio fisico prima dell'esame.¹⁰⁹

Nella MuSK- MG l'edrofonio potrebbe peggiorare la debolezza dei pazienti, come indicato da uno studio.¹¹¹ Pertanto, è meglio non eseguire il test con edrofonio se si sospetta una forma con anticorpi anti MuSK. .

1.11.3. ICE PACK TEST

Anche il calore peggiora la sintomatologia della MG mentre il freddo al contrario la migliora. Per questo è possibile effettuare un test di raffreddamento locale con del semplice ghiaccio: si applica una borsa di ghiaccio sopra l'occhio per 2-5 minuti e si osserva la riduzione della ptosi e della paresi oculare. Il test è utilizzato principalmente nella forma di MG oculare. Il criterio di miglioramento della ptosi è arbitrario e viene valutato dal medico al momento dell'esecuzione (miglioramento di almeno 2 mm).

1.11.4. STUDI NEUROFISIOLOGICI

L'elettromiografia standard non viene utilizzata nella diagnosi della miastenia gravis. Le tecniche elettrodiagnostiche utilizzate per lo studio della MG sono la

stimolazione nervosa ripetitiva (RNS) e l'elettromiografia a fibra singola (SFEMG). L'elettromiografia ad ago (EMG) e gli studi sulla conduzione nervosa vengono eseguiti unicamente per escludere altre patologie in diagnosi differenziale. Nell'elettromiografia ad ago di un muscolo miastenico debole, l'instabilità del potenziale dell'unità motoria (MUP) con scariche consecutive può essere osservata da un neurofisiologo esperto ma rimane dipendente dall'interpretazione soggettiva.¹⁰⁸

L'RNS viene eseguita con una stimolazione ripetitiva ad un ritmo di 2-3 volte al secondo. Il potenziale di azione prodotto da questa simulazione viene registrato tramite degli elettrodi superficiali posti sopra il muscolo bersaglio. In un paziente con MG la forza delle stimolazioni successive diminuisce: il test viene considerato positivo se c'è una diminuzione del 10% tra il primo e l'ultimo potenziale d'azione.¹⁰⁸ L'accuratezza del test è maggiore se i gruppi stimolati sono quelli che vengono interessati nello specifico dalla sintomatologia. Il test è sicuro, semplice ma ha una sensibilità del 50%, che si abbassa in particolare nei casi di MG oculare o con sintomi lievi.¹⁰⁹

Negli anni Sessanta, Ekstedt e Stalberg¹¹² progettano elettrodi EMG in grado di registrare i potenziali delle singole fibre muscolari in situ (elettromiografia a fibra singola): questa tecnica oggi rappresenta uno strumento essenziale nella ricerca e nella diagnosi dei disturbi neuromuscolari.

Nella SFEMG viene usato un elettrodo ad ago in grado di registrare il potenziale di due fibre muscolari innervate dallo stesso nervo. La variazione misurata nel potenziale d'azione delle due fibre muscolari attivate viene registrata e detta "Jitter". Il Jitter è aumentato fino al 95% dei pazienti con MG generalizzata. Questo test è molto più sensibile del precedente ma richiede attrezzature costose e personale esperto. Per questo motivo è meno utilizzato e viene utilizzato in caso di negatività del test precedente.¹⁰⁹

Rimane tuttavia particolarmente utile nei casi di MG sieronegativa dove non è possibile utilizzare il criterio diagnostico dato dagli autoanticorpi.¹⁰⁸

1.11.5. DIAGNOSTICA PER IMMAGINI

Tutti i pazienti con Miastenia Gravis (MG) devono essere sottoposti a TC o RM mediastinica. L'obiettivo è escludere la presenza di timoma o iperplasia timica che andrebbero poi indirizzati a un eventuale terapia chirurgica.

Di solito la TC è l'approfondimento più utilizzato mentre la RM viene dedicata a dei casi selezionati. Talvolta anche la PET-TC può essere utilizzata nella diagnosi differenziale del timoma.³⁶

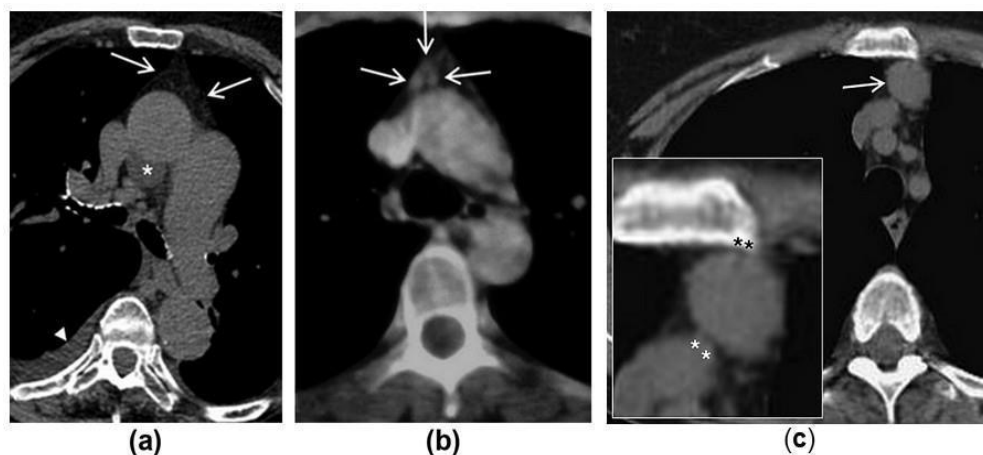


Figura 6: TC toraco-mediastinico: a) assenza di residuo timico, b) iperplasia timica c) timoma; immagine tratta da Priola, A. M. & Priola, S. M. Imaging of thymus in myasthenia gravis: From thymic hyperplasia to thymic tumor. Clin. Radiol. 69, e230–e245

1.12 TRATTAMENTO

La MG è una patologia che si manifesta in maniera eterogenea e quindi non esiste un unico approccio terapeutico adatto a tutti i pazienti. Pertanto, riunendo un gruppo di esperti sul tema, si è cercato di sviluppare delle linee guida internazionali per la gestione della MG: nell'ottobre del 2013 la MGFA ha riunito un pannello di 15 specialisti esperti di MG per sviluppare delle indicazioni sul trattamento della patologia.¹¹³

1.12.1. ANTICOLINESTERICI

L'acetilcolinesterasi è un enzima che svolge un ruolo cruciale nel consentire la trasmissione nervosa a livello della sinapsi neuromuscolare: garantisce una rapida degradazione del neurotrasmettitore acetilcolina sia nel sistema nervoso centrale (SNC) che periferico (SNP). Quando questo enzima viene inibito farmacologicamente si ha un eccesso di ACh nello spazio sinaptico e una sovrastimolazione dei recettori dell'acetilcolina con alterazione della trasmissione nervosa.¹¹⁴

Gli anticolinesterasici (AChEIs) sono dei farmaci sintomatici che vengono utilizzati nella MG per inibire la degradazione dell'ACh permettendo una maggior

attivazione del ridotto numero di recettori dell'ACh presenti a livello della giunzione neuromuscolare (NMJ) del paziente miastenico.

Il trattamento iniziale della MG prevede l'utilizzo di questi inibitori dell'ACh (AChEIs) per migliorare rapidamente i sintomi ma devono essere associati a corticosteroidi o ad altri immunosoppressori qualora da soli non fossero sufficienti a controllare la sintomatologia. La sospensione degli AChEIs può essere un indicatore che il paziente ha raggiunto gli obiettivi di trattamento e può guidare la riduzione graduale delle altre terapie.¹¹³

Tra gli anticolinesterasici, il più usato comunemente è il Mestinon (piridostigmina bromuro) con una posologia media di 60 mg (da 15 a 120 mg) ogni 4 ore per ridurre la sintomatologia.¹¹⁵ Esiste anche il Mestinon Retard caratterizzato da una formulazione a lento rilascio da 180 mg che si assume la sera.

Gli effetti collaterali degli anticolinesterasici includono nausea, vomito, crampi addominali, diarrea, sudorazione, aumento della lacrimazione, aumento della salivazione, aumento delle secrezioni bronchiali, bradicardia e blocco atrioventricolare. Sono stati segnalati anche crampi muscolari e fascicolazioni. Dosi più elevate di quanto raccomandato possono desensibilizzare i recettori dell'acetilcolina e portare a una "crisi colinergica", con un'ulteriore accentuazione della debolezza muscolare.¹¹⁶

Occorre inoltre prestare particolare attenzione all'utilizzo di questi farmaci nei pazienti con MuSK-MG: in questi soggetti, infatti, l'effetto del farmaco tende a essere ridotto mentre al contempo si presentano maggiori effetti collaterali, tra cui fascicolazioni muscolari e senso di costrizione alla gola.¹¹⁷

1.12.2. CORTICOSTEROIDI

Il razionale per l'uso dei corticosteroidi per il trattamento della miastenia gravis si basa sul fatto che questo gruppo di farmaci viene utilizzato anche nella terapia di altre malattie autoimmuni. Oggi, sono ampiamente raccomandati come farmaci di prima linea nel paziente affetto da MG.

Il meccanismo d'azione dei corticosteroidi nella MG non è ancora del tutto compreso: la riduzione delle citochine e l'azione di inibizione sulle cellule T helper e T citotossiche sicuramente influisce sulla modulazione del sistema immunitario nel paziente miastenico. Inoltre, gli steroidi agiscono anche diminuendo la proliferazione delle cellule B, ma solo a dosaggi molto alti.¹¹⁸

Nel corso degli anni numerosi studi hanno confermato il beneficio del prednisone e del metilprednisolone nella MG.¹¹⁸

L'effetto terapeutico del prednisone inizia dopo alcuni giorni ma di solito è visibile dopo un 2-3 settimane fino al massimo beneficio attorno ai 6 mesi di trattamento. Per quanto riguarda l'efficacia è stato riportato un marcato beneficio in circa l'80% dei casi con una remissione nel 28% dei pazienti circa.¹¹⁹

Ci sono due possibili approcci alla somministrazione di corticosteroidi per via orale: un regime di induzione rapido ad alte dosi e un regime di titolazione lenta a basse dosi.¹¹⁹

Il regime di induzione del trattamento ad alte dosi prevede la somministrazione di prednisone 1 mg/Kg/die per 2-4 settimane. Dopo questo periodo si riduce gradualmente la terapia passando più o meno rapidamente ad un regime a giorni alterni fino alla minima dose efficace. Efficacia ed effetti collaterali nel singolo paziente guidano la riduzione che generalmente avviene ogni 4-8 settimane.

Il regime a titolazione lenta e a basse dosi è adatto per i pazienti con sintomatologia lieve o moderata oppure con MG oculare. In questo caso si può iniziare con 10 mg/d o a giorni alterni di prednisone che viene poi aumentato fino a una dose massima di 1,0 mg/kg/d. Il regime di titolazione lenta evita il rischio di peggioramento iniziale riscontrato in circa il 50% dei pazienti avviati ai corticosteroidi.

Tuttavia, gli steroidi restano farmaci poco maneggevoli per l'importante numero di effetti collaterali che causano durante la terapia, soprattutto se prolungata ed ad alti dosaggi: ipertensione, diabete, osteoporosi, miopatia, infezioni, assottigliamento della cute, ematomi, cataratta, glaucoma, aumento di peso e cambiamenti dell'umore sono solo alcuni degli effetti collaterali di questi farmaci.¹¹⁹

Date le potenziali reazioni avverse della terapia a lungo termine il prednisone deve essere ridotto fino al raggiungimento della dose più bassa possibile in grado di mantenere il beneficio terapeutico.¹²⁰

La riduzione può essere iniziata già quando i sintomi della MG sono migliorati in maniera significativa, in genere dopo alcune settimane. Il tapering inizia con una riduzione lenta, cioè una diminuzione della dose di 5-10 mg/die al mese, fino a raggiungere una dose giornaliera inferiore a 5 mg/die o 10 mg a giorni alterni. L'obiettivo è arrivare a un dosaggio minimo ed efficace di prednisone inferiore a 5-7,5 mg al giorno (10-15 a giorni alterni). Tale dosaggio soprattutto se a giorni alterni può essere tollerato a lungo termine. Se il paziente necessita di una dose di

mantenimento superiore si devono considerare altre terapie immunosoppressive.¹²⁰

1.12.3. IMMUNOSOPPRESSORI

Secondo le linee guida gli agenti immunosoppressori non steroidei dovrebbero essere utilizzati quando i corticosteroidi sono controindicati, non tollerati o rifiutati. In particolare, un agente immunosoppressore non steroideo dovrebbe essere usato quando si sviluppano importanti effetti collaterali dovuti agli steroidi, la risposta agli steroidi non è adeguata o la dose di prednisone è molto alta.

Gli agenti immunosoppressori non steroidei che possono essere utilizzati nella MG includono azatioprina, ciclosporina, micofenolato mofetile, metotrexate e tacrolimus.¹¹³

L'azatioprina (AZA) è un antimetabolita citotossico che inibisce la sintesi delle purine necessarie per la replicazione di DNA e RNA, la replicazione cellulare e il funzionamento dei linfociti. L'uso dell'azatioprina è stato introdotto negli anni Settanta e oggi è l'immunosoppressore non steroideo di prima linea per la MG.¹¹⁹ Una serie di studi retrospettivi hanno suggerito tassi di risposta all'azatioprina che vanno dal 70% al 91%. In generale l'azatioprina è abbastanza ben tollerata ma il suo uso è complicato dal fatto che il massimo effetto si manifesta tra i 12 e i 16 mesi dall'inizio del trattamento, per cui nel primo periodo deve essere associata allo steroide.

La dose iniziale di azatioprina è di 50 mg al giorno e la posologia può essere aumentata fino a una dose obiettivo di 2-3 mg/kg al giorno. Prima di iniziare il trattamento è importante richiedere la genetica dell'enzima tiopurina metiltransferasi poiché mutazioni di questo enzima predispongono a un aumento del rischio di pancitopenia. Per lo stesso motivo è necessario anche svolgere controlli frequenti per monitorare emocromo, leucociti e funzionalità epatica.

Altri effetti collaterali del farmaco sono infezioni secondarie e disturbi gastrointestinali. Inoltre, l'azatioprina è stata associata a un rischio più elevato di sviluppare una neoplasia negli studi sulle malattie reumatiche e sulla terapia del rigetto post trapianto, anche se un fenomeno simile non è stato descritto nei pazienti con MG.

Il micofenolato mofetile è un inibitore della monofosfato deidrogenasi, un enzima essenziale per i linfociti B e T perché contribuisce alla sintesi dei nucleotidi guanosinici. Il micofenolato è ben tollerato e riesce a garantire una regressione della

sintomatologia in circa il 70% dei casi. Ha inoltre una risposta clinica iniziale più rapida rispetto all'azatioprina.

L'efficacia del micofenolato nel trattamento della MG è dibattuta: due grandi trial multicentrici^{121,122} hanno confrontato l'azione del micofenolato rispetto al placebo in pazienti che assumevano anche corticosteroidi. In entrambi gli studi non è stato rilevato un chiaro vantaggio dell'immunosoppressore rispetto al placebo. La causa è stata imputata al disegno degli studi che tra le altre osservazioni non avevano considerato l'alta risposta ai corticosteroidi. Tuttavia, uno studio retrospettivo¹²³ ha fornito evidenze a favore del micofenolato mofetile. Nonostante i 2 studi negativi, il micofenolato mofetile fa parte delle linee guida per il trattamento della MG. La posologia prevede da 1000 a 1500 mg due volte al giorno. Gli effetti collaterali principali sono diarrea, nausea, infezioni e leucopenia. Anche in questo caso l'emocromo deve essere monitorato all'inizio della terapia e quindi regolarmente. Il micofenolato mofetile è controindicato in gravidanza a causa del potenziale teratogeno e di rischio di aborto spontaneo nei primi 3 mesi.¹¹⁹

La ciclosporina interferisce con il funzionamento della calcineurina, sopprime la secrezione di numerose citochine (IL-2, INF γ) e riduce l'attivazione delle cellule T-helper. È stata il primo farmaco immunosoppressore che si è confermato efficace nel trattamento della MG generalizzata in un piccolo trial.¹²⁴ La dose iniziale di ciclosporina è di solito 3 mg/kg al giorno.

Il principale svantaggio della ciclosporina è la sua tossicità renale e l'ipertensione: per questo deve essere monitorata la funzionalità renale e epatica durante il trattamento. Inoltre l'uso di ciclosporina si associa al rischio di sviluppo di neoplasie e dermatopatia. Altri effetti collaterali sono l'irsutismo, il tremore, l'iperplasia gengivale, le parestesie, le cefalee e l'epatotossicità.¹¹⁹

Il tacrolimus ha un'azione simile alla ciclosporina ed è utilizzato per il trattamento della MG.¹²⁵ Ha una maggior potenza ed è meglio tollerato ma mantiene un alto rischio di danno a livello renale.

Il metotrexate è un antimetabolita dei folati e la sua azione si sviluppa grazie all'inibizione della diidrofolato reductasi. Ad alte dosi ha un effetto citotossico mentre a basse dosi induce un effetto immunomodulatore, di cui non si è ancora compreso del tutto il funzionamento. Uno studio¹²⁶ di piccole dimensioni ha confrontato metotrexate e azatioprina entrambi associati a corticosteroidi. Dopo due anni si è osservato che l'effetto dei due immunosoppressori era comparabile nei due

gruppi. Il metotrexate fa parte delle terapie di terza linea: viene iniziato a 10 mg/sett e titolato fino a 20 mg/sett in 2 mesi e deve sempre essere associato all'acido folico per evitare la tossicità epatica e midollare. Non può essere utilizzato nelle donne in gravidanza.

La ciclofosfamide è un agente alchilante che modifica la base guanina del DNA, sopprimendo la replicazione delle cellule B e T.¹²⁷ Un piccolo studio ha dimostrato che la ciclofosfamide migliora la sintomatologia nella MG e consente di ridurre il corticosteroide. La sua tossicità è elevata e per questo viene utilizzata molto raramente nella MG: alcuni dei suoi effetti collaterali sono alopecia, leucopenia, disturbi gastrointestinali e cistite emorragica.

1.12.4. ANTICORPI MONOCLONALI NELLA TERAPIA CRONICA

Alcune nuove terapie per il trattamento della miastenia gravis si basano sull'utilizzo di anticorpi monoclonali con specifici target molecolari: in questo modo si bloccano le vie cellulari coinvolte nella patogenesi della malattia.

Il rituximab è un anticorpo monoclonale chimerico formato da una parte di origine umana e da una parte (quella che si lega all'antigene bersaglio) di origine murina. Il target del rituximab è la proteina transmembrana CD20 presente sulla superficie di tutti i linfociti B. Questo anticorpo quindi legandosi al suo obiettivo riduce il numero di linfociti B CD20+ circolanti e inibisce la produzione di immunoglobuline.

Un trial multicentrico randomizzato nel 2022¹²⁸ ha confrontato il trattamento con rituximab nella MG generalizzata con il placebo: i risultati indicano che il rituximab è un farmaco sicuro e ben tollerato nei pazienti con MG generalizzata con anticorpi anti-AChR. Tuttavia, emerge anche che c'è una bassa probabilità che il rituximab consenta di ridurre significativamente l'uso di steroidi nei pazienti nel corso di un periodo di 12 mesi.

Una recente review¹²⁹ ha evidenziato che il farmaco portava a un miglioramento della severità della patologia nel 72% dei pazienti anti-MuSK e nel 30% dei pazienti con anti-AChR e nel 44% in entrambi i gruppi combinati. In pazienti con MuSK-MG i dati suggeriscono¹³⁰ che il Rituximab possa avere un'efficacia maggiore rispetto alle altre terapie: per questo le linee guida indicano che il rituximab dovrebbe essere considerato come un'opzione terapeutica precoce nei pazienti con anticorpi anti-MuSK con risposta insoddisfacente alla immunoterapia.¹¹³

La posologia del rituximab è variabile.¹³¹ Nella maggior parte dei pazienti si somministra un ciclo di 375 mg/m² alla settimana per 4 settimane ma altri possibili dosaggi sono 750 mg/m² ogni 15 giorni per 2 infusioni o dosi fisse di 500 mg, 600 mg, o 1,000 mg. È possibile somministrare anche 1 g ogni 15 giorni per 2 infusioni. I pazienti possono ricevere una nuova dose ogni 4-6 mesi, ma non è noto quanto a lungo si possa prolungare la terapia.¹¹⁹

La complicanza rara ma temibile della terapia con rituximab è la possibile riattivazione del virus JC che può portare allo sviluppo della leucoencefalopatia multifocale progressiva (PML).¹¹⁹

L'eculizumab è un anticorpo monoclonale umanizzato che si lega alla proteina C5 del complemento impedendone il clivaggio e la formazione del complesso C5b-9. Il complemento ha un ruolo centrale nella MG in quanto gli autoanticorpi contro il recettore attivano la formazione del complesso di attacco delle membrane (MAC) che porta al danno della giunzione neuromuscolare. Di conseguenza, l'inibizione della cascata del complemento porta a un miglioramento dei sintomi della MG.¹¹⁹

Nel 2017, l'eculizumab è diventato il secondo farmaco approvato dalla FDA per i pazienti con miastenia gravis generalizzata (gMG) positivi per AchR-Ab sulla base dei risultati positivi di uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo (studio REGAIN).¹³² Prima di utilizzare il farmaco è necessaria la vaccinazione contro il meningococco e la posologia prevede 900 mg/sett per le prime 4 settimane, 1200 mg per la quinta settimana e 1200 mg ogni 2 settimane somministrati per infusione endovenosa. I candidati per questa terapia sono pazienti con MG di entità moderata o severa refrattaria ad altre immunoterapie.

Rivalizumab (Ultomiris®) ha lo stesso meccanismo d'azione di Eculizumab, ossia si lega al C5 prevenendo l'attivazione del complemento. Si tratta di una modifica di eculizumab mirata ad aumentare l'efficienza del riciclo delle immunoglobuline tramite FcRn. È stato sviluppato con l'intento di estendere la somministrazione endovenosa di eculizumab a un intervallo di 8 settimane.¹³³ Attualmente è approvato sia negli USA che in Europa per il trattamento della sindrome emolitico-uremica atipica e dell'emoglobinuria parossistica notturna. Un trial di fase 3 che valuta la sicurezza e l'efficacia di rivalizumab nella MG generalizzata è stato recentemente completato con risultati positivi rispetto al placebo.¹³⁴

Zilucoplan è un altro farmaco biologico che impedisce la scissione del C5 in C5a e C5b e quindi blocca il legame del C5b con il componente C6 del complemento.

Ha il vantaggio di poter essere autosomministrato sottocute. Un trial di fase 2 ha valutato gli effetti di zilucoplan in pazienti con MG generalizzata moderata-severa, con risultati favorevoli.¹³⁵

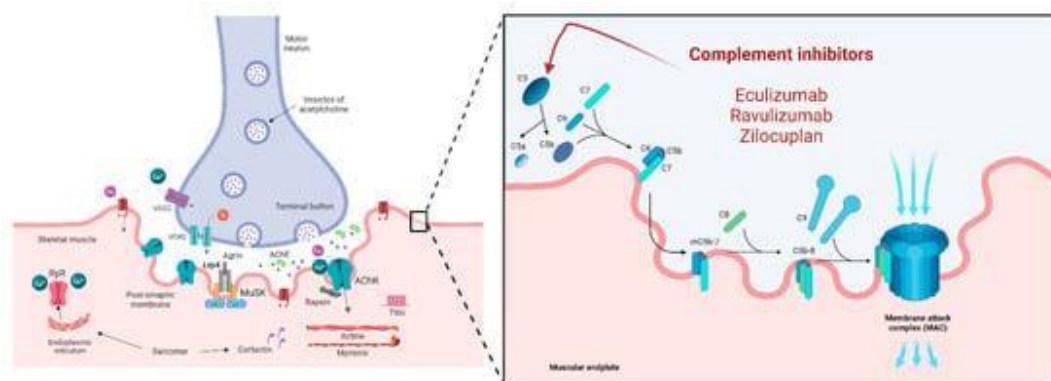


Figura 7: Farmaci complement inhibitors nella Miastenia gravis tratta da Sánchez-Tejerina D, Sotoca J, Llauro A, López-Diego V, Juntas-Morales R, Salvado M. New Targeted Agents in Myasthenia Gravis and Future Therapeutic Strategies. J Clin Med. 2022 Oct 28;11(21):6394.

Un'ulteriore classe di farmaci monoclonali per il trattamento della MG sono gli inibitori del recettore FcRn che appartiene alla famiglia di recettori Fc γ . Le IgG vengono fisiologicamente riciclate tramite il sistema endosomiale-lisosomiale situato nel citoplasma delle cellule endoteliali o del sangue. Il FcRn è un recettore che si lega alle IgG e le protegge dalla degradazione lisosomiale favorendone il riciclo e il ritorno nel flusso sanguigno. Gli inibitori del FcRn impediscono il riciclo delle IgG riducendone la quantità in circolo e favorendone l'eliminazione, compresa quella degli anticorpi anti-AChR. Di conseguenza, l'effetto degli inibitori del FcRn è una riduzione dei livelli di anticorpi che assomiglia a quello della plasmaferesi (PLEX) ma con una maggiore tollerabilità.

Efgartigimod è un anticorpo monoclonale inibitore del FcRn che viene somministrato endovena ogni 4 settimane. In uno studio di fase I ha dimostrato di ridurre del 75% i livelli sierici di IgG; successivamente, in uno studio di fase II, efgartigimod ha ottenuto un rapido e duraturo miglioramento clinico che è stato correlato a una diminuzione rapida e duratura dei livelli totali di IgG e AChR-ab. I risultati dello studio di fase III (ADAPT) sono stati recentemente pubblicati e hanno mostrato sicurezza ed efficacia del farmaco.¹³⁶ Al momento questo farmaco ha ricevuto l'approvazione sia dalla FDA che dall'EMA e l'AIFA l'ha inserito nella lista dei farmaci rimborsabili per il trattamento della MG. Gli effetti collaterali più comuni di efgartigimod sono infezioni delle vie respiratorie superiori, le infezioni

urinarie, bronchiti, mialgie e cefalea.

Molti altri farmaci contro il recettore FcRn sono in studio al momento per il trattamento delle malattie autoimmuni.

Ad esempio il batoclimab è il primo farmaco di questa classe autosomministrabile sottocute che ha dimostrato efficacia nel ridurre gli anticorpi patogeni. Il batoclimab ha anche mostrato una buona tollerabilità, senza una maggiore incidenza di eventi avversi rispetto agli altri farmaci, anche se si associa all'ipercolesterolemia. Tuttavia, questo effetto collaterale si risolve spesso rapidamente dopo l'interruzione della terapia senza causare eventi cardiovascolari correlati.¹³⁷

Rozanolixizumab, un altro inibitore di FcRn approvato dalla FDA, si è dimostrato efficace nel trattare la MG generalizzata nei pazienti adulti con anticorpi anti-AChR e anti-MuSK. È risultato superiore al placebo in tutte le misure di efficacia e ha mostrato una maggiore efficacia rispetto a belimumab, efgartigimod e mezagitamab nel ridurre i punteggi MG-ADL e MGC. Tuttavia ha avuto più eventi avversi rispetto a batoclimab.¹³⁷

Riassumendo, negli ultimi dieci anni il trattamento della MG ha subito cambiamenti importanti soprattutto per l'arrivo di nuovi farmaci biologici che si legano a specifici target modulatori del sistema immunitario e che possono quindi migliorare le manifestazioni della malattia. Al momento ci sono numerosi trial clinici in corso i cui risultati potrebbero modificare completamente il trattamento della MG nei prossimi anni.¹³³

Alcuni farmaci potenziali, ancora in fase di studio, sono quelli che hanno come bersaglio il recettore FcγR o i farmaci basati su multimeri Fc ricombinanti. Inoltre, le terapie CAR-T o CAAR-T, basate su cellule T modificate che esprimono recettori antigenici chimerici, sono state testate in studi preclinici o sono attualmente in fase di sperimentazione in altre malattie autoimmuni.

Questi nuovi trattamenti porteranno all'uso di terapie mirate immunologiche per la gestione della malattia, in particolare nei pazienti con MG refrattaria o con comorbidità importanti ed effetti collaterali da parte dei farmaci tradizionali.¹³³

1.12.5. IMMUNOGLOBULINE ENDOVENA

Il trattamento con immunoglobuline endovena (IVIg) è, insieme alla plasmaferesi (PLEX), una terapia molto efficace per il trattamento della MG nei casi di esacerbazione acuta (crisi o riesacerbazione miastenica).

Le IVIg agiscono sopprimendo la produzione degli anticorpi responsabili della miastenia gravis, ostacolando la formazione del complesso MAC del complemento, riducendo la sintesi di citochine e chemochine e alterando l'espressione dei recettori Fc sulla superficie dei macrofagi.¹¹⁹

In pazienti con malattia moderata-grave le IVIg hanno dimostrato di essere efficaci con rapido inizio d'azione. Le linee guida internazionali confermano che il trattamento con infusione di immunoglobuline e la plasmateresi sono equivalenti. Uno studio randomizzato¹³⁸, in doppio cieco, ha messo a confronto l'infusione di 2 g/kg di IVIg con l'infusione di un volume equivalente di placebo: è stato riportato un miglioramento della sintomatologia dei pazienti nel gruppo IVIg dopo 14 giorni, anche se la differenza tra placebo e IgG era minima, probabilmente perché erano stati reclutati anche miastenici con sintomi lievi.

La dose di induzione del trattamento è 2 g/kg divisi in 2-5 giorni.

Gli effetti collaterali sono di lieve entità nella maggior parte dei casi: il mal di testa è comune mentre tra gli effetti avversi gravi rari ci sono l'insufficienza renale acuta, l'anafilassi, l'ictus, l'infarto miocardico, la trombosi venosa profonda e l'embolia polmonare.¹¹⁹

La scelta tra PLEX e IVIg, considerando che hanno uguale efficacia nel trattamento della forma di MG generalizzata grave, dipende dalle caratteristiche del singolo paziente e dalle disponibilità della struttura.¹¹³ Infine, l'uso delle IVIg di mantenimento può essere considerato in pazienti in cui altre terapie sono controindicate o con forme refrattarie della malattia.¹¹³

1.12.6. PLASMAFERESI

La plasmateresi o scambio plasmatico (PLEX) è utilizzata come trattamento per la miastenia gravis sin dalla fine degli anni Settanta con rapido beneficio. Tuttavia, non è mai stato condotto uno studio randomizzato e controllato per valutare se la PLEX migliori i risultati a lungo o breve termine nella MG. Per questo motivo l'American Academy of Neurology, ha dato all'utilizzo del PLEX in caso di crisi miastenica una raccomandazione di livello U (efficacia sconosciuta).¹¹⁹

La PLEX viene di solito eseguita in un regime standardizzato di 5 procedure a giorni alterni in cui si rimuovono dal plasma gli autoanticorpi patogeni e le citochine.¹³⁹

In questo modo si verifica un miglioramento mediamente al terzo trattamento: proprio grazie all'effetto rapido la PLEX può essere un intervento preferito quando

un paziente peggiora rapidamente. L'effetto del trattamento dura alcune settimane e fornisce una finestra per intensificare la terapia immunosoppressiva.

Come già detto in precedenza diversi studi randomizzati hanno confrontato la PLEX con le IVIg dimostrando un'efficacia terapeutica comparabile nei casi di malattia da moderata a grave.

Le indicazioni per un ciclo di PLEX sono:

- crisi miastenica (MGFA 5, in ventilazione meccanica)
- crisi miastenica imminente in pazienti con MG grave (MGFA grado 4/4B) con disfagia, disfunzione respiratoria e debolezza generalizzata
- paziente con MG lieve (2/2B) o moderata (3/3B) che peggiora o non risponde ad altre terapie immunosoppressive
- prima di iniziare i corticosteroidi se ritenuto necessario per prevenire o minimizzare le esacerbazioni
- pre-timectomia in pazienti sintomatici per trattare la debolezza respiratoria e bulbare prima dell'intervento chirurgico.¹¹³

Nei pazienti con MG refrattaria la plasmateresi può essere utilizzata in maniera cronica per il controllo a lungo termine della sintomatologia ma non ci sono protocolli standard di trattamento.

Un'analisi retrospettiva¹⁴⁰ ha suggerito che nella MG giovanile la risposta alla plasmateresi sia più consistente rispetto alla risposta alle immunoglobuline mentre nella LOMG le due terapie sono sovrapponibili.¹³³ Inoltre, la PLEX sembra essere più efficace nella MG MuSK.¹¹³

La plasmateresi, tuttavia, richiede adeguati accessi venosi ed è limitata da una serie di possibili complicanze, sia legate al catetere centrale quando necessario come infezioni, pneumotorace e tromboembolia, sia effetti collaterali più lievi dipendenti dalla terapia come febbre, orticaria, ipocalcemia e ipotensione. Tuttavia, dati prospettici da 1727¹⁴¹ trattamenti PLEX consecutivi in 174 pazienti (13% con MG), hanno mostrato che le complicanze (55% dei casi senza alcuna complicanza) sono minori e con pochissime interruzioni del trattamento.¹³⁵

1.12.7. TIMECTOMIA

La timectomia ha un ruolo centrale nel trattamento della miastenia gravis (MG) e consiste nella completa rimozione chirurgica della ghiandola timica effettuata in caso di presenza di un timoma o di iperplasia timica. Nei casi di MG associata a

timoma il tumore deve essere rimosso e dopo l'intervento l'istologia del tumore, i margini di escissione e l'eventuale diffusione guidano le decisioni terapeutiche riguardanti eventuali trattamenti successivi con radioterapia, chemioterapia e monitoraggio. Nei pazienti con comorbidità multiple e alto rischio operatorio, può essere considerata subito come alternativa la radioterapia palliativa.

Nella MG generalizzata senza timoma la timectomia è diventata parte della terapia soprattutto nelle forme ad esordio precoce (EOMG) con anticorpi anti-AChR anche se due revisioni sistematiche^{142,143} della letteratura sottolineavano la mancanza di trial controllati. Dopo la timectomia può o non può seguire un miglioramento dei sintomi miastenici ma la percentuale di remissione sembra maggiore nei pazienti che sono stati sottoposti a timectomia e tale percentuale è in rapporto con la radicalità chirurgica.¹⁴⁴

Un trial clinico internazionale, randomizzato e in cieco è stato recentemente completato.¹⁴⁵ Centoventisei pazienti di età compresa tra 18 e 65 anni, recentemente diagnosticati con MG generalizzata positiva per anticorpi AChR, sono stati randomizzati per ricevere timectomia trans-sternale più prednisone rispetto ai controlli che assumevano solo prednisone. Durante i tre anni di follow-up, la media ponderata del punteggio QMG è stata inferiore nei pazienti sottoposti a timectomia e il gruppo timectomizzato ha richiesto dosi inferiori di prednisone a giorni alterni. Inoltre, nel gruppo timectomizzato, ci sono stati meno pazienti che hanno richiesto un'immunosoppressione aggiuntiva allo steroide, meno eventi avversi e meno ricoveri per crisi miasteniche.

Questi dati supportano la timectomia come modalità di trattamento di prima linea che può migliorare i sintomi della MG e ridurre la dose e la durata dell'immunoterapia. L'operazione dovrebbe essere programmata quando il paziente è in ottime condizioni cliniche, poiché gli eventi perioperatori possono esacerbare la debolezza miastenica. Inoltre, i pazienti con debolezza bulbare, respiratoria o degli arti persistenti dovrebbero essere trattati con PLEX prima dell'intervento chirurgico.

Nei pazienti con MG ad esordio tardivo ci sono meno possibilità di raggiungere la remissione dopo la timectomia rispetto ai pazienti con EOMG. La timectomia in questi pazienti non ha comportato alcun beneficio in termini di remissione, sia farmacologica che non farmacologica, rispetto ai trattamenti conservativi. In questo gruppo di pazienti la timectomia dovrebbe quindi essere eseguita con cautela e il

cutoff d'età appropriato per distinguere tra MG a esordio precoce e tardivo dovrebbe essere ulteriormente indagato per adattare ed eseguire le strategie terapeutiche appropriate.¹⁴⁶

Al momento la timectomia non è supportata da evidenze nei casi di pazienti positivi agli anticorpi MuSK.¹¹³ Tuttavia, vi sono casi aneddotici e piccole serie di pazienti con anticorpi anti-MuSK e "doppi negativi" che hanno evidenziato miglioramento dopo timectomia. Allo stesso modo, ci sono evidenze limitate a supporto della timectomia nei pazienti con MG oculare, sebbene, se il paziente è positivo agli anticorpi AChR, può essere considerata nei casi refrattari.¹¹⁹

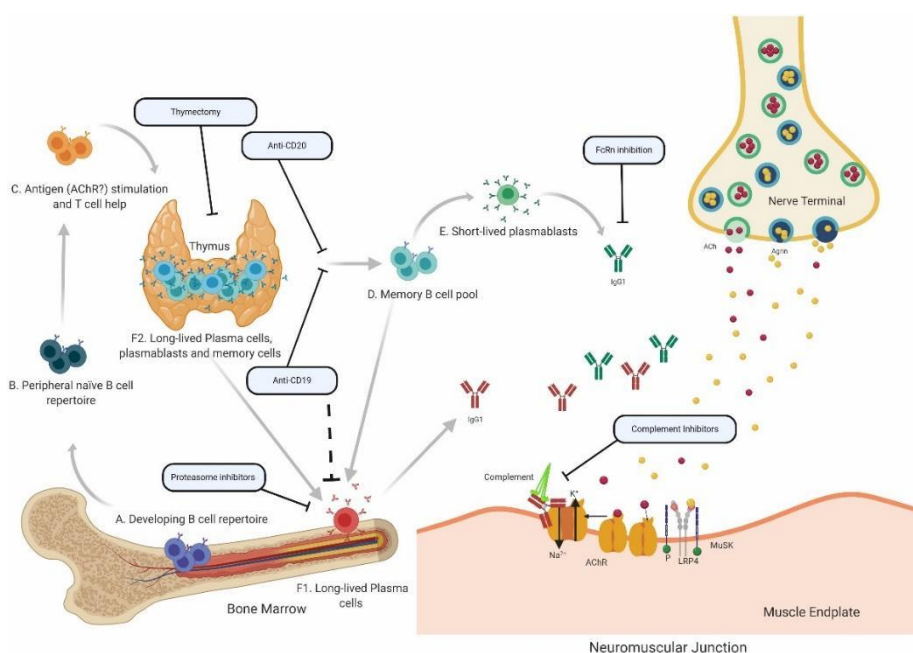


Figura 8: meccanismi speculativi della immunopatologia della AChR MG e azione dei farmaci tratta da Fichtner ML, Jiang R, Bourke A, Nowak RJ, O'Connor KC. Autoimmune Pathology in Myasthenia Gravis Subtypes Is Governed by Divergent Mechanisms of Immunopathology. Front Immunol. 2020 May 27;11:776.

1.12.8. STRATEGIE TERAPEUTICHE NELLA MIASTENIA GRAVIS GENERALIZZATA

Nel tempo la maggior parte dei pazienti con miastenia gravis migliora con la terapia; alcuni arrivano anche a uno stato di completa remissione che può essere farmacologica o meno.

La remissione completa è l'assenza di sintomi e segni per almeno due anni senza alcuna terapia. Nel caso invece della remissione farmacologica il paziente continua ad assumere dosi stabili di farmaci ma non ha più manifestazioni della malattia per almeno due anni. In questi casi possono permanere segni clinici minimi come una

lieve debolezza del muscolo orbicolare degli occhi o dei flessori dell'anca (che potrebbero non risolversi mai completamente).

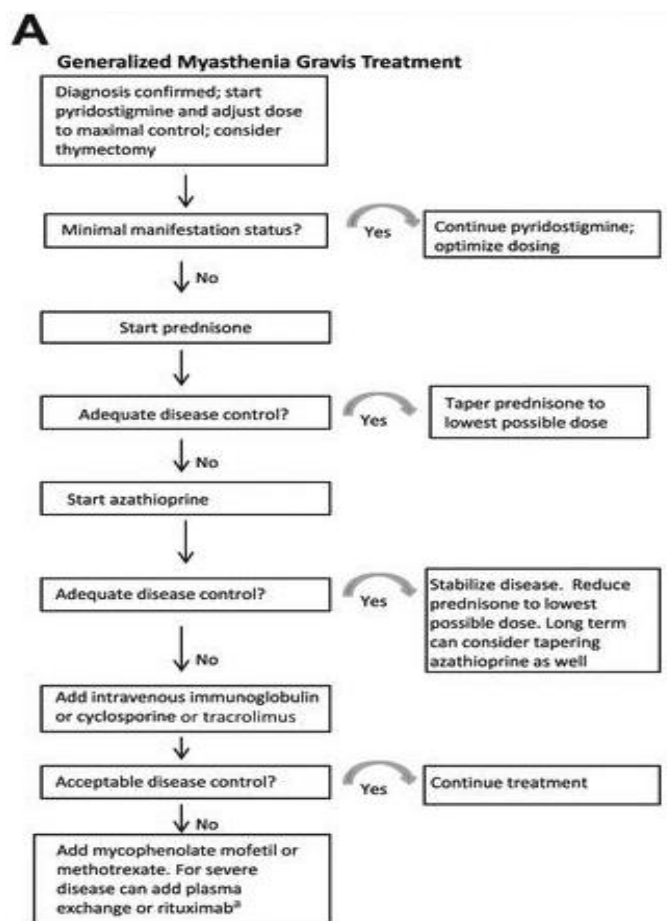


Figura 9: Algoritmo suggerito per il trattamento della MG generalizzata tratta da Farmakidis C, Pasnoor M, Dimachkie MM, Barohn RJ. Treatment of Myasthenia Gravis. Neurol Clin. 2018 May;36(2):311-337.

Il trattamento di prima linea sono gli inibitori dell'acetilcolinesterasi. Contemporaneamente bisogna valutare la possibilità di timectomia. Se il paziente continua ad avere manifestazioni il primo farmaco immunosoppressore è il prednisone. Si considerano quindi gli inibitori dell'acetilcolinesterasi, i corticosteroidi e la timectomia come terapie di prima linea per la MG generalizzata. Tutti i pazienti a cui viene diagnosticata una MG devono sottoporsi a un TC del torace per valutare la presenza di timoma. Nei pazienti con timoma la timectomia deve essere effettuata quanto prima. La decisione di eseguire la timectomia in pazienti senza timoma ma con iperplasia timica invece prende in considerazione lo stato anticorpale, l'età e la presenza di residuo timico alla TC del torace.

Se il cortisone non è sufficiente a controllare la malattia o sono necessarie dosi

troppo alte o sono presenti importanti effetti collaterali è necessario aggiungere un immunosoppressore per controllare la malattia. Tra questi l'azatioprina è il farmaco attualmente di prima linea o in alternativa possono essere usati il micofenolato mofetil, tacrolimus, methotrexate o ciclosporina in ordine di uso comune.

IVIg o plasmateresi sono terapie da utilizzare in caso di crisi miastenica o rapido peggioramento dei sintomi in particolare a livello bulbare o respiratorio. Il loro uso in cronico è da limitare ai casi refrattari. I farmaci biologici (anticorpi monoclonali) stanno entrando nella pratica clinica, in particolare rituximab ed eculizumab¹¹⁹ ma molti altri sono stati approvati o stanno per essere approvati. Nella scelta della terapia più adatta bisogna sempre ricordarsi di prendere in considerazione le caratteristiche del singolo paziente e le sue eventuali comorbidità.

2.OBIETTIVO DELLO STUDIO

Lo scopo dello studio in oggetto è:

1. *Parte 1:* descrivere da un punto di vista clinico, dei gruppi muscolari coinvolti, delle comorbidità, della risposta alla terapia e degli effetti collaterali pazienti affetti dai vari sottogruppi di miastenia, afferenti all'ambulatorio Miastenia e Sindromi miasteniformi dell' U.O.C. di Neurologia dell'ospedale di Treviso, AULSS2. In particolare verranno descritte le forme late-onset (LOMG) e very-late onset (VLOMG) di recente caratterizzazione.
2. *Parte 2:* descrivere prevalenza e gravità della fatica, disabilità e qualità di vita nei vari sottotipi di miastenia attraverso scale validate.
3. *Parte 3:* comparare la presenza o assenza di residuo timico alla TC torace di tutti i pazienti con miastenia ad esordio > 50 anni arruolati nello studio con 50 controlli sani > 50 anni che hanno eseguito una TC torace a bassa risoluzione con e senza mdc per altre indicazioni nel periodo che va dal 14.05.24 al 22.05.24 “matchati” quanto più possibile per sesso, età ed etnia.

3.MATERIALI E METODI

Lo studio è stato condotto in ottemperanza alla normativa italiana, alla Dichiarazione di Helsinki, alla Good Clinical Practice (GCP) e al protocollo approvato. In particolare, il riferimento normativo è rappresentato dal D.L.vo n.211 del 24/06/2003, DM 17/12/2004 sugli studi no profit, DM 20 marzo 2008. Lo studio è stato approvato dal comitato etico dell’Azienda Sanitaria AULSS2 Marca Trevigiana in data 08/03/2024.

Lo studio si compone di 3 parti:

- *Parte 1 osservazionale retrospettivo di tipo descrittivo* delle caratteristiche cliniche nei vari sottogruppi di pazienti miastenici.
- *Parte 2 osservazionale prospettico di tipo descrittivo* sulla prevalenza della fatica, disabilità e qualità di vita nei vari sottotipi di miastenia attraverso scale validate.
- *Parte 3 caso-controllo*: per comparare la presenza o assenza di residuo timico alla TC tra pazienti > 50 anni con Miastenia Gravis e controlli sani.

3.1. POPOLAZIONE

Il numero totale di pazienti con diagnosi di Miastenia gravis è stato ricavato grazie al database dell’U.O.C. di Neurologia. Lo studio ha reclutato 434 pazienti con diagnosi di Miastenia gravis.

La diagnosi di Miastenia si basa sulla presenza di almeno due tra i seguenti criteri: clinica tipica con fatica e faticabilità con lo sforzo e recupero con il riposo, risposta ai farmaci anticolinesterasici, presenza di anticorpi anti-recettore dell'acetilcolina o anti- MuSK o anti LPR4, positività all’EMG con stimolazione ripetitiva o a singola fibra.

Sono stati esclusi tutti i pazienti con diagnosi non certa rispetto ai criteri sopracitati e i pazienti per i quali non era disponibile una sufficiente documentazione. Durante il reclutamento dei pazienti per l’esecuzione dei questionari prospettici sono stati esclusi tutti quelli con comorbidità che potevano influire sulla compilazione dei questionari.

I pazienti sono stati reclutati tra i pazienti che afferiscono all’ambulatorio “Miastenia Gravis e sindromi miasteniformi” dell’U.O.C. di Neurologia

dell'ospedale Ca' Foncello di Treviso, AULSS2: durante la visita di controllo programmata sono state compilate le scale di valutazione di competenza del medico e al termine della visita al paziente sono stati somministrati i rimanenti questionari.

Inoltre, sono stati anche reclutati 50 controlli sani presso l'U.O.C. di Radiologia dell'ospedale Ca' Foncello di Treviso.

Sono stati preparati due fogli informativi, uno per i pazienti miastenici e uno per i controlli sani, che illustrano le caratteristiche e gli obiettivi dello studio.

Ai pazienti eleggibili per lo studio è stato fatto firmare un apposito modulo per il consenso informato e un modulo consenso al trattamento dei dati personali in forma anonima ed aggregata, ai sensi del D.Lgs. 196/03 e al Regolamento europeo 2016/679.

3.2. CARATTERISTICHE ANALIZZATE

Per la raccolta dati è stato creato un database Excel. Al fine di garantire la tutela della privacy in accordo al D.Lgs 196/2003, al Regolamento europeo 2016/679 e alla Delibera n. 52 del 24 luglio 2008, a ogni paziente è stato associato un codice identificativo composto dalla sigla della provincia di residenza e da un numero crescente.

Parte 1: i seguenti dati sono stati raccolti in modo retrospettivo:

- Sesso
- Età
- Età di esordio della malattia
- Durata della malattia
- Criteri diagnostici, ovvero la presenza di almeno due criteri tra:
 - clinica tipica con fatica e faticabilità con lo sforzo e recupero con il riposo
 - risposta ai farmaci anticolinesterasici
 - presenza di anticorpi (anti-recettore dell'acetilcolina o anti- MuSK)
 - positività all'EMG con stimolazione ripetitiva o a singola fibra.
- Sottogruppo di Miastenia gravis
- Coinvolgimento muscolare nel corso della malattia: prossimale, distale, bulbare, dropped head, oculare, respiratorio
- Laboratorio: anticorpi anti AChR, anti-MuSK, autoimmunità

- Gravità clinica all'esordio secondo la classificazione della MGFA (Myasthenia Gravis Foundation of America).
- Imaging del timo ed eventuale timectomia
- Comorbidità: malattie autoimmuni e altre malattie in particolare neoplasie
- Terapia in atto all'ultimo controllo e nel corso della malattia considerando in particolare cortisone, immunosoppressori (azatioprina, micofenolato mofetil, rituximab, metotrexate, ciclosporina, ciclofosfamide), immunoglobuline endovena e plasmaferesi. Sono stati inoltre registrati effetti collaterali severi che hanno portato ad ospedalizzazione o a riduzione/sospensione del farmaco.
- Risposta alla terapia prescritta durante l'ultima visita di follow up valutata tramite MG-STI e MGFA-PIS.
- N° crisi miasteniche o riesacerbazioni con necessità di PE e/o IVIg

Parte 2: per i pazienti con visita ambulatoriale programmata nel periodo di svolgimento dello studio i seguenti dati sono stati raccolti in modo prospettico:

- Gravità clinica all'ultimo follow-up secondo la classificazione della MGFA (Myasthenia Gravis Foundation of America) e secondo la scala INCB-MG.
- Gravità clinica all'ultimo follow up tramite MG composite
- Gravità clinica all'ultimo follow up tramite MGII (Miastenia gravis impairment index). Il MGII si compone di 22 quesiti per il paziente e 6 elementi da raccogliere durante la visita. La versione italiana è stata validata nel 2022.¹⁴⁴
- Disabilità valutata attraverso il questionario validato MG-DIS. L'MG-DIS è costituito da 20 quesiti suddivisi in quattro ambiti: limitazioni generali, limitazioni alle funzioni bulbari, salute mentale e faticabilità e funzione oculare.
- Qualità della vita attraverso i 2 questionari validati MG-QOL15 e MG-ADL. Il QOL-15 è costituito da 15 domande a cui il paziente deve rispondere che valutano l'impatto delle limitazioni funzionali sulle attività diarie.
- Fatica: attraverso MFIS, un questionario composto da 21 quesiti che valuta la fatica nelle ultime 4 settimane.

Parte 3: per quanto riguarda i 50 soggetti non affetti da miastenia gravis che hanno effettuato una TC torace a bassa risoluzione con e senza mdc per altre indicazioni verranno raccolte le seguenti informazioni:

- Sesso

- Età
- Motivo dell'esecuzione della TC torace
- Presenza di ipotiroidismo o ipertiroidismo

Sono stati esclusi tutti i controlli sottoposti a precedente chirurgia cardio toracica o a precedente terapia radiante al torace. Inoltre sono stati anche esclusi i controlli che stavano assumendo corticosteroidi o immunosoppressori.

Figura 10: MG composite

Ptosi, sguardo verso l'alto (esplorazione medica)	> 45 secondi punti 0	11-45 secondi punti 1	1- 10 secondi punti=2	Immediato punti=3
Diplopia in sguardo laterale destro o sinistro (esplorazione medica)	> 45 secondi punti 0	11-45 secondi punti 1	1- 10 secondi punti=2	Immediato punti=4
Chiusura oculare (esplorazione medica)	Normale= 0	lieve debolezza (può essere aperta forzatamente con fatica)= 0	debolezza moderata (può facilmente essere aperta forzatamente)= 1	debolezza severa (incapace di tenere gli occhi chiusi) =2
Fonazione (anamnestico)	Normale = 0	Biascichio intermittente o nasalizzazione =2	Costante biascichio o nasalizzazione ma comprensibile =4	Difficoltà comprensione del discorso =6
Masticazione (anamnestico)	Normale = 0	Fatica con cibo solido =2	Fatica con cibo morbido =4	SNG =6
Deglutizione (anamnestico)	Normale = 0	Rari episodi di soffocamento o problemi alla deglutizione= 2	Frequenti problemi alla deglutizione. es necessità cambio dieta =5	SNG=6
Respirazione (ritenuto di causa miastenica)	Normale = 0	Dispnea con l'esercizio=2	Dispnea a riposo =4	Ventilazione meccanica=9
Flessione O estensione del collo (la più debole) (esplorazione medica)*	Normale = 0	Lieve debolezza =1	Moderata debolezza (i.e. -50%±15%) =3	Severa debolezza= 4
Abduzione dell'omero (esplorazione medica)*	Normale = 0	Lieve debolezza =1	Moderata debolezza (i.e. -50%±15%) =4	Severa debolezza=5
Flessione dell'anca (esplorazione medica)*	Normale = 0	Lieve debolezza =1	Moderata debolezza (i.e. -50%±15%) =4	Severa debolezza=5

Figura 11: INCB

FUNZIONE OCULARE		
0	<input type="checkbox"/>	Normale
1	<input type="checkbox"/>	Diplopia in 1 o 2 direzioni cardinali, ptosi unilaterale
2	<input type="checkbox"/>	Diplopia in posizione primaria o diplopia bilaterale
3	<input type="checkbox"/>	Oftalmoplegia

II FORZA MUSCOLARE		
1) Mimica		
0	<input type="checkbox"/>	Normale
10	<input type="checkbox"/>	Debolezza dell'orbicolare dell'occhio e/o bocca ma può superare una resistenza esterna e/o il sorriso verticale
20	<input type="checkbox"/>	Debolezza dell'orbicolare dell'occhio e/o bocca e non può superare una resistenza esterna
30	<input type="checkbox"/>	Lagoftalmo e/o plegia dell'orbicolare dell'occhio/bocca
2) Muscoli flessori anteriori della testa/collo		
0	<input type="checkbox"/>	Normale
10	<input type="checkbox"/>	Debole contro resistenza
20	<input type="checkbox"/>	Debole senza resistenza
30	<input type="checkbox"/>	Incapace sollevare il capo
3) Muscoli addominali		
0	<input type="checkbox"/>	Flessione del tronco con mani giunte dietro la testa
10	<input type="checkbox"/>	Flessione del tronco con avambracci tesi in avanti
20	<input type="checkbox"/>	Solleva la spalla con gli arti distesi
30	<input type="checkbox"/>	Incapacità a flettere il tronco
4) Muscolo deltoide		
0	<input type="checkbox"/>	Normale
10	<input type="checkbox"/>	Debole contro resistenza
20	<input type="checkbox"/>	Debole senza resistenza
30	<input type="checkbox"/>	Incapace di abduire gli arti superiori
5) Prove globali arti inferiori		
0	<input type="checkbox"/>	≥ 15 squats
10	<input type="checkbox"/>	<15 squats
20	<input type="checkbox"/>	Capace di alzarsi da una normale sedia
30	<input type="checkbox"/>	Incapace di alzarsi da una normale sedia

BULBARE		
1) Masticazione		
0	<input type="checkbox"/>	Normale forza del muscolo massetere
1000	<input type="checkbox"/>	Debolezza del massetere contro resistenza
2000	<input type="checkbox"/>	Ptosi della mandibola

2) Lingua		
0	<input type="checkbox"/>	Normale
1000	<input type="checkbox"/>	Incapacità di spingere la punta contro la lingua e/o incapacità di flettere la lingua e raggiungere il frenulo superiore sorriso
2000	<input type="checkbox"/>	Incapacità di protrudere la lingua
2) Fonazione		
0	<input type="checkbox"/>	Normale
1000	<input type="checkbox"/>	Leggera nasalizzazione della voce
2000	<input type="checkbox"/>	Severa nasalizzazione della voce, discorso ancora intellegibile
3000	<input type="checkbox"/>	Inintelligibilità discorso
3) Deglutizione		
0	<input type="checkbox"/>	Normale
1000	<input type="checkbox"/>	Disfagia e/o necessità di cibi morbidi
20000	<input type="checkbox"/>	Impossibile, SNG

FUNZIONE RESPIRATORIA

0	<input type="checkbox"/>	Normale
200000	<input type="checkbox"/>	Dispnea con l'esercizio
300000	<input type="checkbox"/>	Dispnea a riposo
400000	<input type="checkbox"/>	Ventilazione meccanica

INCB-MG TOTALE

FATICABILITA'

Mingazzini arti superiori (sec)
[max 120']



Mingazzini arti inferiori (sec)
[max 60']

TOTALE FATICABILITA'

Figura 12: MGII

NOME PAZIENTE _____ DATA _____

Questa pagina si riferisce all'esplorazione fisica. Istruzioni dettagliate sono descritte nel manuale. Si necessita di un orologio.

	0	1	2	3	punteggio
E1 Diplopia	No diplopia	Diplopia solo in 1 direzione	Diplopia in 2 direzioni	Diplopia in ≥ 3 direzioni o in posizione primaria	
E2 Ptosì	No ptosì	Ptosì tra 10 e 60 secondi	Ptosì spontanea o in meno di 10 secondi		
E3 Forza facciale inferiore	Forza normale	Può resistere con le guance ma l'aria sfugge attraverso le labbra	Incapace di chiudere le labbra od opporre resistenza con le guance		
E4 Resistenza braccia	Mantiene le braccia 180 secondi	Mantiene le braccia per 91-170 secondi	Mantiene le braccia tra 30 e 90 secondi	Mantiene le braccia per <30 secondi	
E5 Resistenza Gambe	Mantiene le gambe per 90 secondi	Mantiene le gambe per 40-89 secondi	Mantiene le gambe per 16-39 secondi	Mantiene le gambe per ≤ 15 secondi	
E6 Resistenza Collo	Mantiene il capo per 60 secondi	Mantiene il capo per 35-59 secondi	Mantiene il capo per 11-34 secondi	Mantiene il capo per ≤ 10 secondi	

ID _____
DATA _____

ISTRUZIONI: risponda alle seguenti domande relative ai suoi sintomi. Consideri solo quelli che ritiene collegati alla miastenia. Segni la risposta che descrive meglio i suoi sintomi nelle ultime 2 settimane.

PROBLEMI OCULARI: Cortesemente, risponda facendo riferimento alle ultime 2 settimane.

1. Vista doppia nel corso della giornata

Ha avuto episodi di vista doppia? se si quando sono capitati (mediamente)?	No vista doppia	Episodi solo serali	Episodi che iniziavano nel pomeriggio	Costanti o presenti la maggior parte del giorno
	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>

2. Vista doppia con l'attività

Ha mai avuto vista doppia con attività quali leggere, guidare, guardare la TV o usando il computer? Se sì, quanto è durata l'attività (mediamente) prima della comparsa di vista doppia?	No visione doppia	Dopo più di 1 ora di attività	Dopo meno di un'ora ma non immediatamente	Vista doppia costante o iniziata immediatamente
	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>

3. Severità della vista doppia

Ha avuto episodi di vista doppia? se sì quanto severa (nel momento peggiore)?	No visione doppia	Lieve: non ha influito sulle attività giornaliere	Ha influito sulle attività giornaliere ma senza necessità di coprire un occhio	Ho dovuto coprire un occhio per proseguire con le attività
	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>

4. Ptosì (palpebra che cala) nel corso della giornata

Ha mai avuto la palpebra calante? se sì quando accadeva (mediamente)?	No palpebra calante	Episodi solo serali	Episodi che iniziavano nel pomeriggio	Costanti o presenti la maggior parte del giorno
	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>

5. Palpebra calante con l'attività

Ha mai avuto la palpebra calante con attività quali leggere, guidare, guardare la TV o usando il computer? Se sì, quanto è durata l'attività (mediamente) prima che accadesse?	No palpebra calante	Dopo più di 1 ora di attività	Dopo meno di un'ora ma non immediatamente	Palpebra calante costante o iniziata immediatamente
	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>

6. Severità della palpebra calante

Ha mai avuto la palpebra calante? se sì quanto severa (nel momento peggiore)?	No palpebra calante	Lieve: non ha influito sulle vista	Ha influito sulla vista ma senza necessità di sollevare la palpebra	Ho dovuto sollevare la palpebra o inclinare il capo per riuscire a vedere
	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>

PROBLEMI MANGIANDO: cortesemente risponda facendo riferimento alle ultime 2 settimane

7. Difficoltà deglutendo

Ha avuto difficoltà alla deglutizione? Quanto severa è stata (nel momento peggiore)	Nessun problema alla deglutizione	Episodi occasionali di soffocamento/ tosse con cibi o liquidi	Fuoriuscita dal naso di liquidi, ma non problemi con cibi solidi	Incapace di deglutire uso di sondino nasogastrico
	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>

8. Difficoltà masticando differenti tipi di cibo

Ha avuto difficoltà masticando? quanto severa è stata (nel momento peggiore)	Nessuna difficoltà nella masticazione	Difficoltà masticando cibi duri (es: bistecca, carote crude)	Difficoltà masticando cibi morbidi (uova sode)	Incapace di masticare (mangia solo liquidi o usa sondino nasogastrico)
	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>

9. Stanchezza/affaticamento masticando

Nel momento peggiore, dopo quanto tempo compare stanchezza o fatica della mandibola?	Nessuna difficoltà masticando	Difficoltà masticando alla fine del pasto	Difficoltà masticando dall'inizio del pasto	Incapace di masticare (mangia solo liquidi o sondino naso gastrico)
	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>

PROBLEMI PARLANDO O DI RESPIRAZIONE: risponda riferendosi alle ultime due settimane

10. Variazione della voce durante il giorno

Ha avuto episodi di voce nasale, roca o debole? mediamente quando sono capitati?	Nessuna variazione di voce	Cambiamenti solo serali	Cambiamento dal pomeriggio	Variazione della voce costante o presente la maggior parte del giorno
	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>

11. Cambio della voce con conversazioni prolungate

quanto a lungo può parlare (mediamente) prima di sviluppare variazioni della voce quali voce nasale, roca, debole? (durante una conversazione normale, con pause per altri interlocutori)	Nessuna variazione della voce	Cambio della voce dopo più di 30 minuti	Cambio della voce dopo meno di 30 minuti, ma non immediatamente	Costante cambio della voce o inizia immediatamente (meno di un minuto)
	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>

12. Severità del cambio della voce

Nel momento peggiore quanto severo è stato il cambio della voce? (voce nasale, roca, debole)	Nessun cambio nella voce	Lieve cambio: la mia voce è piuttosto chiara	Cambi moderati: può essere difficile comprendere cosa dico	Cambi severi: è impossibile comprendermi
	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>

13. Chiarezza della conversazione nel corso della giornata

Ha avuto difficoltà pronunciando parole o articolare male? Quando è successo mediamente?	Nessun episodio	Articolo male solo la sera	Articolo male dal pomeriggio	Articolo male costantemente, o presente la maggior parte del giorno
	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>

14. Chiarezza del discorso con conversazioni prolungate

Quanto a lungo può parlare (mediamente) prima di articolare male? (durante una conversazione normale, con pause per altriinterlocutori)	Nessun episodio	Articolo male dopo 30 minuti	Articolo male dopo meno di 30 minuti ma non immediatamente	Costante difficoltà ad articolare le parole o immediatamente (meno di 1 minuto)
	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>

15. Severità dell'alterazione del discorso

Nel momento peggiore quanto severo è stato il cambio della parlata? (articolare male, difficoltà a pronunciare le parole)	Nessun episodio	Lieve difficoltà ad articolare: è semplice comprendermi	Moderata difficoltà ad articolare: può essere difficile comprendermi	Cambi severi: è impossibile comprendermi
	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>

16. Difficoltà respiratorie

Ha provato sensazione di fiato corto causato dalla miastenia? (ossia noncausato da asma o altre malattie cardio-polmonari) Se sì, quando è capitato (nel momento peggiore)?	No fiato corto (eccetto con esercizio estremo)	Con sforzi moderati (es: camminando qualche centinaio di metri/qualche isolato al mio passo)	Con minimi sforzi (vestendomi, camminando dentro casa)	A riposo o quando sono steso a pancia in su	Necessità di ventilazione assistita
	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>

SINTOMI GENERALIZZATI: Cortesemente risponda facendo riferimento alle due ultime settimane

17. Stanchezza fisica complessiva

Ha avuto stanchezza fisica globale causata dalla miastenia? (non da mancanza di sonno, depressione o altre condizioni mediche)	No stanchezza fisica	Stanchezza fisica globale alla sera	Stanchezza fisica globale a partire dal pomeriggio	Stanchezza fisica globale costante o presente la maggior parte del giorno
	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>

18. Severità della debolezza alle braccia

Ha sperimentato debolezza nelle braccia? se sì quanto severa è stata (nel momento peggiore)?	No debolezza alle braccia	Lieve debolezza (difficoltà a sollevare oggetti pesanti)	Debolezza moderata (difficoltà a sollevare le braccia sopra le spalle ma posso farlo)	Severa debolezza (incapace di sollevare le braccia sopra le spalle)
	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>

19. Debolezza alle braccia con uso prolungato

Ha sperimentato debolezza alle braccia dopo uso prolungato? quando è successo mediamente?	Nessuna debolezza alle braccia	Debolezza mantenendo le braccia sollevate a lungo (es. lavando o asciugando i capelli)	Debolezza con attività prolungata a livello delle spalle (organizzare oggetti su una mensola, mantenere il telefono all'orecchio)	Debolezza con minimi sforzi (es. lavoro di scrivania, tagliando le verdure)
	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>

20. Severità della debolezza alle gambe

Ha sperimentato debolezza alle gambe? Se sì, quanto severa è stata (nel momento peggiore)?	Nessuna debolezza alle gambe	Lieve debolezza (difficoltà ad alzarmi da accovacciato o dall'allacciarmi le scarpe)	Moderata debolezza (es: difficoltà ad alzarmi da una sedia, necessità di spingermi con le braccia)	Debolezza severa (incapace di alzarmi da una sedia senza assistenza)
	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3. <input type="checkbox"/>

21. Debolezza alle gambe con uso prolungato

Ha sperimentato debolezza nelle gambe dopo uso prolungato? Quando è successo (mediamente)?	Nessuna debolezza alle gambe	Debolezza dopo aver camminato più di 800 metri (10 isolati) al mio passo	Debolezza dopo aver camminato meno di 800 metri (10 isolati) al mio passo	Debolezza costante o con minimi sforzi (stando in piedi, camminando dentro casa)
	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>

22. Debolezza al collo

Ha sperimentato debolezza del collo? Quando è successo (mediamente)?	Nessuna debolezza del collo	Debolezza solo serale	Debolezza iniziata nel pomeriggio	Debolezza costante o presente la maggior parte della giornata
	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>

Figura 13: MG-DIS

Nell'ultimo mese...	No, per nulla	Un po'	Abbastanza	Molto	Del tutto
1.1) ... ha avuto difficoltà nel vestirsi (per esempio indossare calze e scarpe, indossare i pantaloni o la gonna, indossare una camicia, il cappello o i guanti)?	1	2	3	4	5
1.2) ... ha avuto difficoltà nel lavarsi e asciugarsi (per esempio, nel fare la doccia e asciugarsi con un asciugamano, lavarsi i capelli o il viso)?	1	2	3	4	5
1.3) ... ha avuto difficoltà nel raccogliere oggetti di piccole dimensioni (ad esempio delle monete da un tavolo), oppure ad usare le posate o le forbici?	1	2	3	4	5
1.4) ... ha avuto difficoltà nel tagliare il cibo e/o portare il cibo alla bocca?	1	2	3	4	5
1.5) ... ha avuto difficoltà nel fare la spesa?	1	2	3	4	5
1.6) ... ha avuto difficoltà nell'aprire le bottiglie e le lattine per consumare una bevanda?	1	2	3	4	5
1.7) ... ha avuto problemi di esauribilità muscolare?	1	2	3	4	5
2.1) ... ha avuto difficoltà nel consumare un pasto, cioè nel masticare e deglutire il cibo?	1	2	3	4	5
2.2) ... ha avuto problemi nel masticare o nel deglutire solidi o liquidi? Ha avuto problemi di vomito di salivazione?	1	2	3	4	5
2.3) ... ha avuto difficoltà nel bere, cioè nel deglutire le bevande?	1	2	3	4	5
2.4) ... ha avuto difficoltà nel parlare con le persone o ha fatto fatica ad esprimersi?	1	2	3	4	5
2.5) ... ha avuto problemi di voce nasale o rauca, le è capitato di essere senza voce o di non riuscire a far venir fuori la voce?	1	2	3	4	5
3.1) ... le è capitato di sentirsi in ansia, triste, giù di morale o arrabbiato?	1	2	3	4	5
3.2) ... le è capitato di soffrire di mal di schiena, mal di testa, dolore al collo, allo stomaco o in altre parti del corpo?	1	2	3	4	5
3.3) ... ha avuto problemi di sonno, quali far fatica ad addormentarsi, svegliarsi durante la notte o non sentirsi riposato al mattino?	1	2	3	4	5
3.4) ... le è capitato di essere senza energia, senza voglia di fare le cose, di non aver appetito o di aver difficoltà nel controllarsi?	1	2	3	4	5
3.5) ... le è capitato di far fatica a respirare o di sentirsi senza respiro?	1	2	3	4	5
4.1) ... ha avuto difficoltà nel leggere?	1	2	3	4	5
4.2) ... di ha avuto problemi di vista, quali vedere doppio, vedere sfocato o far fatica a vedere da vicino o da lontano?	1	2	3	4	5
4.3) ... ha avuto difficoltà nel guidare l'automobile, una moto o lo scooter?	1	2	3	4	5

Figura 14: QOL15

INDICHI QUANTO È VERA CIASCUNA AFFERMAZIONE (RIFERENDOSI ALLE PRECEDENTI 4 SETTIMANE)	0 No, per nulla	1 Un po'	2 Abbastanza	3 Molto	4 Del tutto
1) sono frustrato dal mio stato di salute					
2) ho delle difficoltà a muovere gli occhi					
3) ho delle difficoltà a masticare e deglutire					
4) ho limitato le mie attività quotidiane a causa del mio stato di salute					
5) il mio stato di salute limita la mia capacità di divertirmi e godere dei miei hobby					
6) ho difficoltà a soddisfare i bisogni della mia famiglia					
7) devo pianificare le mie attività quotidiane a causa del mio stato di salute					
8) Le mie abilità lavorative e il mio incarico lavorativo sono negativamente condizionati dal mio stato di salute					
9) ho difficoltà a parlare					
10) ho difficoltà a guidare					
11) il mio stato di salute mi deprime					
12) ho difficoltà a camminare					
13) ho difficoltà a frequentare luoghi pubblici					
14) mi sento sopraffatto dalla mia condizione					
15) ho difficoltà nel portare a termine la cura della mia igiene					
MG-QOL TOTALE					

Figura 15: MG-ADL

GRADO	0	1	2	3
Parola	Normale	Disartria o voce nasale intermittente	Disartria o voce nasale costante ma comprensibile	Difficoltà a comprendere
Masticazione	Normale	Fatica con cibi solidi	Fatica con cibi morbidi	SNG
Deglutizione	Normale	Rari episodi di soffocamento	Frequente soffocamento con necessità di modificazione dietetica	SNG
Respirazione	Normale	Dispnea con l'esercizio	Dispnea a riposo	Necessità di ventilatore
Difficoltà a lavarsi i denti o pettinarsi	Nessuna	Maggior fatica ma non necessità di pause per riposare	Necessità di pause per riposare	Non può svolgere una di queste attività
Difficoltà ad alzarsi da una sedia	Nessuna	Lieve, a volte usa le braccia	Moderata, usa sempre la braccia	Severa, richiede assistenza
Diplopia	Nessuna	Presente ma non tutti i giorni	Tutti i giorni ma non costante	Costante
Ptosi	Nessuna	Presente ma non tutti i giorni	Tutti i giorni ma non costante	Costante

Figura 16: MG-FIS

La seguente lista include delle affermazioni che descrivono gli effetti della fatica. Legga le affermazioni con attenzione e faccia un cerchio sul numero che meglio indica quanto spesso la fatica l'ha colpita in tal modo nelle ultime 4 settimane (se necessita di aiuto nel segnare le risposte, dica all'intervistatore il numero della risposta). Per favore, risponda a tutte le domande. Se non è sicuro di quale risposta segnare, scelga la prima che le viene in mente. Chieda all'intervistatore di spiegare qualsiasi frase o parola che non capisce.

A causa della mia fatica, nelle ultime 4 settimane:

		Mai	Raramente	A volte	Spesso	Quasi sempre
1.	Sono stato meno vigile.	0	1	2	3	4
2.	Ho avuto difficoltà a prestare attenzione per lunghi periodi di tempo.	0	1	2	3	4
3.	Ho avuto difficoltà a pensare lucidamente.	0	1	2	3	4
4.	Ho sono stato impacciato e scoordinato.	0	1	2	3	4
5.	Ho avuto una tendenza a dimenticare.	0	1	2	3	4
6.	Ho dovuto moderare la velocità nel corso delle attività quotidiane.	0	1	2	3	4
7.	Sono stato meno motivato a svolgere qualsiasi cosa richiedesse uno sforzo fisico.	0	1	2	3	4
8.	Sono stato meno motivato a partecipare ad attività	0	1	2	3	4
9.	Ho avuto delle limitazioni nel fare cose fuori di casa.	0	1	2	3	4
10.	Ho avuto dei problemi a mantenere uno sforzo fisico per tempi prolungati.	0	1	2	3	4
11.	Ho avuto difficoltà a prendere decisioni.	0	1	2	3	4
12.	Sono stato meno motivato a fare qualsiasi cosa richiedesse il pensare.	0	1	2	3	4
13.	Ho sentito i miei muscoli stanchi.	0	1	2	3	4
14.	Mi percepito del disagio dal punto di vista fisico.	0	1	2	3	4
15.	Ho avuto problemi a concludere dei compiti che richiedessero il pensare.	0	1	2	3	4
16.	Ho avuto difficoltà ad organizzare i miei pensieri mentre facevo cose a casa o a lavoro.	0	1	2	3	4
17.	Sono stato meno abile a completare dei compiti che richiedessero uno sforzo fisico.	0	1	2	3	4
18.	I miei pensieri si sono rallentati.	0	1	2	3	4
19.	Ho avuto difficoltà a concentrarmi.	0	1	2	3	4
20.	Ho limitato le mie attività fisiche.	0	1	2	3	4
21.	Ho necessitato di riposare più spesso o per periodi di tempo più lunghi.	0	1	2	3	4

Figura 17: MGFA-PIS

MGFA Post-intervention Status (MGFA-PIS)	
Complete Stable Remission (CSR)	The patient has had no symptoms or signs of MG for at least 1 year and has received no therapy for MG during that time. There is no weakness of any muscle on careful examination by someone skilled in the evaluation of neuromuscular disease. Isolated weakness of eyelid closure is accepted.
Pharmacologic Remission (PR)	The same criteria as for CSR except that the patient continues to take some form of therapy for MG. Patients taking cholinesterase inhibitors are excluded from this category because their use suggests the presence of weakness.
Minimal Manifestations (MM)	The patient has no symptoms of functional limitations from MG but has some weakness on examination of some muscles. This class recognizes that some patients who otherwise meet the definition of CSR or PR do have weakness that is only detectable by careful examination.
MM-0	The patient has received no MG treatment for at least 1 year.
MM-1	The patient continues to receive some form of immunosuppression but no cholinesterase inhibitors or other symptomatic therapy.
MM-2	The patient has received only low-dose cholinesterase inhibitors (<120 mg pyridostigmine/day) for at least 1 year.
MM-3	The patient has received cholinesterase inhibitors or other symptomatic therapy and some form of immunosuppression during the past year.
Change in Status	
Improved (I)	A substantial decrease in pretreatment clinical manifestations or a sustained substantial reduction in MG medications as defined in the protocol. In prospective studies, this should be defined as a specific decrease in QMG score.
Unchanged (U)	No substantial change in pretreatment clinical manifestations or reduction in MG medications as defined in the protocol. In prospective studies, this should be defined in terms of a maximum change in QMG score.
Worse (W)	A substantial increase in pretreatment clinical manifestations or a substantial increase in MG medications as defined in the protocol. In prospective studies, this should be defined as a specific increase in QMG score.
Exacerbation (E)	Patients who have fulfilled criteria of CSR, PR, or MM but subsequently developed clinical findings greater than permitted by these criteria.
Died of MG (D of MG)	Patients who died of MG, of complications of MG therapy, or within 30 days after thymectomy. List the cause (see Morbidity and Mortality table).

3.3. ANALISI STATISTICA

Per i dati continui o discreti (età d'esordio, durata della malattia) sono state calcolate media e deviazione standard. Per le variabili ordinali, come i punteggi dei singoli items dei questionari, sono state calcolate le media e la deviazione standard.

I dati nominali sono stati analizzati tramite conteggio e calcolo delle frequenze e delle percentuali relative.

Le variabili nominali (MGFA, MG-PIS, MG-STI) sono state confrontate tra i sottotipi della patologia mediante delle tabelle di contingenza e poi è stata ricercata una eventuale significatività statistica mediante il test del χ^2 . Le variabili continue (punteggi totali e parziali dei test) e ordinali (punteggi dei singoli items del test) sono state confrontate tra i gruppi mediante il test non-parametrico di Kruskal Wallis. Per le variabili continue, prima di procedere con il test non-parametrico, è stata valutata la possibilità di svolgere il test parametrico ANOVA; tuttavia, quasi nessuna di esse rispettava congiuntamente i criteri di normalità, valutata tramite il test Kolmogorov-Smirnov o tramite il Shapiro-Wilk, e di omogeneità della varianza, valutata con il test di Levene. L'analisi della varianza è stata utilizzata solo per il confronto tra l'età media nelle donne e negli uomini presenti nel database. Per le variabili che avessero mostrato una differenza significativa, è stato condotto uno studio post-hoc per comprendere in quale specifica relazione si celasse la differenza.

Nel caso si trattasse di una variabile nominale, veniva ripetuto il test del χ^2 per ogni combinazione tra ciascun sottotipo di miastenia e ciascuna categoria della suddetta variabile; dopodiché, per limitare l'errore di tipo 1 (trovare una differenza significativa quando non è presente), è stata applicata la correzione di Bonferroni.

Nel caso si trattasse di una variabile discreta o di una variabile continua, veniva ripetuto il test di Kruskal Wallis per quella variabile, appaiando i vari sottotipi a coppie in tutte le possibili combinazioni; anche in questo caso è stata utilizzata la correzione di Bonferroni.

4.RISULTATI

4.1.POPOLAZIONE

Al 21/05/2024 i pazienti registrati nel database dell'Ambulatorio "Miastenia e sindromi miasteniformi" dell'U.O.C. di Neurologia dell'Ospedale Ca Foncello di Treviso, AULSS2, erano 644.

Da questo database di 644 pazienti sono stati esclusi 46 pazienti che avevano una diagnosi diversa da quella di miastenia gravis e 34 pazienti che invece avevano una diagnosi non confermata della malattia. Sono inoltre stati esclusi 128 pazienti per cui non era disponibile la documentazione o i dati a disposizione erano incompleti. Infine, 2 pazienti non sono stati considerati perché presentavano sindrome di Lambert-Eaton.

La popolazione finale di cui sono stati studiati i dati retrospettivi è quindi di 434 pazienti e a 73 di questi sono stati somministrati i questionari per valutare la severità della sintomatologia, la disabilità e la qualità di vita.

4.2. CARATTERISTICHE CLINICHE

Sono state analizzate le caratteristiche cliniche generali dei pazienti inclusi nello studio. Dei 434 pazienti inclusi, 201 erano maschi (46,3%) e 233 erano femmine (53,7%). L'età media era di $65,9 \pm 16,3$ (range 20-100 anni) e nei maschi era più elevata di circa 10 anni rispetto alle femmine ($71,5 \pm 13,7$ vs $61,0 \pm 16,77$, $p < 0,0002$).

Il sottogruppo di 73 pazienti per cui i dati sono stati raccolti prospettivamente e che ha compilato i questionari era composto da 34 maschi (46,6%) e 39 femmine (53,4%). L'età media era $60,0 \pm 17,9$ anni; in particolare la media nei maschi era $66,5 \pm 15,3$ anni, mentre nelle femmine $52,4 \pm 17,5$ con $p < 0,0002$.

È stata analizzata la distribuzione dei pazienti presenti nel database dell'U.O.C. di Neurologia classificandoli nei vari sottogruppi della miastenia gravis.

Tabella VI: Frequenza e percentuale dei pazienti nei vari sottotipi di MG

SOTTOTIPI MIASTENIA GRAVIS			
	Frequenza	Percentuale	Percentuale cumulativa
OCULARE	87	20,0	20,0
EOMG	67	15,4	35,4
LOMG	104	24,0	59,4
VLOMG	29	6,7	66,1
SIERONEGATIVA	37	8,5	74,6
MUSK	23	5,3	79,9
TIMOMA	37	8,5	88,4
NON DISPONIBILE	50	11,6	100,0
Totale	434	100,0	

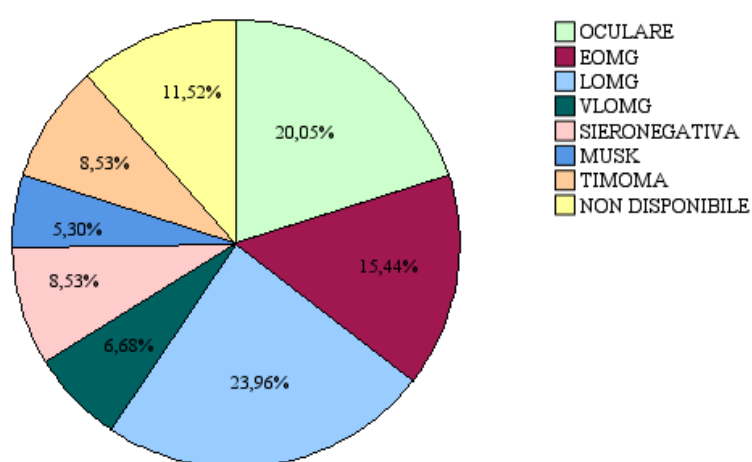


Figura 18: Grafico a torta della distribuzione dei pazienti nei vari sottogruppi di MG

La stessa cosa è stata poi fatta anche per i pazienti reclutati prospetticamente:

Tabella VII: Frequenza e percentuale dei pazienti nei vari sottotipi di MG nel campione prospettico

SOTTOTIPI MIASTENIA GRAVIS			
	Frequenza	Percentuale	Percentuale cumulativa
OCULARE	3	4,1	4,1
EOMG	22	30,1	34,2
LOMG	13	17,8	52,1
VLOMG	16	21,9	74,0
SIERONEGATIVA	4	5,5	79,5
MUSK	6	8,2	87,7
TIMOMA	9	12,3	100,0
Totale	73	100,0	

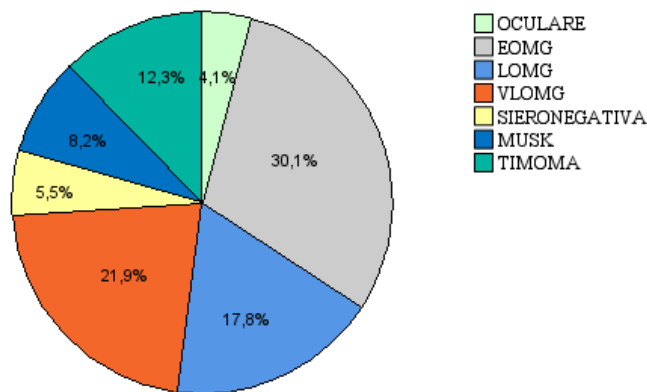


Figura 19: Grafico a torta della distribuzione dei pazienti nei vari sottogruppi di MG nel campione prospettico

Tra gli 87 pazienti classificati come pazienti con forma oculare, 49 erano positivi (56,3%) per gli anticorpi anti-AChR, 28 pazienti erano negativi (32,2%) e in 10 pazienti il dato non era disponibile (11,5%).

Se si considerano i criteri diagnostici della malattia tra i pazienti analizzati in modo prospettico:

- tutti presentavano astenia e faticabilità con sforzo e remissione con riposo.
- per quanto riguarda la risposta alla somministrazione dell'anticolinesterasico 62 (84,9%) pazienti presentavano una risposta positiva, 5 (6,8%) non traevano alcun beneficio dall'utilizzo del farmaco, 1 paziente (1,5%) manifestava una risposta dubbia e di 5 pazienti (6,8%) non era disponibile il dato.
- per quanto riguarda gli autoanticorpi nel sottogruppo prospettico questi erano positivi in 54 pazienti (74%), in 1 paziente la positività era dubbia (1,4%) mentre in 12 pazienti (16,4%) non erano presenti autoanticorpi rilevabili contro le proteine della giunzione neuromuscolare. Per 6 pazienti (8,2%) invece non era disponibile alcuna informazione.

Nel campione completo il 60,6% dei pazienti presentava anticorpi anti recettore dell'acetilcolina e questo dato si allineava con il 63% calcolato invece nel sottogruppo di pazienti sottoposti ai questionari. Gli anticorpi anti MuSK erano presenti nel 6,5% dei pazienti totali e nel 12,3% dei pazienti del sottogruppo prospettico.

- considerando l'EMG in 29 pazienti (39,7%) si aveva una positività, in 18 (24,7%) la risposta era negativa mentre in 26 pazienti (35,6%) non erano disponibili informazioni sul test.

Le caratteristiche in termini di età, età all'esordio e durata di malattia nei vari sottogruppi per tutti i pazienti del database sono state riassunte nelle tabelle VIII e poi suddivise in base al sesso nella tabella IX.

Tabella VIII: Età media, età media all'esordio e durata media della malattia nei vari sottogruppi di MG

DIAGNOSI		ETA'		Età esordio		DURATA MALATTIA	
		Medio	Deviazione standard	Medio	Deviazione standard	Medio	Deviazione standard
	OCULARE	70.0	15.0	60.3	16.8	9.5	8.9
	EOMG	49.7	12.3	32.5	10.6	16.4	12.4
	LOMG	76.2	9.7	68.1	10.1	7.7	4.6
	VLOMG	82.4	6.8	74.4	5.8	8.0	5.4
	SIERONEGATIVA	59.4	14.6	46.3	16.6	12.8	10.9
	ANTIMUSK	58.3	10.3	47.5	13.1	10.7	7.8
	TIMOMA	60.5	12.9	43.9	13.2	15.5	9.8
	NON DISPONIBILE	62.0	18.0	37.2	18.9	21.2	14.3

Tabella IX: Età media, età media all'esordio e durata media della malattia nei vari sottogruppi di MG divisi in base al sesso

DIAGNOSI				Età				Età esordio				Durata malattia			
		F	M	F	Deviazione standard	M	Deviazione standard	F	Deviazione standard	M	Deviazione standard	F	Deviazione standard	M	Deviazione standard
				Età media	Deviazione standard	Età media	Deviazione standard	Età media esordio	Deviazione standard	Età media esordio	Deviazione standard	Durata media malattia	Deviazione standard	Durata media malattia	Deviazione standard
	OCULARE	33	54	67.5	16.1	71.4	14.2	55.5	17.8	63.2	15.7	11.5	11.8	8.2	6.3
	EOMG	57	10	48.8	11.6	54.8	15.4	31.4	10.9	38.7	6.3	16.6	12.0	15.2	15.2
	LOMG	31	73	77.5	10.6	75.6	9.3	70.1	10.4	67.3	9.9	6.7	4.0	8.1	4.8
	VLOMG	12	17	80.9	6.6	83.4	7.0	74.8	5.6	74.1	6.1	6.1	3.1	9.3	6.4
	SIERONEGATIVA	22	15	58.2	13.8	61.0	16.1	45.1	16.1	48.0	17.7	12.6	11.3	13.0	10.7
	ANTIMUSK	19	4	55.7	8.8	70.5	9.0	45.1	12.5	58.8	10.0	10.5	8.3	11.8	5.4
	TIMOMA	25	12	57.4	12.3	66.8	12.1	41.4	13.4	49.3	11.7	15.0	10.6	16.6	8.1
	NON DISPONIBILE	34	16	60.8	19.3	64.6	15.0	33.5	18.2	44.6	19.0	23.2	15.6	17.4	11.0

Le caratteristiche in termini di età, sesso, età all'esordio e durata di malattia nei vari sottogruppi per i pazienti i cui dati sono stati raccolti anche prospetticamente sono state riassunte nelle tabelle X e poi suddivise in base al sesso nella tabella XI.

Tabella X: Età media, età media all'esordio e durata media della malattia nei vari sottogruppi di MG nel campione prospettico

DIAGNOSI		ETA		Età esordio		Durata malattia	
		Medio	Deviazione standard	Medio	Deviazione standard	Medio	Deviazione standard
	Oculare	66,3	13,7	36,7	17,2	29,7	30,7
	EOMG	44,0	16,0	29,0	11,1	14,5	14,2
	LOMG	67,5	7,4	54,7	18,3	12,8	15,2
	VLOMG	77,8	5,4	72,9	6,4	4,6	5,2
	Sieronegativa	50,5	21,9	38,7	18,5	5,7	3,8
	Anti Musk	56,8	3,2	42,5	8,2	14,3	8,2
	Timoma	52,7	16,5	37,4	15,9	15,2	9,7

Tabella XI: Età media, età media all'esordio e durata media della malattia nei vari sottogruppi di MG divisi in base al sesso nel campione prospettico

DIAGNOSI		F		Età				Età esordio				Durata malattia			
		n	M	Età		Età esordio		Durata malattia		F		M			
				Età media	Deviazione standard	Età media	Deviazione standard	Età media esordio	Deviazione standard	Età media esordio	Deviazione standard	Durata media malattia	Deviazione standard	Durata media malattia	Deviazione standard
	OCULARE	2	1	71.0	15.6	57.0	.	29.0	15.6	52.0	.	42.0	31.1	5.0	.
	EOMG	16	6	42.6	15.3	47.5	19.0	25.7	8.7	36.7	13.2	16.1	14.1	10.8	14.9
	LOMG	4	9	65.3	9.2	68.6	6.8	53.5	13.7	55.2	20.8	11.8	10.6	13.3	17.5
	VLOMG	4	12	74.3	2.1	79.0	5.8	71.8	3.1	73.3	7.3	2.5	1.3	5.3	5.8
	SIERONEGATIVA	3	1	44.0	21.7	70.0	.	28.0	0	60.0	.	3.5	.7	10.0	.
	MUSK	5	1	56.8	3.6	57.0	.	41.8	8.9	46.0	.	15.0	9.0	11.0	.
	TIMOMA	5	4	49.2	19.4	57.0	13.5	34.6	19.1	41.0	12.5	14.6	12.8	16.0	5.5

L'età media all'esordio in tutti i pazienti del database era di $53,8 \pm 19,5$ anni e nei maschi era più elevata rispetto alle femmine ($61,5 \pm 15,8$ vs $46,9 \pm 19,9$; $p < 0.001$).

Sono stati esclusi 37 pazienti di cui non si conosceva la data d'esordio.

Nel sottogruppo analizzato prospetticamente invece l'età media di esordio era $46,8 \pm 20,9$ anni e anche in questo caso i maschi avevano un esordio più tardivo rispetto alle femmine ($56,4 \pm 19,2$ vs $37,6 \pm 18,2$; $p < 0.001$).

Si è eseguito il test di Kruskal Wallis per confrontare tra loro le età di esordio della patologia nelle varie sottoclassi di miastenia gravis ed è stata riscontrata una $p < 0.001$ per cui sono stati poi condotti dei confronti multipli per individuare in quale sottoclasse c'era una differenza significativa delle medie dell'età di esordio.

L'età media delle forme ad esordio precoce (EOMG) differiva statisticamente da quella delle forme ad esordio tardivo e molto tardivo (rispettivamente $p = 0,010$ e $p < 0,001$). La forma VLOMG mostrava inoltre una differenza rispetto all'età di esordio delle forme di miastenia associate a timoma e le forme anti Musk (rispettivamente con $p = 0,001$ e $p < 0.037$).

Tabella XII: Confronti multipli tra l'età di esordio della malattia nei vari sottogruppi di MG.

Confronti pairwise di SOTTOTIPO MG

Sample 1-Sample 2	Statistica del test	Errore std.	Statistica test standard	Sig.	Mod. Sign. ^a
EOMG-Oculare	7,758	12,595	,616	,538	1,000
EOMG-Timoma	-7,814	8,166	-,957	,339	1,000
EOMG-Sieronegativa	-8,425	12,595	-,669	,504	1,000
EOMG-Anti MuSK	-12,925	9,469	-1,365	,172	1,000
EOMG-LOMG	-25,310	7,248	-3,492	<,001	,010
EOMG-VLOMG	-43,394	6,823	-6,360	<,001	,000
Oculare-Timoma	-,056	13,562	-,004	,997	1,000
Oculare-Sieronegativa	-,667	16,610	-,040	,968	1,000
Oculare-Anti MuSK	-5,167	14,385	-,359	,719	1,000
Oculare-LOMG	-17,551	13,030	-1,347	,178	1,000
Oculare-VLOMG	-35,635	12,799	-2,784	,005	,113
Timoma.Sieronegativa	,611	13,562	,045	,964	1,000
Timoma-Anti MuSK	5,111	10,722	,477	,634	1,000
Timoma-LOMG	17,496	8,822	1,983	,047	,994
Timoma-VLOMG	35,580	8,476	4,198	<,001	,001
Sieronegativa-Anti MuSK	-4,500	14,385	-,313	,754	1,000
Sieronegativa-LOMG	16,885	13,030	1,296	,195	1,000
Sieronegativa-VLOMG	34,969	12,799	2,732	,006	,132
Anti MuSK-LOMG	12,385	10,040	1,233	,217	1,000
Anti MuSK-VLOMG	30,469	9,739	3,129	,002	,037
LOMG-VLOMG	-18,084	7,596	-2,381	,017	,363

Ciascuna riga esegue il test per l'ipotesi nulla che le distribuzioni Campione 1 e Campione 2 siano identiche. Vengono visualizzate le significatività asintotiche (test a 2 vie). Il livello di significatività è ,050.

a. I valori di significatività sono stati adattati in base alla correzione di Bonferroni per più test.

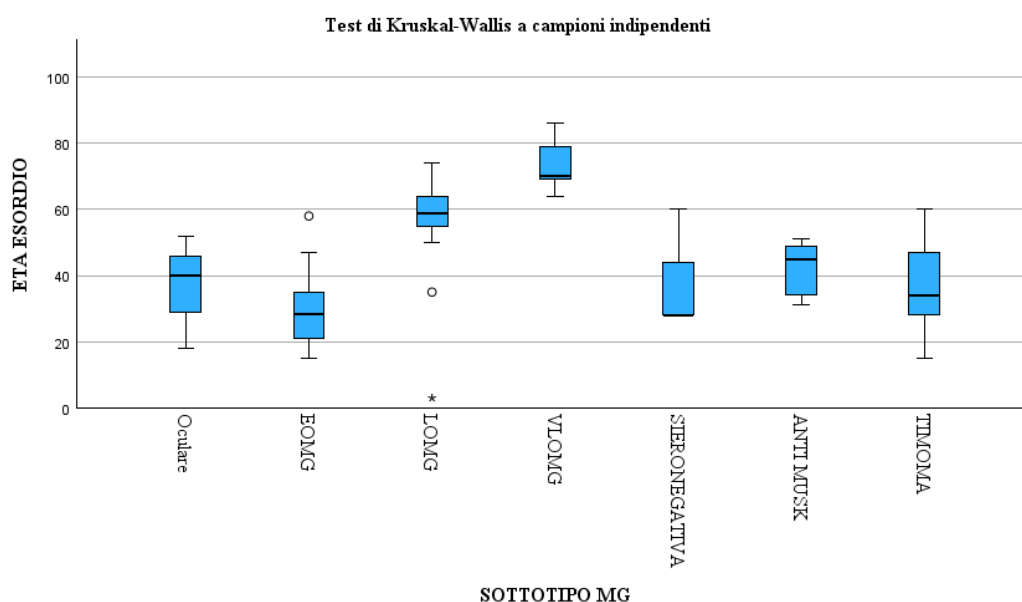
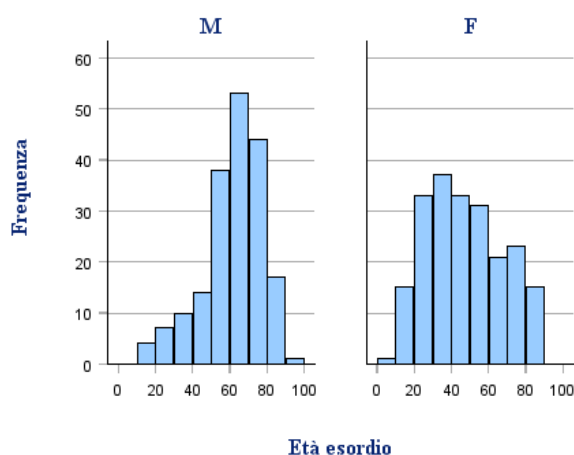


Figura 20: Confronti tra l'età di esordio della malattia nei vari sottogruppi di MG.



Nel campione comprendente tutti i pazienti arruolati dal database la distribuzione di frequenza per l'età di esordio aveva un andamento bimodale con un primo picco tra i 20 e 40 anni prevalente nelle donne e un secondo picco tra 60 e 80, dove invece la malattia insorge prevalentemente negli uomini.

Figura 21: Età di esordio media della MG rispetto al sesso

Per quanto riguarda la durata media della malattia questa era di $11,8 \pm 10,1$ anni; la durata media inoltre differiva nelle femmine ($13,4 \pm 11,6$ anni) rispetto ai maschi ($10,1 \pm 7,8$ anni), con quest'ultimi che presentavano una durata di malattia minore ($p < 0,0005$). Questo dato è coerente con l'esordio più tardivo della patologia negli uomini.

Nel sottogruppo prospettico invece la durata media della malattia era di $12,3 \pm 13,3$ anni, tuttavia, in questo caso non si aveva una differenza significativa tra femmine ($14,47 \pm 14,4$ anni) e maschi ($9,97 \pm 11,7$ anni, $p = 0,08$), probabilmente attribuibile alla minore numerosità del campione.

4.3. COINVOLGIMENTO MUSCOLARE IN CORSO DI MALATTIA

Per analizzare il coinvolgimento muscolare dei vari distretti durante la malattia dall'esordio all'ultimo follow up viene realizzata una tabella di contingenza che riassume le frequenze del coinvolgimento dei vari distretti e le loro percentuali nei vari sottotipi di MG.

Tabella XIII: frequenze e percentuali relative del coinvolgimento dei vari distretti nei vari sottotipi di MG

			Sottotipo Miastenia Gravis						
			OCULARE	EOMG	LOMG	VLOMG	SIERO NEGATIVA	ANTI MUSK	TIMOMA
Coinvolgimento oculare	Negativo	Conteggio	0	1	1	3	0	0	2
		% di casi per riga	0,0%	4,5%	7,7%	18,8%	0,0%	0,0%	22,2%
	Positivo	Conteggio	3	21	12	13	4	6	7
		% di casi per riga	100,0%	95,5%	92,3%	81,3%	100,0%	100,0%	77,8%
Coinvolgimento bulbare	Negativo	Conteggio	3	9	1	0	1	0	2
		% di casi per riga	100,0%	40,9%	7,7%	0,0%	25,0%	0,0%	22,2%
	Positivo	Conteggio	0	13	12	16	3	6	7
		% di casi per riga	0,0%	59,1%	92,3%	100,0%	75,0%	100,0%	77,8%
Coinvolgimento prossimale	Negativo	Conteggio	3	4	3	5	1	0	2
		% di casi per riga	100,0%	19,0%	23,1%	31,3%	25,0%	0,0%	22,2%
	Positivo	Conteggio	0	17	10	11	3	6	7
		% di casi per riga	0,0%	81,0%	76,9%	68,8%	75,0%	100,0%	77,8%
Coinvolgimento distale	Negativo	Conteggio	3	19	13	11	4	4	6
		% di casi per riga	100,0%	86,4%	100,0%	68,8%	100,0%	66,7%	66,7%
	Positivo	Conteggio	0	3	0	5	0	2	3
		% di casi per riga	0,0%	13,6%	0,0%	31,3%	0,0%	33,3%	33,3%
Drop Head	Negativo	Conteggio	3	20	6	13	4	1	7
		% di casi per riga	100,0%	90,9%	46,2%	81,3%	100,0%	16,7%	77,8%
	Positivo	Conteggio	0	2	7	3	0	5	2
		% di casi per riga	0,0%	9,1%	53,8%	18,8%	0,0%	83,3%	22,2%
Coinvolgimento respiratorio	Negativo	Conteggio	3	21	9	13	3	2	7
		% di casi per riga	100,0%	95,5%	75,0%	81,3%	75,0%	33,3%	77,8%
	Positivo	Conteggio	0	1	3	3	1	4	2
		% di casi per riga	0,0%	4,5%	25,0%	18,8%	25,0%	66,7%	22,2%

Abbiamo quindi utilizzato il test del χ^2 quadro di Pearson per verificare se c'erano delle differenze significative nel coinvolgimento muscolare dei vari distretti tra le varie sottoclassi di miastenia comparate.

Per quanto riguarda il coinvolgimento oculare nelle varie tipologia di MG non è stata rilevata alcuna associazione evidente ($p = 0,508$). La stessa cosa si verifica quando si confronta il coinvolgimento muscolare prossimale e distale nelle varie forme della malattia (rispettivamente $p=0,067$ e $p=0,171$)

Considerando invece il distretto bulbare si evidenzia che c'è una relazione tra il sottotipo di miastenia e la faticabilità della muscolatura bulbare ($p<0,001$). La stessa associazione è stata ritrovata anche considerando la dropped head ($p<0,001$) e il coinvolgimento della muscolatura respiratoria ($p=0,047<0,05$). Sono quindi stati eseguiti i test post hoc applicando la correzione di Bonferroni per ricercare in quali gruppi la differenza era significativa. Nel caso dell'interessamento bulbare solo la classe oculare manifestava una significatività statistica con $p=0,000842$ dopo aver utilizzato la correzione ($\alpha= 0,003571$). Nel caso della dropped head invece si rileva una significatività nella classe di MG con anticorpi anti MuSK dove sembra esserci una maggiore prevalenza di questa manifestazione ($p=0,0008401$ con un conteggio di 5 rispetto all'1,6 previsto). Infine anche nel caso del coinvolgimento respiratorio

è stata rilevata una significatività statistica nella classe anti MuSK MG con $p=0,002269$.

4.4 MGFA ALL'ESORDIO E AL FOLLOW UP

Per analizzare la classificazione MGFA all'esordio della malattia si è utilizzato il campione dei pazienti a cui sono stati sottoposti anche i questionari.

La distribuzioni nelle varie categorie era la seguente:

Tabella XIV: Classe MGFA all'esordio nei vari sottotipi di MG

	SOTTOTIPO_MG							Totale Conteggio
	Oculare Conteggio	EOMG Conteggio	LOMG Conteggio	VLOMG Conteggio	Sieronegativa Conteggio	Anti MuSK Conteggio	Timoma Conteggio	
Non disponibile	0	5	2	0	1	0	1	9
1	3	6	5	3	2	0	2	21
2A	0	5	1	5	0	3	2	16
2B	0	2	4	5	1	2	3	17
3A	0	1	0	1	0	1	0	3
3B	0	2	1	2	0	0	1	6
4A	0	1	0	0	0	0	0	1
4B	0	0	0	0	0	0	0	0
5	0	0	0	0	0	0	0	0

In termini di frequenza si nota che la più comune insorgenza della miastenia gravis è quella con sintomi oculari che ha interessato 21 pazienti su 73 (28,8%); l'esordio con sintomi generalizzati lievi che coinvolgono prevalentemente gli arti (2A) ha interessato 16 pazienti (22,0%) mentre l'esordio con sintomi generalizzati lievi prevalentemente bulbari (2B) ha interessato 17 pazienti (23,3%). L'insorgenza della malattia nella sua forma più severa è invece più rara con solo 9 pazienti classificati come MGFA di classe III (12,3%) e 1 paziente classificato come MGFA di classe IV (1,4%).

È stato utilizzato il test del χ^2 per cercare di determinare se fosse presente una relazione tra il sottotipo di miastenia e il grado di MGFA all'esordio ottenendo una $p=0,682$. Non emerge quindi alcuna correlazione tra il tipo di esordio e il sottotipo di MG considerato.

Per l'analisi dell'MGFA all'ultimo follow up è stato invece utilizzato il database comprendente tutti i pazienti afferenti all'ambulatorio.

Tabella XV: Classe MGFA all'ultimo follow up nei vari sottotipi di MG

MGFA all'ultimo Follow up	Non disponibile	SOTTOTIPI MG								Totale Conteggio
		Non disponibile Conteggio	Oculare Conteggio	EOMG Conteggio	LOMG Conteggio	VLOMG Conteggio	Sieronegativa Conteggio	Anti MuSK Conteggio	Tinoma Conteggio	
		4	0	1	1	0	0	1	0	7
1		10	85	2	9	0	0	0	2	108
2A		17	0	35	24	9	28	4	16	133
2B		19	2	27	68	19	9	15	17	176
3A		0	0	1	0	0	0	0	0	1
3B		0	0	1	1	1	0	2	2	7
4A		0	0	0	0	0	0	0	0	0
4B		0	0	0	1	0	0	1	0	2
5		0	0	0	0	0	0	0	0	0
Totale		50	87	67	104	29	37	23	37	434

In termini di frequenza si nota che la maggior parte dei pazienti che afferiscono all'ambulatorio all'ultimo follow up presentavano una sintomatologia lieve con 108 pazienti (24,9%) con solo sintomi oculari, 133 pazienti (30,6%) con una lieve sintomatologia assiale generalizzata e 176 pazienti (40,6%) in cui rimaneva solo una leggera clinica ad interessamento bulbare. I pazienti classificati come MGFA di classe III erano solo 8 in totale mentre nella classe IV erano presenti solo 2 pazienti.

Applicando il test del χ^2 quadro di Pearson alla tabella di contingenza risulta che la significatività è minore di 0.001 e quindi si può confermare che c'è una differenza nelle varie sottoclassi. Infatti le frequenze cumulative per i sottogruppi MGFA delle classi I e II sono molto superiori a quelle dei sottogruppi III e IV a dimostrazione che i pazienti in follow up nella maggioranza dei casi hanno delle manifestazioni di malattia lievi. Eseguendo le analisi post hoc è stata confermata un'associazione tra le forme oculare, sieronegativa, EOMG e LOMG con la classe MGFA 1: la MG oculare aveva una frequenza di pazienti in MGFA 1 superiore alle altre classi mentre le altre avevano più raramente solo sintomi oculari (il conteggio era minore rispetto a quello previsto). Nel caso della classe MGFA IIA le forme EOMG e sieronegativa erano più frequenti di quanto previsto. Invece nel caso della classe MGFA IIB con coinvolgimento bulbare c'era una significatività statistica che confermava un'associazione con la classe LOMG, dove erano presenti più casi classificati in MGFA IIB rispetto a quelli previsti.

4.5. PATOLOGIE ASSOCIATE E COMORBIDITÀ

Vengono riassunte nelle tabelle seguenti le principali malattie associate e comorbidity rilevate nei pazienti con MG seguiti prospetticamente. È stata ricercata

un eventuale associazione della MG con ipotiroidismo autoimmune, vitiligine, artrite reumatoide (AR), artrite psoriasica, IBD, sindrome da anticorpi antifosfolipidi e lupus eritematoso sistemico (LES).

Tabella XVI: Frequenza delle malattie associate alla MG nei vari sottotipi

	SOTTOTIPO MG							
	Oculare Conteggio	EOMG Conteggio	LOMG Conteggio	VLOMG Conteggio	Sieronegativa Conteggio	Anti MuSK Conteggio	Timoma Conteggio	Totale Conteggio
Ipotiroidismo	1	2	0	0	0	1	1	5
Vitiligine	0	2	0	0	0	0	0	2
Artrite reumatoide	0	0	0	0	0	0	0	0
Artrite psoriasica	0	1	0	0	0	0	0	1
IBD	0	0	0	0	0	0	0	0
Sindrome anti fosfolipidi	0	0	0	0	0	0	0	0
LES	0	0	0	0	0	0	0	0

Si nota una maggiore prevalenza delle malattie associate a Miastenia gravis nella forma EOMG (62,5% delle malattie associate rilevate compaiono nella forma EOMG).

È stata poi ricercata la presenza di alcune altre comorbidità: MGUS, fibromialgia, Parkinson, epilessia, gotta, ipertensione, diabete, cardiopatia, fibrillazione atriale, asma, BPCO, insufficienza respiratoria, malattie psichiatriche, sindrome ansioso depressiva, insufficienza renale, epatopatia, neoplasie e diverticolite.

Tabella XVII: Frequenza delle comorbidità nei vari sottotipi di MG

	SOTTOTIPO MG							
	Oculare Conteggio	EOMG Conteggio	LOMG Conteggio	VLOMG Conteggio	Sieronegativa Conteggio	Anti Musk Conteggio	Timoma Conteggio	Totale Conteggio
MGUS	0	1	0	0	0	0	1	2
Fibromialgia	0	0	0	0	0	0	0	0
Parkinson	0	0	0	0	0	0	0	0
Epilessia	0	2	0	0	0	0	0	2
Gotta	0	0	0	0	0	0	0	0
Ipertensione	2	3	7	12	1	1	2	28
Diabete	0	1	1	6	0	0	1	9
Cardiopatia	0	1	3	3	0	0	2	9
Fibrillazione atriale	0	0	0	1	1	0	0	2
Asma	0	0	1	1	0	0	1	3
BPCO	0	1	1	1	0	0	0	3
Insufficienza respiratoria	0	0	0	0	0	1	0	1
Malattie psichiatriche	0	1	0	0	0	0	0	1
Sindrome ansioso depressiva	1	4	4	3	0	1	0	13
Insufficienza renale	0	0	0	2	0	0	0	2
Epatopatia	0	0	0	1	0	2	0	3
Neoplasia	0	2	2	5	0	1	2	12
Diverticolite	0	0	1	0	1	0	0	2

Dall'analisi delle frequenze appare che la più frequente comorbidità è l'ipertensione (31% delle comorbidità), in particolare nei pazienti con LOMG e con VLOMG). Altre malattie sono la sindrome ansioso depressiva (14,4%) e le neoplasie (13,3%).

Le neoplasie sono più frequenti nelle forme VLORG con 5 casi su 12 totali (41,7%) mentre la sindrome ansiosa depressiva presenta una frequenza più o meno uguale tra pazienti con EORG, LORG e VLORG. Il diabete e la cardiopatia rappresentano entrambi il 10% delle comorbidità e sono più comuni nei pazienti con LORG e VLORG: il 77,7 % degli individui con diabete e il 66,6% degli individui con cardiopatia appartengono a queste categorie. In generale il 61% delle comorbidità appartiene a questi due sottotipi.

È stato quindi applicato il test del χ^2 per valutare se erano presenti differenze significative nella distribuzione delle comorbidità tra le varie sottoclassi di miastenia gravis.

Si è notata la presenza di una significatività nell'analisi dell'ipertensione dove il χ^2 ha mostrato un valore della $p=0,002$. Andando a svolgere le analisi post hoc si evidenzia una $p=0,00065$ che conferma una significatività statistica con maggiore frequenza dell'ipertensione nella classe VLORG.

Invece per il diabete con il χ^2 si è ottenuta una p pari a 0,048 e con le analisi successive è stata confermata un'associazione tra la patologia e la forma VLORG ($p=0,00052871$).

4.6.TERAPIA FARMACOLOGICA

La terapia farmacologica della miastenia gravis prevede l'utilizzo di corticosteroidi, immunomodulatori, immunoglobuline e plasmaferesi. Per l'analisi statistica si è innanzitutto ricostruita la terapia dei pazienti nel corso della malattia.

Dei 73 pazienti indagati:

- 72 (98,6%) hanno assunto prednisone nel corso della malattia;
- 27 (37,0%) hanno assunto azatioprina nel corso della malattia;
- 9 (12,3%) hanno assunto micofenolato nel corso della malattia;
- 3 (4,1%) hanno assunto rituximab nel corso della malattia;
- 2 (2,7%) hanno assunto metotrexate nel corso della malattia;
- 2 (2,7%) hanno assunto ciclosporina nel corso della malattia;
- nessuno aveva assunto ciclofosfamide nel corso della malattia;
- 21 (28,8%) hanno utilizzato le immunoglobuline in acuto per una riasacerbazione della malattia;
- 11 (15,1%) hanno utilizzata una terapia con immunoglobuline in cronico nel

corso della malattia;

- 17 (23,3%) hanno utilizzato la plasmateresi per il controllo della sintomatologia nel corso della malattia.

Tabella XVIII: Terapia nel corso della malattia nei vari sottotipi di MG

	SOTTOTIPO MG							
	Oculare Conteggio	EOMG Conteggio	LOMG Conteggio	VLOMG Conteggio	Sieronegativa Conteggio	Anti MuSK Conteggio	Timoma Conteggio	Totale Conteggio
Prednisone	3	21	13	16	4	6	9	72
Azatioprina	0	10	5	3	1	5	3	27
Micofenolato	0	3	3	1	0	1	1	9
Rituximab	0	1	0	0	0	1	1	3
Metotrexate	0	1	0	0	0	1	0	2
Ciclosporina	0	1	0	0	0	1	0	2
IVIg in acuto	0	0	5	9	1	3	3	21
IVIg in cronico	0	4	1	1	0	3	2	11
Plasmateresi	0	6	0	3	0	4	4	17

Si nota come la maggior parte degli immunosoppressori e altre terapie di seconda linea sono utilizzate nei pazienti con EOMG o con miastenia gravis anti MuSK o associata a timoma.

Andando a eseguire il test del χ^2 si ottiene una significatività statistica con $p=0,006$ nel caso delle immunoglobuline somministrate in acuto e con $p=0,020$ nel caso della plasmateresi. Dalle analisi successive si ottiene una significatività statistica per quanto riguarda la relazione tra le IVIg e la EOMG ($p=0,00036$): la frequenza dei pazienti con EOMG che fanno terapia con le immunoglobuline in acuto è minore di quella prevista. Per quanto riguarda la plasmateresi invece con le successive analisi non viene rilevata una significatività statistica in alcuna classe. Tuttavia, osservando le frequenze si nota che la PLEX è più usata nella classe EOMG e nella miastenia anti MuSK.

È stata indagata anche l'eventuale sospensione dei farmaci e le motivazioni che hanno portato all'interruzione.

Tabella XIX: Frequenze della sospensione dei farmaci della terapia

		Farmaco sospeso	
		Frequenza	Percentuale
Valido	Azatioprina	11	15,1
	Micofenolato	1	1,4
	Metotrexate	0	0
	Azatioprina e micofenolato	4	5,5
	Azatioprina e metotrexato	0	0
	Micofenolato e metotrexato	1	1,4
	Totale	73	100,0

Il farmaco che è stato sospeso più spesso è l'azatioprina, generalmente per problemi di intolleranza al farmaco da tossicità epatica (ipertransaminasemia).

Tabella XX: Motivazioni della sospensione della terapia

Motivo della sospensione		Farmaco sospeso	
		Azatioprina (AZA) Conteggio	Micofenolato (MCF) Conteggio
	inefficacia	2	1
	intolleranza	5	0
	leucopenia	1	0
	basalioma manunario	1	0
	febbre (autosospesa)	1	0
	HZV	1	0

L'azatioprina inoltre è stata sospesa per inefficacia in 2 casi e in 1 per leucopenia.

Considerando i pazienti che hanno sospeso più

farmaci ci sono 4 pazienti che hanno provato azatioprina e micofenolato per poi sospendere entrambi: 2 pazienti hanno sospeso i farmaci per inefficacia, 1 per intolleranza a entrambi e 1 perché AZA provocava episodi di vomito mentre il MCF era inefficace. Inoltre, 1 paziente ha sospeso prima il micofenolato per inefficacia e poi il metotrexate per intolleranza.

4.6.1. TERAPIA CORRENTE

Sono state raccolte anche informazioni sulla terapia corrente.

Dei 73 pazienti considerati 64 (87,7%) stavano assumendo prednisone mentre 9 (12,5%) non assumevano un corticosteroide. Tre dei pazienti che non stavano assumendo il prednisone stavano però continuando la terapia con un altro immunosoppressore e tra questi uno stava anche utilizzando le immunoglobuline in cronico. Un altro paziente senza prednisone invece stava proseguendo la terapia con plasmateresi ripetute. Infine, i 5 pazienti restanti erano in remissione non farmacologica per cui non stavano assumendo nessun farmaco.

Altri immunosoppressori erano assunti da 21 pazienti (28,8%). Tra questi 18 stavano anche assumendo corticosteroidi e 4 immunoglobuline.

Solo 4 pazienti (5,5%) all'ultimo follow up stavano seguendo una terapia con immunoglobuline in cronico e 1 solo (1,4%) plasmateresi in cronico.

In totale 3 pazienti stavano assumendo prednisone, immunosoppressore e immunoglobuline contemporaneamente.

Tabella XXI: Terapia corrente nei vari sottotipi di MG

		SOTTOTIPO MG							Totale Conteggio
		Oculare Conteggio	EOMG Conteggio	LOMG Conteggio	VLOMG Conteggio	Sieronegativa Conteggio	Anti MuSK Conteggio	Tinoma Conteggio	
Prednisone	Non assunto	0	4	0	2	1	1	1	9
	Assunto	3	18	13	14	3	5	8	64
Immunosoppressore	Non assunto	3	15	8	13	4	3	6	52
	Assunto	0	7	5	3	0	3	3	21
Plasmaferesi e IVI	Non assunto	3	20	13	15	4	5	8	68
	IVI	0	2	0	1	0	0	1	4
	Plasmaferesi	0	0	0	0	0	1	0	1

Andando a suddividere i farmaci nelle varie sottoclassi di MG non sono state rilevate delle differenze nella gestione terapeutica dei diversi tipi di malattia.

Per quanto riguarda la durata della terapia con steroide 33 pazienti (45,2%) la assumevano da meno di 5 anni, 24 pazienti (32,9%) la assumevano da 6 a 10 anni e 16 pazienti (21,9%) da più di 10 anni.

Invece tra i pazienti in terapia con azatioprina (AZA) 18 hanno assunto la terapia per meno di 5 anni e 8 hanno assunto il farmaco per più di 10 anni. Di un paziente non erano disponibili i dati a riguardo.

Tabella XXII: Durata della terapia con lo steroide nei pazienti con MG

DURATA TERAPIA CON STEROIDE

	Frequenza	Percentuale
Meno di 5 anni	32	44,4
6-10 anni	24	33,3
Più di 10 anni	16	22,3
Totale	72	100,0

4.6.2. MG-PIS e MG-STI

Sono state utilizzate due scale che consentono di classificare la terapia all'ultimo follow up.

MGFA-PIS è una scala che valuta la condizione del paziente in correlazione al tipo di terapia che sta assumendo. Si riporta la scala per facilitare la lettura dell'analisi statistica.

MGFA Post-intervention Status (MGFA-PIS)	
Complete Stable Remission (CSR)	The patient has had no symptoms or signs of MG for at least 1 year and has received no therapy for MG during that time. There is no weakness of any muscle on careful examination by someone skilled in the evaluation of neuromuscular disease. Isolated weakness of eyelid closure is accepted.
Pharmacologic Remission (PR)	The same criteria as for CSR except that the patient continues to take some form of therapy for MG. Patients taking cholinesterase inhibitors are excluded from this category because their use suggests the presence of weakness.
Minimal Manifestations (MM)	The patient has no symptoms of functional limitations from MG but has some weakness on examination of some muscles. This class recognizes that some patients who otherwise meet the definition of CSR or PR do have weakness that is only detectable by careful examination.
MM-0	The patient has received no MG treatment for at least 1 year.
MM-1	The patient continues to receive some form of immunosuppression but no cholinesterase inhibitors or other symptomatic therapy.
MM-2	The patient has received only low-dose cholinesterase inhibitors (<120 mg pyridostigmine/day) for at least 1 year.
MM-3	The patient has received cholinesterase inhibitors or other symptomatic therapy and some form of immunosuppression during the past year.
Change in Status Improved (I)	A substantial decrease in pretreatment clinical manifestations or a sustained substantial reduction in MG medications as defined in the protocol. In prospective studies, this should be defined as a specific decrease in QMG score.
Unchanged (U)	No substantial change in pretreatment clinical manifestations or reduction in MG medications as defined in the protocol. In prospective studies, this should be defined in terms of a maximum change in QMG score.
Worse (W)	A substantial increase in pretreatment clinical manifestations or a substantial increase in MG medications as defined in the protocol. In prospective studies, this should be defined as a specific increase in QMG score.
Exacerbation (E)	Patients who have fulfilled criteria of CSR, PR, or MM but subsequently developed clinical findings greater than permitted by these criteria.
Died of MG (D of MG)	Patients who died of MG, of complications of MG therapy, or within 30 days after thymectomy. List the cause (see Morbidity and Mortality table).

Figura 21: scala MGFA-PIS

Si ricorda che questa scala distingue tra remissione, farmacologica (PR) o non farmacologica (CSR), e manifestazioni minime (MM), divise in tre classi in base al tipo di terapia associata. Inoltre per i pazienti che presentano ancora la sintomatologia si valuta l'andamento delle manifestazioni cliniche o eventuali modifiche alla terapia (improved, unchanged, worse, exacerbation, died) rispetto alla precedente visita.

Dei 73 pazienti considerati 3 erano in remissione non farmacologica da almeno un anno mentre 29 erano in remissione farmacologica senza alcun tipo di manifestazione.

Tabella XXIII: Frequenze delle varie classi della MGFA-PIS

MGFA-PIS		
	Frequenza	Percentuale
CSR	3	4,1
PR	29	39,7
MM1	7	9,6
MM2	3	4,1
MM3	15	20,5
I	6	8,2
U	7	9,6
E	1	1,4
W	2	2,7
Totale	73	100,0

Tra i pazienti con manifestazioni minime 7 (9,6%) appartenevano alla classe MM1 e assumevano solo terapia immunosoppressiva, 3 (4,1%) appartenevano alla classe MM2 e assumevano solo anticolinesterasici e 15 (20,5%) appartenevano alla classe MM3 e assumevano sia terapia

immunosoppressiva che anticolinesterasici.

Nei pazienti che manifestavano ancora sintomi 6 (8,2%) erano migliorati dall'ultimo follow up, 7 (9,6%) erano rimasti invariati e 2 (2,7%) erano peggiorati. Infine un paziente aveva manifestato una riasacerbazione della malattia dopo un lungo periodo di remissione farmacologica.

Tabella XXIV: Classi di MGFA-PIS nei differenti sottotipi di MG

		SOTTOTIPO MG							Totale Conteggio
		Oculare Conteggio	EOMG Conteggio	LOMG Conteggio	VLOMG Conteggio	Sieronegativa Conteggio	Anti MuSK Conteggio	Tinoma Conteggio	
MGFAPIS	CSR	0	2	0	0	1	0	0	3
	PR	2	10	4	5	2	2	4	29
	MM1	0	2	3	0	0	1	1	7
	MM2	0	1	1	1	0	0	0	3
	MM3	0	3	2	6	0	1	3	15
	I	0	2	3	1	0	0	0	6
	U	1	2	0	1	1	1	1	7
	E	0	0	0	0	0	1	0	1
	W	0	0	0	2	0	0	0	2

Applicando il test del χ^2 per verificare la relazione tra il sottotipo di MG e la classificazione MGFA-PIS all'ultimo follow up si ottiene una $p=0,439$ per cui si conferma che non c'è una differenza nella gestione terapeutica tra le varie classi.

Per quanto riguarda la scala MG-STI, questa suddivide i pazienti in sei categorie in base al tipo di terapia che stanno effettuando. Il livello 0 comprende pazienti in remissione senza immunosoppressori mentre i livelli I,II e III comprendono pazienti in PR o con MM che stanno assumendo prednisone o altri immunosoppressori orali. I pazienti sintomatici possono essere classificati nel livello IV, che comprende i pazienti in sola terapia orale, o nel V nel caso richiedano anche terapia con IVIg o PLEX. Infine nel livello VI sono presenti i pazienti che hanno richiesto ospedalizzazione negli ultimi tre mesi.

Tabella XXV: Frequenze delle varie categorie di MG-STI

		MG-STI			
		Frequenza	Percentuale	Percentuale valida	Percentuale cumulativa
Valido	0	6	8,2	8,2	8,2
	1	15	20,5	20,5	28,8
	2	25	34,2	34,2	63,0
	3	10	13,7	13,7	76,7
	4	11	15,1	15,1	91,8
	5	1	1,4	1,4	93,2
Non valutabile		5	6,8	6,8	100,0
Totale		73	100,0	100,0	

Analizzando i 73 pazienti studiati prospetticamente si nota che 6 (8,2%) appartengono alla classe 0 e quindi sono in remissione senza l'uso di immunosoppressori. Nella classe I, che comprende MM o PR in monoterapia orale a basse dosi di prednisone, sono presenti 15 pazienti (20,5%) mentre nella classe II, che prevede monoterapia con prednisone o duplice terapia orale a dosaggi bassi, ci sono 25 pazienti (34,2%). Nella classe III composta da pazienti in duplice terapia orale con uno o più farmaci ad alte dosi ci sono 13 pazienti (13,7%). Tra i pazienti sintomatici 11 sono nella classe 4 in terapia solo orale e solo 1 fa parte della classe V e ha richiesto IVIg o PLEX negli ultimi tre mesi. Nessun paziente rientra nella classe 6.

La maggior parte dei pazienti, quindi, era in ottime condizioni cliniche pur assumendo solo monoterapia o duplice terapia orale: 50 pazienti (68,5%) erano in PR o MM con solo immunosoppressore orale e tra questi solo 1/5 richiede alte dosi del trattamento.

In aggiunta cinque pazienti non sono stati classificati perché non era possibile identificarne la categoria di appartenenza: 1 paziente stava assumendo ciclosporina (non compresa nella classificazione), 1 paziente era in terapia con rituximab (non compreso nella classificazione) e 3 pazienti stavano facendo plasmateresi in cronico ma erano completamente asintomatici.

Anche in questo caso applicando il test del χ^2 non è stata rilevata alcuna differenza nella classificazione MG-STI all'ultimo follow up tra i vari sottotipi di MG ($p=0,381$).

4.6.3. RIESACERBAZIONE DELLA MALATTIA E TERAPIA

Andando a considerare i 73 pazienti che sono stati indagati in maniera prospettica si è rilevato che 14 pazienti (19,2%) nel corso della malattia hanno avuto una riesacerbazione dei sintomi che ha portato a un ricovero e 3 pazienti (4,1%) hanno avuto una crisi miastenica vera e propria con necessità di ventilazione meccanica. I restanti 56 pazienti (76,7%) invece non sono mai stati ricoverati dopo l'inizio della terapia.

Tabella XXVI: Ospedalizzazioni e crisi miasteniche nei pazienti con MG

		Crisi miasteniche e ricoveri			
		Frequenza	Percentuale	Percentuale valida	Percentuale cumulativa
Valido	Pazienti non ricoverati	56	76,7	76,7	76,7
	Pazienti ricoverati per crisi miastenica	3	4,1	4,1	80,8
	Pazienti ricoverati per riesacerbazione	14	19,2	19,2	100,0
	Totale	73	100,0	100,0	

I tre pazienti che hanno avuto una crisi miastenica che ha portato a ventilazione meccanica appartenevano rispettivamente alle classi LOMG, VLORG e anti MuSK. Per quanto riguarda i ricoveri invece 2 pazienti appartenevano alla classe EOMG, 3 pazienti alla classe LOMG, 5 pazienti alla classe VLORG, 2 alla forma anti MuSK e 2 alla Miastenia associata a timoma.

Non sono state rilevate differenze nel rischio di ospedalizzazione o crisi miastenica tra le diverse classi di MG.

È stata analizzata anche la terapia utilizzata in ospedale per il trattamento di queste riacutizzazioni: in 12 casi (4 pazienti LOMG (33,3%), 5 pazienti VLORG (41,6%), 2 pazienti con anti Musk MG (16,7%) e 1 paziente con timoma (8,3%)) sono state usate le IVIg durante il ricovero mentre in 8 casi è stata utilizzata la plasmaferesi (2 EOMG (25,0%), 2 VLORG (25,0%), 2 anti Musk (25,0%) e 2 MG associate a timoma(25,0%)).

In quattro casi sono stati utilizzate entrambe le terapie: in tre casi si trattava di ricovero mentre in un caso si trattava di una crisi miastenica.

Tabella XXVII: Ospedalizzazione, crisi miasteniche e terapia nei vari sottotipi di MG

		SOTTOTIPO MG							Totale
		Oculare Conteggio	EOMG Conteggio	LOMG Conteggio	VLORG Conteggio	Sieronegativa Conteggio	Anti MuSK Conteggio	Timoma Conteggio	Conteggio
Ospedalizzazioni	Crisi miasteniche	0	0	1	1	0	1	0	3
	Riesacerbazioni	0	2	3	5	0	2	2	14
IVI in acuto		0	0	4	5	0	2	1	12
Plasmaferesi		0	2	0	2	0	2	2	8

Non sono state riscontrate differenze significative nella terapia scelta tra le varie classi di MG. Tuttavia, osservando le frequenze si nota che nelle forme che esordiscono dopo i 50 anni sono maggiormente usate le immunoglobuline mentre le forme giovanili vengono trattate generalmente con plasmaferesi.

4.7.SCORE PER VALUTARE LA SEVERITA'

4.7.1 COMPOSITE

Il MGC (Myasthenia Gravis Composite) è una scala che valuta la severità della MG usando degli items che consentono di identificare i distretti colpiti: 2 valutano la clinica oculare (diplopia e ptosi), 4 valutano l'interessamento muscolare generale durante la visita (mimica facciale, muscolatura del collo, deltoidi e flessori dell'anca) e 4 vengono raccolti anamnesticamente (deglutizione, masticazione, respirazione e parola).

In questo studio sono stati analizzati i questionari di 73 pazienti ed è emerso che il punteggio medio complessivo era di $2,34 \pm 3,1$ (range 0-15 punti su 50).

Per i vari items del composite e per il totale è stata calcolata la media del punteggio ottenuto nelle varie classi della MG.

Tabella XXVIII Media e deviazione standard dei punteggi della scala MG composite per i vari sottotipi di MG

		MG COMPOSITE										
SOTTOTIPO MG		Ptosi	Diplopia	Chiusura oculare	Fonazione	Masticazione	Deglutizione	Respirazione	Collo	Deltoide	Anca	Totale
Oculare	Media	,00	,00	,00	,00	,00	,00	,00	,00	,00	,00	,00
	DS	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,000
EOMG	Media	,18	1,14	,00	,18	,00	,00	,18	,00	,14	,00	1,82
	DS	,395	1,699	,000	,853	,000	,000	,588	,000	,351	,000	2,260
LOMG	Media	,08	1,38	,00	,77	,62	,77	,62	,08	,00	,00	4,31
	DS	,277	1,660	,000	1,013	1,261	1,013	1,261	,277	,000	,000	4,906
VLOMG	Media	,19	,94	,06	,50	,13	,13	,25	,00	,06	,19	2,44
	DS	,750	1,611	,250	,894	,500	,500	,683	,000	,250	,403	2,707
Sieronegativa	Media	1,00	1,00	,00	,00	,50	,00	,50	,00	,00	,00	3,00
	DS	2,000	2,000	,000	,000	1,000	,000	1,000	,000	,000	,000	2,000
Anti Musk	Media	,00	1,00	,00	,00	,33	,00	,33	,00	,00	,00	1,67
	DS	,000	1,673	,000	,000	,816	,000	,816	,000	,000	,000	3,204
Timoma	Media	,67	,00	,11	,00	,00	,22	,00	,11	,22	,22	1,56
	DS	1,323	,000	,333	,000	,000	,667	,000	,333	,441	,441	1,944
Totale	Media	,25	,94	,03	,31	,19	,19	,28	,03	,08	,07	2,34
	DS	,783	1,555	,165	,799	,685	,597	,773	,165	,278	,256	3,079

Per verificare differenze statisticamente significative si è poi applicato il test non parametrico di Kruskal-Wallis sia al totale del punteggio del composite sia ai singoli elementi del test; per quanto riguarda il punteggio totale non sono emerse differenze statisticamente significative tra i sottogruppi della MG ($p=0,30$). Anche nei singoli elementi non sono emerse differenze significative con l'eccezione del sesto items "deglutizione" ($p=0,009$).

Tabella XXIX: confronti pairwise del composite 6 "deglutizione"

Confronti pairwise di SOTTOTIPO MG

Sample 1-Sample 2	Statistica del test	Errore std.	Statistica test standard	Sig.	Mod. Sign. ^a
Oculare-EOMG	,000	7,932	,000	1,000	1,000
Oculare-Sieronegativa	,000	9,301	,000	1,000	1,000
Oculare-anti MuSK	,000	8,769	,000	1,000	1,000
Oculare-VLOMG	-2,250	8,055	-,279	,780	1,000
Oculare -Timoma	-4,000	8,396	-,476	,634	1,000
Oculare-LOMG	-13,846	8,158	-1,697	,090	1,000
EOMG-Sieronegativa	,000	5,838	,000	1,000	1,000
EOMG-Anti MuSK	,000	4,947	,000	1,000	1,000
EOMG-VLOMG	-2,250	3,529	-,638	,524	1,000
EOMG-Timoma	-4,000	4,250	-,941	,347	1,000
EOMG-LOMG	-13,846	3,757	-3,685	<,001	,005
Sieronegativa-LOMG	13,846	6,141	2,255	,024	,507
Anti MuSK-LOMG	13,846	5,301	2,612	,009	,189
Sieronegativa-VLOMG	2,250	6,004	,375	,708	1,000
Anti MuSK-VLOMG	2,250	5,141	,438	,662	1,000
Sieronegativa-Anti MuSK	,000	6,933	,000	1,000	1,000
Sieronegativa-Timoma	-4,000	6,454	-,620	,535	1,000
Anti MuSK-Timoma	-4,000	5,661	-,707	,480	1,000
VLOMG-Timoma	-1,750	4,475	-,391	,696	1,000
VLOMG-LOMG	11,596	4,010	2,892	,004	,080
Timoma-LOMG	9,846	4,657	2,114	,035	,725

Ciascuna riga esegue il test per l'ipotesi nulla che le distribuzioni Campione 1 e Campione 2 siano identiche. Vengono visualizzate le significatività asintotiche (test a 2 vie). Il livello di significatività è ,050.

a. I valori di significatività sono stati adattati in base alla correzione di Bonferroni per più test.

Dal confronto tra i sottogruppi emerge una differenza significativa tra la forma EOMG e LOMG ($p=0,005$). Questo conferma che c'è una significatività nella differenza del punteggio assegnato al distretto bulbare tra le classi, con un maggiore punteggio medio nel caso della LOMG ($0,8\pm 1,0$ punti) rispetto alla EOMG ($0,0\pm 0,0$).

4.7.2. INCB-MG

La scala INCB-MG è stata creata in modo da pesare in modo diverso i diversi distretto interessati dalla patologia: le unità sono utilizzate nella descrizione del distretto oculare, le decine la forza muscolare, le migliaia rappresentato l'interessamento bulbare e le centinaia di migliaia quello respiratorio. I risultati del campione sono stati quindi semplificati rispetto al valore base del distretto e l'analisi è stata effettuata per i singoli items nelle differenti forme di malattia.

Tabella XXX: Media e DS per il totale e i singoli elementi di INCB. Gli items da 1.1 a 1.5 descrivono la faticabilità generale mentre quelli da 2.1 a 2.4 la faticabilità bulbare.

SOTTOTIPO MG		Funzione oculare	1.1	1.2	1.3	1.4	1.5	2.1	2.2	2.3	2.4	Respirazione
Oculare	Media	,50	,00	,00	,00	,00	,00	,00	,00	,00	,00	,00
	DS	,707	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,000
EOMG	Media	,50	,14	,00	,00	,09	,10	,00	,09	,14	,00	,18
	DS	,740	,351	,000	,000	,294	,301	,000	,294	,468	,000	,588
LOMG	Media	,77	,08	,08	,08	,00	,30	,00	,08	,46	,08	,54
	DS	,725	,277	,277	,277	,000	,483	,000	,277	,660	,277	1,050
VLOMG	Media	,37	,13	,00	,00	,06	,29	,00	,06	,06	,00	,13
	DS	,500	,500	,000	,000	,250	,469	,000	,250	,250	,000	,500
Sieronegativa	Media	1,00	,00	,00	,00	,00	,00	,00	,00	,00	,00	,00
	DS	1,155	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,000
Anti MuSK	Media	,33	,33	,00	,00	,00	,00	,00	,00	,00	,00	,33
	DS	,516	,516	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,816
Timoma	Media	,11	,33	,22	,11	,22	,33	,00	,11	,00	,00	,00
	DS	,333	,500	,441	,333	,441	,500	,000	,333	,000	,000	,000
Totale	Media	,49	,15	,04	,03	,07	,18	,00	,07	,14	,01	,21
	DS	,671	,399	,201	,165	,256	,389	,000	,256	,421	,118	,649

Il punteggio totale medio del test è stato di $1,36 \pm 1,87$ (range da 0 a 10).

Tabella XXXI: Media e deviazione standard del totale della scala INCB nelle varie classi di MG

SOTTOTIPO MG	INCB totale	
Oculare	Media	,33
	Deviazione std.	,577
EOMG	Media	1,23
	Deviazione std.	1,824
LOMG	Media	2,38
	Deviazione std.	2,815
VLOMG	Media	1,06
	Deviazione std.	1,237
Sieronegativa	Media	1,00
	Deviazione std.	1,155
Anti MuSK	Media	1,00
	Deviazione std.	1,549
Timoma	Media	1,44
	Deviazione std.	1,810

Andando ad eseguire il test di Kruskal-Wallis non emergono differenze significative tra le varie sottoclassi di MG per quanto riguarda i punteggi totali ($p=0,623$) o i punteggi dei singoli items. Il punteggio del test non sembra avere quindi alcuna correlazione con la classe della patologia.

4.7.3. MGII

Lo score MGII si compone di 6 quesiti valutati dal medico durante la visita e 22 quesiti a cui il paziente risponde valutando il proprio stato di salute nelle ultime 2 settimane. Dallo studio è risultato che la media del punteggio totale del questionario MGII è di $11,3 \pm 12,3$ punti (range 0-50 su 85).

Tabella XXXII: Media e deviazione standard dei punteggi dei singoli items e del totale del MGII nei vari sottotipi di MG

	SOTTOTIPO MG															
	Oculare		EOMG		LOMG		VLOMG		Sieronegativa		Anti MuSK		Timoma		Totale	
	Media	DS	Media	DS	Media	DS	Media	DS	Media	DS	Media	DS	Media	DS	Media	DS
E1	,50	,707	,77	1,193	1,08	1,115	,56	,892	,75	1,500	,33	,516	,00	,000	,64	1,011
E2	,00	,000	,18	,395	,15	,376	,13	,500	,00	,000	,00	,000	,44	,882	,17	,475
E3	,00	,000	,09	,294	,15	,376	,00	,000	,00	,000	,33	,516	,33	,500	,13	,333
E4	,00	,000	,09	,426	,31	,630	,07	,258	,00	,000	,00	,000	,56	,882	,17	,510
E5	,00	,000	,68	,945	,67	,778	,93	,730	,50	,577	,33	,516	1,11	1,167	,72	,856
E6	,00	,000	,27	,550	,25	,622	,43	,646	,25	,500	,33	,516	,89	,928	,38	,644
1	2,33	1,155	,64	1,217	,85	1,144	,37	1,025	1,25	1,500	,33	,516	,00	,000	,62	1,113
2	2,33	1,155	,55	1,101	,69	1,109	,19	,750	1,25	1,500	,50	,837	,00	,000	,53	1,042
3	3,00	,000	,64	1,217	,77	1,013	,13	,342	1,25	1,500	,83	1,329	,00	,000	,62	1,101
4	2,00	1,732	,36	,581	1,00	1,155	,13	,500	,25	,500	,67	1,033	,33	,707	,51	,884
5	1,33	1,155	,36	,658	,62	,870	,19	,544	,50	1,000	,50	,837	,56	1,130	,45	,800
6	1,33	1,528	,41	,796	,85	1,144	,13	,342	,25	,500	,67	1,211	,22	,441	,45	,851
7	,00	,000	,23	,528	,31	,480	,19	,403	,25	,500	,17	,408	,11	,333	,21	,440
8	,00	,000	,18	,395	,38	,650	,13	,352	,25	,500	,17	,408	,00	,000	,18	,422
9	,00	,000	,27	,631	,62	,870	,19	,403	,50	1,000	,33	,516	,00	,000	,29	,612
10	,00	,000	,36	,790	,69	1,109	,13	,342	,25	,500	,50	,837	,00	,000	,32	,724
11	,00	,000	,27	,550	,69	1,032	,06	,250	,50	1,000	,50	,837	,00	,000	,29	,656
12	,00	,000	,23	,429	,38	,506	,25	,577	,25	,500	,33	,816	,00	,000	,23	,486
13	,00	,000	,32	,646	,69	,947	,13	,500	,00	,000	,50	1,225	,00	,000	,29	,697
14	,00	,000	,32	,646	,62	,961	,25	,577	,00	,000	,67	1,033	,11	,333	,33	,688
15	,00	,000	,23	,429	,38	,506	,31	,704	,00	,000	,50	1,225	,00	,000	,25	,572
16	,00	,000	,36	,581	,46	,877	,19	,544	,25	,500	,50	1,225	,11	,333	,30	,660
17	,00	,000	,77	,973	,85	,899	1,06	1,063	1,25	1,258	,50	,548	,67	1,118	,82	,969
18	,00	,000	,41	,590	,77	,725	,63	,719	1,00	1,155	,33	,516	,56	,882	,56	,710
19	,00	,000	,55	,800	,92	,862	,56	,727	1,25	1,500	,33	,516	,33	,500	,60	,799
20	,00	,000	,36	,581	,31	,630	,69	,793	,50	,577	,50	,548	,33	,707	,43	,646
21	,00	,000	,36	,727	,69	,855	,94	,998	1,00	,816	,17	,408	,44	1,014	,57	,853
22	,00	,000	,18	,501	,54	,877	,13	,500	1,00	1,414	1,00	1,549	,78	1,302	,42	,900
Totale	12,67	6,807	10,45	12,312	16,62	17,289	8,88	7,553	14,50	14,271	11,83	16,412	7,89	9,144	11,32	12,347

Confrontando le medie dei totali tra i vari sottogruppi di MG applicando il test di Kruskal-Wallis ($p=0,80$) si nota che non c'è una differenza significativa tra le varie classi. Tuttavia quando si applica il test di Kruskal-Wallis ai singoli quesiti si rileva che per gli items numero 1,2 e 3 della parte compilata dal paziente (che indagano la diplopia) c'è una differenza significativa nei sottogruppi. In particolare nel primo quesito “diplopia nel corso della giornata” sembra esserci una variabilità significativa tra la forma oculare e la forma associata a timoma ($p=0,017$) e tra la forma oculare e la forma VLOMG ($p=0,046$). In entrambi i casi la diplopia è molto più frequente nelle forme oculari rispetto alle altre due.

Anche considerando il secondo quesito “diplopia dopo l'attività” si rileva una differenza significativa tra la forma oculare e la forma con timoma ($p=0,009$) e tra la forma oculare e la VLOMG ($p=0,011$). Anche in questi casi la forma oculare presenta punteggi maggiori.

Infine questa differenza tra forma oculare e forme associate a timoma ($p=0,004$) e VLOMG ($p=0,006$) si mantiene anche considerando il terzo quesito “severità della diplopia”. In questo caso però c'è anche una differenza significativa della severità della diplopia tra la Miastenia oculare e la EOMG ($p=0,032$). In tutti e tre i casi il

punteggio mediano della forma oculare è molto superiore al punteggio delle altre.

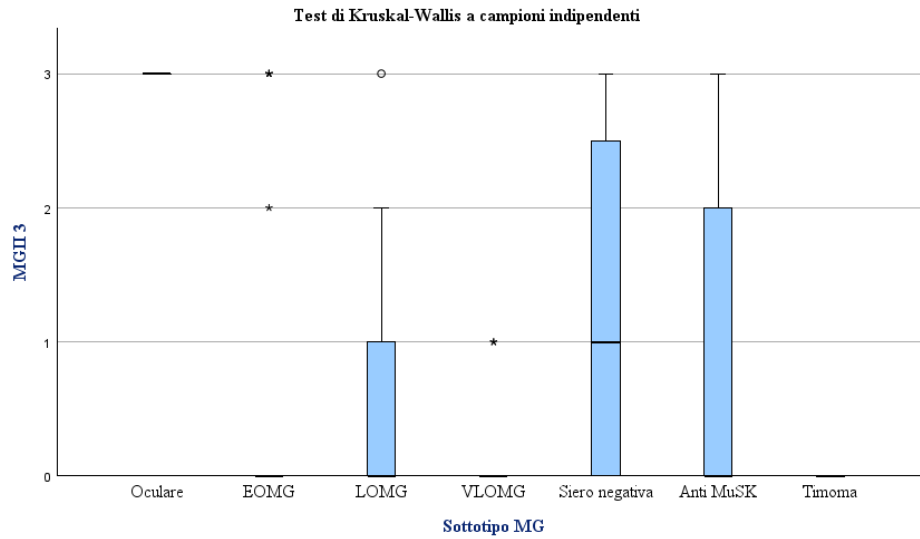


Figura 22: Box plot dei punteggi medi dell'item MGII nelle varie sottoclassi di MG.

4.7.4. MG-DIS

Sono stati analizzati i questionari MG-DIS di 73 pazienti. Il punteggio medio complessivo totale del questionario era di $29,3 \pm 8,5$ (range 20-55 punti su 100). Il punteggio medio degli items che valutano il coinvolgimento generale è $8,8 \pm 2,8$ (range 7-21 su 35), quello degli items che valutano il coinvolgimento bulbare è $6,3 \pm 2,3$ (range 5-16 su 25), quello degli items che valutano lo stato psicologico e la fatica è $9,4 \pm 3,4$ (range 5-23 su 25) mentre quello che valuta la vista è $4,9 \pm 2,9$ (range 3-14 su 15).

Comparando i punteggi totali dei questionari nei vari sottogruppi della MG utilizzando il test non parametrico di Kruskal-Wallis non è emersa una differenza statisticamente significativa; si è confermata l'assenza di differenze del totale del punteggio di MG-DIS nei diversi sottotipi di malattia ($p=0,238$).

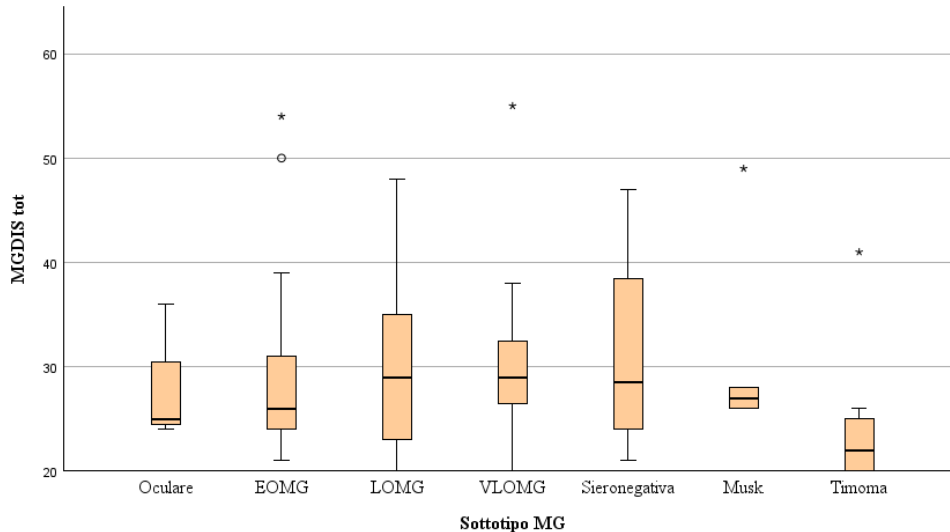


Figura 23: Box plot dei punteggi totali della scala MG-DIS nei vari sottogruppi di MG

Osservando poi la tabella dei confronti pairwise si nota che per tutti la significatività adattata con la correzione di Bonferroni rimane maggiore del valore 0.05. In questo modo si confermano i risultati precedenti e si mantiene l'ipotesi nulla che non ci sia una differenza nel punteggio tra i vari sottogruppi della malattia.

Tabella XXXIII: Confronti pairwise dei punteggi totali della scala MG-DIS nei vari sottotipi di MG

Confronti pairwise di SOTTOTIPO MG

Sample 1-Sample 2	Statistica del test	Errore std.	Statistica test standard	Sig.	Mod. Sign. ^a
Timoma-Oculare	17,056	14,120	1,208	,227	1,000
Timoma-EOMG	18,548	8,381	2,213	,027	,565
Timoma-LOMG	19,812	9,184	2,157	,031	,651
Timoma-Anti MuSK	20,139	11,163	1,804	,071	1,000
Timoma-Sieronegativa	21,889	12,728	1,720	,085	1,000
Timoma-VLOMG	23,795	8,825	2,696	,007	,147
Oculare-EOMG	-1,492	13,036	-,114	,909	1,000
Oculare-LOMG	-2,756	13,566	-,203	,839	1,000
Oculare-Anti MuSK	-3,083	14,977	-,206	,837	1,000
Oculare-Sieronegativa	-4,833	16,177	-,299	,765	1,000
Oculare-VLOMG	-6,740	13,326	-,506	,613	1,000
EOMG-LOMG	-1,264	7,409	-,171	,865	1,000
EOMG-Anti MuSK	-1,591	9,755	-,163	,870	1,000
EOMG-Sieronegativa	-3,341	11,513	-,290	,772	1,000
EOMG-VLOMG	-5,247	6,959	-,754	,451	1,000
LOMG-Anti MuSK	-,327	10,453	-,031	,975	1,000
LOMG-Sieronegativa	-2,077	12,110	-,172	,864	1,000
LOMG-VLOMG	-3,983	7,909	-,504	,615	1,000
Anti MuSK-Sieronegativa	1,750	13,672	,128	,898	1,000
Anti MuSK-VLOMG	3,656	10,139	,361	,718	1,000
Sieronegativa-VLOMG	1,906	11,840	,161	,872	1,000

Ciascuna riga esegue il test per l'ipotesi nulla che le distribuzioni Campione 1 e Campione 2 siano identiche. Vengono visualizzate le significatività asintotiche (test a 2 vie). Il livello di significatività è ,050.

a. I valori di significatività sono stati adattati in base alla correzione di Bonferroni per più test.

La stessa cosa è stata fatta anche per i subtotali dei vari distretti indagati dal test. Anche per questi non è stata rilevata una significatività del test; infatti, per il distretto generale si è ottenuta una $p=0,242$, per il distretto bulbare una $p=0,170$, per il distretto psicologico e della fatica una $p=0,318$ e per il distretto oculare una $p=0,366$. Non c'è quindi una differenza significativa dei punteggi nelle varie aree indagate dal test tra i sottotipi di MG.

4.7.5. QUALITY OF LIFE (QOL15)

Il Quality of Life 15 è uno score composto da 15 items che consente di valutare il grado di abilità del paziente nello svolgere alcune attività quotidiane e la sua condizione psicologica in relazione alla malattia. Per ciascun quesito la risposta può essere un punteggio da 0 a 4 (0=No per nulla, 1= Un po', 2= Abbastanza, 3= Molto, 4 = Del tutto).

Per l'analisi si considerano i vari elementi come variabili ordinali e si calcola la media e la deviazione standard di ciascun item nelle varie sottoclassi di MG.

Tabella XXXIV: Media e deviazione standard dei singoli items e del totale della scala QOL15 per i vari sottotipi di MG

	SOTTOTIPO MG															
	Oculare		EOMG		LOMG		VLOMG		Sieronegativa		Anti MuSK		Timoma		Totale	
	Media	DS	Media	DS	Media	DS	Media	DS	Media	DS	Media	DS	Media	DS	Media	DS
QOL1	,67	1,155	,59	,854	,69	1,032	1,06	,854	,50	1,000	,33	,516	,33	,500	,66	,853
QOL2	,33	,577	,41	,854	,08	,277	,19	,403	,50	,577	,33	,516	,00	,000	,25	,572
QOL3	,00	,000	,36	,727	,38	,650	,38	,619	,25	,500	,33	,516	,00	,000	,30	,594
QOL4	,67	1,155	,77	1,152	1,08	1,188	1,69	1,250	1,25	,957	,17	,408	,78	,972	1,00	1,155
QOL5	,33	,577	,59	,854	,85	1,068	1,56	1,209	3,25	5,188	,33	,516	,56	,882	,96	1,558
QOL6	,00	,000	,27	,550	,46	,776	,56	,964	,50	1,000	,17	,408	,00	,000	,33	,688
QOL7	,00	,000	,68	1,129	,92	1,256	3,31	8,064	1,00	1,414	1,00	1,265	,67	1,118	1,32	3,961
QOL8	1,00	1,732	,45	,800	,62	1,121	,38	1,088	1,25	1,893	,33	,516	,22	,667	,49	1,002
QOL9	,00	,000	,18	,501	,38	,650	,19	,403	,25	,500	,50	,837	,00	,000	,22	,507
QOL10	1,00	1,732	,45	1,057	,08	,277	,31	1,014	,50	,577	,00	,000	,00	,000	,29	,841
QOL11	,67	1,155	,50	,740	,69	,947	,94	,772	,25	,500	,17	,408	,11	,333	,55	,765
QOL12	,00	,000	,23	,429	,54	,776	,87	,957	,50	,577	,00	,000	,33	,707	,42	,705
QOL13	,00	,000	,41	,854	,38	,870	,44	,814	,50	,577	,00	,000	,11	,333	,33	,728
QOL14	,67	1,155	,32	,646	,62	,768	,88	1,025	,25	,500	,17	,408	,11	,333	,47	,765
QOL15	,00	,000	,05	,213	,08	,277	,13	,342	,00	,000	,00	,000	,11	,333	,07	,254
QOL Totale	5,33	9,238	6,27	8,860	7,85	9,136	12,88	12,580	10,75	9,743	3,83	4,167	3,33	4,153	7,64	9,496

La media del punteggio totale del test QOL15 era di $7,6\pm 9,5$ punti (range 0-51 su 60). Per valutare differenze nella distribuzione dei punteggi del totale del QOL nelle differenti sottoclassi abbiamo eseguito anche in questo caso il test di Kruskal-Wallis.

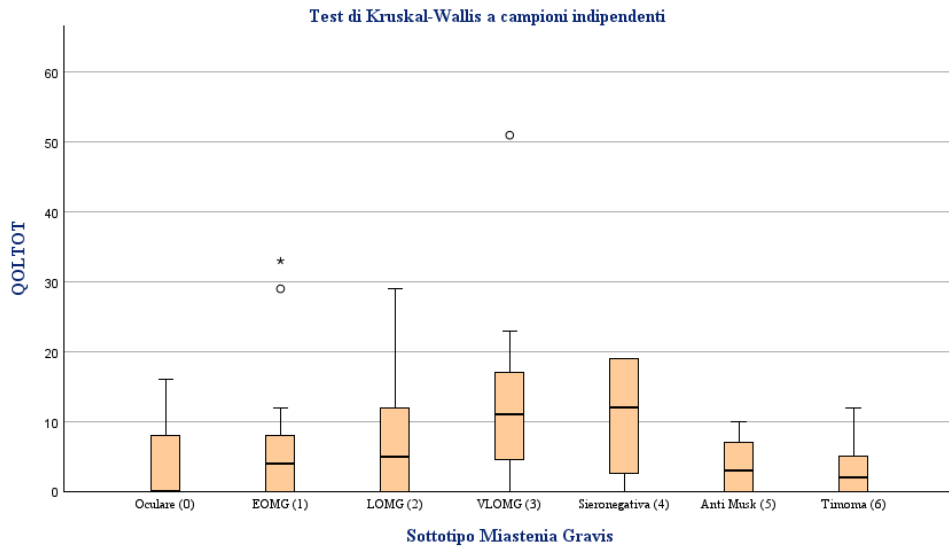


Figura 24: Box plot dei punteggi totali della scala QOL15 nei vari sottogruppi di MG

Il risultato è $p=0,211$ e quindi accetto che la distribuzione dei punteggi totali del QOL15 sia uguale in tutte le sottoclassi di miastenia gravis.

Anche analizzando l'ultima colonna della tabella con i confronti pairwise delle varie classi di MG si conferma che non è presente una significatività statistica.

Tabella XXXV: Confronti pairwise del punteggio totale della QOL15 tra i diversi sottotipi di MG

Confronti pairwise di SOTTOTIPO MG

Sample 1-Sample 2	Statistica del test	Errore std.	Statistica test standard	Sig.	Mod. Sign. ^a
Timoma-Oculare	1,056	13,884	,076	,939	1,000
Timoma- Anti MuSK	2,889	10,976	,263	,792	1,000
Timoma- EOMG	6,131	8,240	,744	,457	1,000
Timoma-LOMG	9,491	9,030	1,051	,293	1,000
Timoma-Sieronegativa	17,972	12,514	1,436	,151	1,000
Timoma-VLOMG	20,160	8,677	2,323	,020	,423
Oculare-Anti MuSK	-1,833	14,726	-,124	,901	1,000
Oculare-EOMG	-5,076	12,817	-,396	,692	1,000
Oculare-LOMG	-8,436	13,339	-,632	,527	1,000
Oculare-Sieronegativa	-16,917	15,906	-1,064	,288	1,000
Oculare-VLOMG	-19,104	13,102	-1,458	,145	1,000
Anti MuSk-EOMG	3,242	9,591	,338	,735	1,000
Anti MuSk-LOMG	6,603	10,278	,642	,521	1,000
Anti MuSk-Sieronegativa	15,083	13,443	1,122	,262	1,000
Anti MuSk-VLOMG	17,271	9,969	1,732	,083	1,000
EOMG-LOMG	-3,360	7,285	-,461	,645	1,000
EOMG-Sieronegativa	-11,841	11,320	-1,046	,296	1,000
EOMG-VLOMG	-14,028	6,842	-2,050	,040	,847
LOMG-Sieronegativa	-8,481	11,907	-,712	,476	1,000
LOMG-VLOMG	-10,668	7,776	-1,372	,170	1,000
Sieronegativa-VLOMG	2,188	11,642	,188	,851	1,000

Ciascuna riga esegue il test per l'ipotesi nulla che le distribuzioni Campione 1 e Campione 2 siano identiche. Vengono visualizzate le significatività asintotiche (test a 2 vie). Il livello di significatività è ,050.

a. I valori di significatività sono stati adattati in base alla connessione di Bonferroni per più test.

4.7.6. MG-ADL

La scala ADL comprende 8 elementi che valutano la debolezza dei vari distretti nelle normali attività della vita quotidiana. Il punteggio medio della scala ADL è di $2,1 \pm 2,6$ punti (range 0-10 su 24). Dall'analisi del punteggio complessivo della scala ADL non sono emerse differenze statisticamente significative nei diversi sottotipi di malattia. Valutando i singoli quesiti nei diversi sottogruppi dopo aver applicato la correzione di Bonferroni risultano differenze tra i pazienti con MG oculare e con LOMG nella categorie "diplopia" ($p=0,019$) e ptosi ($p=0,025$). Vi è anche un differenza significativa nell'item "diplopia" tra la forma oculare di MG e la forma associata a timoma ($p=0,016$). La classe MG oculare ha dei punteggi più alti in queste due categorie rispetto agli altri gruppi citati.

4.7.7. MG-FIS

La scala MG-FIS si compone di 21 quesiti che vanno a valutare con un punteggio totale la fatica legata alla malattia. La media della scala MG-FIS totale è di $17,5 \pm 14,6$ punti (range 0-54 su 88) e non è stata rilevata una differenza significativa quando le varie classi sono state comparate tra loro ($p=0,20$). Per quanto riguarda i singoli items nelle varie sottoclassi di MG è stata evidenziata una differenza in corrispondenza del secondo item "Ho avuto difficoltà a prestare attenzione per lunghi periodi di tempo" ($p=0,45$), del settimo item "Sono stato meno motivato a svolgere qualsiasi cosa richiedesse uno sforzo clinico" ($p=0,038$), nel tredicesimo "Ho sentito i miei muscoli stanchi" ($p=0,006$) e del diciassettesimo "Sono stato meno abile nel completare dei compiti che richiedessero uno sforzo fisico" item ($p=0,008$).

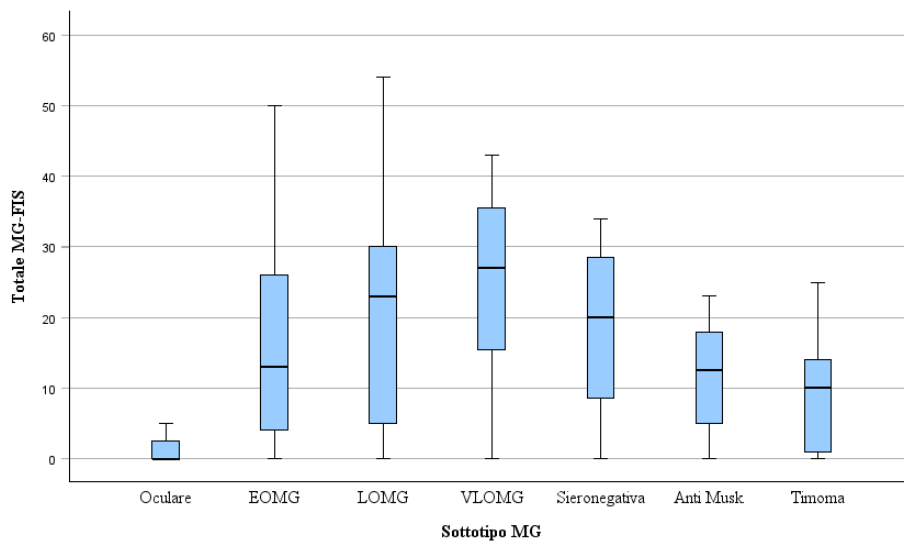


Figura 25: Box plot dei punteggi totali della scala MG-FIS nei vari sottogruppi di MG

In particolare analizzando le tabelle pairwise si evidenzia che la differenza significativa per quanto riguarda la valutazione della stanchezza (item 13) e della capacità di svolgere compiti fisici (items 17) si ha tra la forma oculare e la forma VLOMG, con un punteggio maggiore per quest'ultima. Invece per quanto riguarda gli items 2 e 7 con le tabelle di confronto pairwise ed applicando la correzione di Bonferroni non si è più rilevata alcuna significatività.

4.8. CORRELAZIONE TRA SCALE

Si è poi studiata la correlazione tra le diverse scale usate per la valutazione.

È stata riscontrata una forte correlazione tra INCB e MG-composite (coefficiente di correlazione di Spearman $Rho=0,786$ con $p<0,001$) e anche una forte correlazione tra INCB e MGII ($Rho=0,624$ con $p<0,001$). È presente anche una correlazione tra INCB e la scala che valuta la fatica MG-FIS ($Rho=0,441$, $p<0,001$), quella per la qualità di vita QOL ($Rho=0,483$; $p<0,001$) e la scala ADL ($Rho=0,563$; $p<0,001$)

È stata rilevata anche una forte correlazione tra MG-DIS e le scale QOL ($Rho=0,756$, $p<0,001$), MGII ($Rho=0,770$; $p<0,001$), MG-FIS ($Rho=0,654$; $p<0,001$), MG composite ($Rho=0,544$; $p<0,001$) e ADL ($Rho=0,779$; $p<0,001$) .

QOL ha una forte correlazione con MG-FIS ($Rho=0,833$; $p<0,001$), MGII ($Rho=0,680$; $p<0,001$), composite ($Rho=0,550$; $p<0,001$) e ADL ($Rho=0,636$; $p<0,001$) .

MGII era anche correlato con MG-FIS ($Rho=0,615$; $p<0,001$) e MG composite

(Rho=0,672; p<0,001). MGII e ADL hanno una forte correlazione (Rho=0,854; p<0,001).

ADL è correlata in maniera forte anche con MG composite (Rho=0,648; p<0,001) e MG-FIS (Rho=0,521; p<0,001). Infine è presente anche una correlazione tra MG-FIS e la scala composite (Spearman=0,551; p<0,001).

4.9. TIMO

Per i 73 pazienti analizzati in maniera prospettica è stato ricercato lo stato del timo alla TC torace: 40 (54,8%) presentavano atrofia del timo, 17 (23,3%) iperplasia timica e 8 (11,0%) timoma. Per 8 di questi pazienti non erano disponibili informazioni sulla ghiandola timica.

Confrontando le varie classi di MG utilizzando il test del χ^2 si nota una significatività statistica con p<0,001: andando poi a controllare i sottotipi si nota che nella EOMG i casi di iperplasia timica rilevati sono molto maggiori rispetto a quelli attesi (p=0,00000002515).

Andando a studiare invece la timectomia si nota che solo 23 pazienti (31,5%) dei 73 analizzati erano stati operati. In 41 pazienti (56,2%) invece non si era fatto ricorso a nessuna terapia chirurgica e per 9 pazienti (12,3%) non erano disponibili i dati relativi a un eventuale intervento. Confrontando le sottoclassi di miastenia attraverso il test del χ^2 si rileva una significatività statistica (p<0,001): in particolare i pazienti con MG associata a timoma vengono operati con frequenza molto maggiore rispetto alle altre classi. Anche nella EOMG si nota che in termini di frequenze la timectomia viene svolta più spesso di quanto previsto (p=0,0054).

Per l'analisi del timo sopra i 50 anni abbiamo analizzato 32 pazienti con miastenia gravis ad esordio tardivo con 50 controlli che hanno eseguito una TC torace per ulteriori indicazioni.

Dei 32 pazienti considerati 9 (28,1%) erano femmine e 23 maschi (71,9%). L'età media era di 72,96±8,2 anni e l'età media di esordio della malattia era di 66,44±9,02 anni. Tra i pazienti selezionati 10 erano LOMG (32,3%), 15 erano VLORG (48,4%), 1 era affetto da MG oculare (3,2%), 1 era affetto da MG sieronegativa (3,2%), 1 da MG anti Musk (3,2%) e 2 da MG associata a timoma (6,5%).

Per quanto riguarda i controlli invece sono stati reclutati 23 maschi (46%) e 27 femmine (54%). L'età media in questo caso era di 71,71±11,31 anni, simile a quella dell'altro gruppo (p=0,290). Tra i controlli due pazienti erano affette da

ipotiroidismo.

É stato quindi analizzato il referto della TC torace per quanto riguarda la presenza di residuo timico sopra i 50 anni nei controlli sani e nei pazienti con miastenia gravis.

Tabella XXXVI: Stato del timo nei pazienti con MG a esordio > 50 anni e nei controlli

		TIMO			Totale	
		Atrofia timica	Iperplasia	Timoma		
Malattia	Miastenia	Conteggio	28	0	2	30
		% in Malattia	93,3%	0,00%	6,7%	100,0%
	Controllo	Conteggio	50	0	0	50
		% in Malattia	100,0%	0,00%	0,0%	100,0%
Totale		Conteggio	78	0	2	80
		% in Malattia	97,5%	0,00%	2,5%	100,0%

Il 93,3% dei pazienti con miastenia gravis ad esordio sopra i 50 anni presenta un atrofia timica a livello mediastinico, nel 6,7% dei casi è stato riscontrato un timoma. In nessun caso si è vista un iperplasia timica nei pazienti con miastenia tardiva. Inoltre, due pazienti miastenici non sono stati considerati perché non erano disponibili informazioni a riguardo.

Nei controlli sani invece in nessun caso nel referto radiologico è stata descritta la presenza di iperplasia timica a livello del mediastino. Abbiamo quindi confrontato le due popolazioni: andando ad applicare il test del χ^2 dopo la correzione di Bonferroni si ottiene la $p=0,100$. Non si riscontrano quindi differenze tra le due popolazioni.

I due pazienti con timoma sono stati poi sottoposti a timectomia. Inoltre anche un paziente affetto da MG è stato sottoposto all'intervento anche se non era stata riscontrata iperplasia timica o neoplasia.

5. DISCUSSIONE

Nel nostro studio un ampio gruppo di pazienti affetti da miastenia autoimmune dell'adulto è stato classificato nei sottogruppi seguenti:¹⁹ oculare (20,0%), EOMG (35,4%), LOMG (24,0%), VLONG (6,7%) sieronegativa (8,5%), anti -MuSK (5,3%) e MG associata a timoma (8,5%). Le frequenze dei pazienti per i diversi sottotipi di MG nel campione in esame sono sovrapponibili a quelle presenti in letteratura ed è presente una buona rappresentazione della popolazione miastenica. Il sottogruppo sottoposto a questionari presenta caratteristiche epidemiologiche leggermente diverse con in particolare un minor numero di pazienti con MG oculare rispetto alla letteratura (4,1%) e un numero molto maggiore di pazienti con VLONG (21,9%), su cui però non ci sono ancora molti studi disponibili.

Considerando gli autoanticorpi, nel gruppo studiato prospetticamente questi erano positivi in 54 pazienti (74%), in particolare il 63,0% dei pazienti presentava anticorpi anti AChR. Nel campione totale la percentuale era simile, con un 60,6% di pazienti con anti AChR-Ab. Questo è leggermente differente dai dati della letteratura dove gli anticorpi contro il AChR sono presenti in circa l'80% dei pazienti con MG.¹⁷

Gli anticorpi anti MuSK invece erano presenti nel 6,5% dei pazienti totali e nel 12,3% dei pazienti del sottogruppo prospettico, con valori quindi molto simili a quelli riportati in letteratura.²⁸ Anche le percentuali per la MG sieronegativa sono allineate con la letteratura.

Per quanto riguarda la miastenia gravis associata a timoma dalla letteratura si evince che interessa prevalentemente il sesso maschile e tende ad avere un esordio tardivo.¹⁴⁷ Da questo studio è emersa un'età d'esordio più precoce con una media di 43,9 anni nel campione totale e di 37,4 anni nel sottogruppo sottoposto ai questionari. Inoltre, la frequenza era maggiore nelle femmine con 25 donne (67,6%) e 12 uomini (32,4%) interessati da questa forma di miastenia.

Come riportato in letteratura nella popolazione analizzata la forma puramente oculare esordisce più spesso dopo i 50 anni ($55,5 \pm 17,8$ anni) e con una prevalenza maggiore nel sesso maschile (62,1%). Inoltre, in letteratura è stata riscontrata la presenza di anticorpi anti-AChR nel 50% dei pazienti con forma puramente oculare. Nel campione analizzato nello studio questa frequenza era del 56,3%.¹⁴⁷

Se si considerano i criteri diagnostici della malattia, tra i pazienti analizzati in modo

prospettico per quanto riguarda la risposta alla somministrazione dell'anticolinesterasico l'84,9% dei pazienti aveva una risposta positiva mentre il 6,8% dei pazienti non traeva alcun beneficio dall'utilizzo del farmaco.

In letteratura l'età d'esordio della malattia ha un andamento bimodale con un primo picco tra i 20 e i 39 anni e un secondo picco tra i 50 e i 70 anni.¹⁶ In questo studio è stato confermato l'andamento bimodale con un picco tra i 20 e 40 anni prevalente nelle donne e un secondo picco tra 60 e 80, dove invece la malattia insorge prevalentemente negli uomini. Quindi si conferma che un esordio prima dei 50 anni è più frequente nel genere femminile, mentre l'esordio dopo i 50 anni prevale nel sesso maschile. Nel campione totale l'età media all'esordio era di $53,8 \pm 19,5$ anni e nei maschi si confermava più elevata rispetto alle femmine ($61,5 \pm 15,8$ vs $46,9 \pm 19,9$; $p < 0.001$).

Questo semplice dato ribadisce il recente concetto che vi sono diverse forme di miastenia, sia dal punto di vista clinico che patogenetico, che si sviluppano a diverse età. Nel sottogruppo analizzato anche prospetticamente si confermano le osservazioni fatte precedentemente con un'età media all'esordio di $46,8 \pm 20,9$ anni e anche in questo caso un'età maggiore all'esordio nei maschi rispetto alle femmine ($56,4 \pm 19,2$ vs $37,6 \pm 18,2$; $p < 0.001$).

Oltre alla differenza attesa tra l'età media all'esordio delle forme EOMG, LOMG e VLOMG è emerso che anche l'età media di esordio delle forme oculari differiva statisticamente da quella delle VLOMG ($p < 0.001$). Confrontando l'età media d'esordio si nota una differenza di quasi 15 anni con una media di 60,3 anni per la forma oculare e di 74,4 anni per la forma VLOMG. Tale differenze non si evidenziava con la LOMG. Questo interessante dato è in linea con un recente studio giapponese, dove si evidenzia che nei pazienti con esordio tra i 50 e i 65 (LOMG) prevale la forma oculare pura, mentre in quelli con esordio dopo i 65 anni vi era tendenza alla generalizzazione.²¹

Inoltre le forme VLOMG mostravano una differenza nell'età di esordio sia rispetto alle forme di miastenia associate a timoma sia rispetto alle forme anti Musk (rispettivamente con $p < 0.001$ e $p < 0.037$). Questo è in accordo con il fatto che in letteratura la forma anti MuSK ha un esordio giovanile (37 anni).¹⁴⁸

Se si considera il coinvolgimento muscolare in corso di malattia è stata rilevata una differenza tra la faticabilità della muscolatura bulbare ($p < 0,001$), la frequenza della

dropped head ($p < 0,001$) e il coinvolgimento della muscolatura respiratoria ($p = 0,047$) nei vari sottotipi di MG. In particolare, nel caso della dropped head è stata evidenziata un'associazione con la forma di MG anti MuSK in cui questo sintomo è maggiormente presente ($p = 0,00084$). Anche per quanto riguarda il coinvolgimento dei muscoli respiratori è stata evidenziata un'associazione con la classe anti MuSK ($p = 0,0023$). Questo conferma quanto riscontrato in letteratura dove i pazienti con forma anti MuSK mostrano tipicamente un coinvolgimento più prominente dei muscoli cranici e bulbari e hanno un aumentato rischio di crisi miastenica per il coinvolgimento della muscolatura respiratoria.^{149,150}

Dall'analisi del grado di MGFA all'esordio è stato confermato che l'esordio più frequente è quello oculare come evidenziato anche in letteratura dove è riportato che quasi il 50% dei pazienti con miastenia gravis inizialmente hanno solo manifestazioni oculari.¹⁵¹ Questo è in linea con la letteratura sulla LOMG in cui viene riportato come sintomo iniziale la ptosi nel 78,8% dei casi e la diplopia nel 18,8%. Inoltre, in generale l'esordio nella maggior parte dei casi è caratterizzato da sintomi lievi (2A 22,0% e 2B 23,3%). Confrontando le varie classi di MG non è emersa alcuna correlazione tra il tipo di esordio e il sottotipo di MG.¹⁵²

Per l'analisi dell'MGFA all'ultimo follow up è stato invece utilizzato il campione completo di tutti i pazienti afferenti all'ambulatorio. La maggioranza dei pazienti presentavano una sintomatologia lieve con il 96,1% dei casi che erano classificati nelle prime due classi della MGFA (24,9% con solo sintomi oculari, 30,6% in IIA e 40,6% in IIB). Questo conferma che la maggior parte dei pazienti in terapia presenta solo manifestazioni lievi.

Esclusa la forma oculare non vi era differenza nella presenza di soli sintomi oculari all'ultimo follow-up tra i vari sottotipi di miastenia. La presenza di soli sintomi oculari era rara nei vari sottotipi di miastenia. È emerso come le forme EOMG e sieronegativa erano più frequentemente nella classe MGFA IIA all'ultimo follow-up mentre le forme LOMG si associavano alla classe MGFA IIB.¹⁵² Questo risultato si allinea con la letteratura che riporta come le forme tardive di miastenia gravis sono più spesso interessate da sintomi focali di interessamento bulbare e oculare.¹⁵³ Andando ad analizzare le principali malattie associate alla MG si conferma quanto descritto in letteratura con una maggiore prevalenza di malattie autoimmuni nella

EOMG (62,5%).⁷⁴ La più comune malattia associata riscontrata è l'ipotiroidismo autoimmune con 5 pazienti affetti.

Confrontando la presenza delle altre comorbidità nelle varie sottoclassi di MG il diabete mellito e l'ipertensione presentavano una prevalenza statisticamente maggiore nei pazienti con forma VLOMG.⁸⁷ Questo dato potrebbe essere spiegato dalla maggiore predisposizione del paziente anziano di sviluppare DM e ipertensione, in maniera concorde all'aumento della prevalenza di queste due condizioni all'aumentare dell'età nella popolazione generale. Anche la sindrome ansioso depressiva è una comorbidità comune per quanto riguarda la MG. Una recente indagine conferma come la presenza di sintomi ansioso-depressivi sia significativamente diffusa tra gli individui a cui è stata diagnosticata la miastenia grave. La gravità della malattia, la giovane età e dosi più elevate di cortisone sono i fattori significativamente associati alla depressione in questi pazienti.¹⁵⁴

Per quanto riguarda le neoplasie non sono emerse differenze significative tra i vari sottotipi di MG. Inoltre, la maggior parte delle neoplasie (41,7%) interessava la classe VLOMG, allineandosi con la maggiore prevalenza della patologia con l'avanzare dell'età nella popolazione generale. In letteratura non è stato evidenziato un rischio aumentato di sviluppo di neoplasie nel paziente miastenico rispetto alla popolazione generale¹⁵⁵ ma è stato segnalato un aumento del rischio di neoplasia in pazienti in terapia con azatioprina per altre patologie. Uno studio danese ha rilevato un rischio lievemente aumentato in pazienti in terapia con azatioprina mentre in un ulteriore lavoro è stato riportato un aumento di tumori della pelle diversi dal melanoma in questi pazienti.¹⁵⁶ In quest'ultimo studio dei 10 pazienti che avevano sviluppato una neoplasia solo 2 erano stati sottoposti a terapia con azatioprina nel corso della malattia. Nonostante i numeri esigui dello studio, non sembra quindi esserci una correlazione tra la terapia immunosoppressiva e lo sviluppo della neoplasia.

In generale il 61% delle comorbidità rilevate interessava pazienti con LOMG o VLOMG, confermando quanto riportato in letteratura.^{87,88}

Andando ad analizzare la terapia è emerso che la maggior parte dei pazienti hanno utilizzato (98,6%) o sono attualmente in terapia (87,7%) con prednisone. Altri immunosoppressori erano assunti da 21 pazienti (28,8%) e in 18 di questi in associazione con corticosteroidi.

L'analisi della frequenza ha evidenziato come nei pazienti con EOMG è preferita la plasmaferesi alla somministrazione delle IVIg in caso di esacerbazione o crisi miastenica mentre nelle forme LOMG e VLOMG entrambe le terapie sembrano essere utilizzate indistintamente, con una lieve preferenza per le IVIg. Questo è in accordo con un'analisi retrospettiva¹⁴⁰ che ha suggerito come la MG giovanile sembra rispondere meglio alla plasmaferesi rispetto alle immunoglobuline mentre nella LOMG le due terapie sono sovrapponibili. Inoltre, in letteratura il PLEX sembra essere più efficace nella MG MuSK anche se poi nella pratica clinica viene utilizzata con una frequenza quasi uguale alle IVIg.¹¹³

Dal nostro studio non sono emerse differenze nella gestione terapeutica nei diversi sottotipi di malattia. Tuttavia, si nota come la maggior parte degli immunosoppressori e altre terapie di seconda linea sono utilizzate nei pazienti con EOMG o con miastenia gravis anti MuSK o associata a timoma. Questo dato si può spiegare considerando che le forme ad esordio tardivo o molto tardivo hanno generalmente una minore attività di malattia¹⁵⁷ rispetto alle forme ad esordio più precoce dove i sintomi sono più importanti.

Non emerge la necessità di una gestione terapeutica differente nei vari sottogruppi di miastenia gravis, anche se per la scelta dei farmaci bisogna considerare attentamente le comorbidità nei pazienti con LOMG e VLOMG.

Non sono emerse delle differenze significative tra la durata della terapia con steroide o con azatioprina nelle differenti classi di MG.

Per quanto riguarda le scale di valutazione MGFA-PIS e MG-STI in entrambi i casi non è stata identificata nessuna differenza nella gestione terapeutica nei diversi sottotipi di miastenia. In totale utilizzando la MGFA-PIS il 4,1% dei pazienti era in remissione non farmacologica e il 73,9% dei pazienti era in remissione farmacologica o presentava solo minime manifestazioni. Utilizzando la MG-STI invece il 68,5% dei pazienti era in remissione farmacologica e l'8,2% era in remissione non farmacologica.

Con entrambe le scale emerge come la maggioranza dei pazienti in follow up sia in ottime condizioni cliniche con solo lievi manifestazioni o completamente asintomatici.

Il farmaco sospeso più spesso è l'azatioprina, principalmente per intolleranza con epatotossicità (aumento delle transaminasi) o per inefficacia.

Nel nostro studio abbiamo evidenziato come il 19,2% dei pazienti del gruppo prospettico sono stati ospedalizzati per una riesacerbazione dei sintomi nel corso della malattia e il 4,1% dei pazienti ha presentato una crisi miastenica (appartenenti rispettivamente alle classi LOMG, VLOMG e MG anti MuSK). Questo dato si discosta dalla letteratura dove è riportato che circa il 15-20% dei pazienti va incontro a una crisi miastenica nel corso della vita.⁶⁶ È possibile che il miglioramento delle terapie nel corso del tempo e un atteggiamento più aggressivo dal punto di vista terapeutico possa spiegare questo dato che sarebbe interessante confermare in altre casistiche recenti. Non sono state rilevate differenze nel rischio di ospedalizzazione o crisi miastenica tra le diverse classi di MG.

In corso di riacutizzazione in 12 casi (33,3% LOMG, 41,6% VLOMG, 16,7% anti Musk e 8,3% con timoma) sono state utilizzate le IVIg endovena mentre in 8 casi è stata utilizzata la plasmateresi (25,0% EOMG, 25,0% VLOMG, 25,0% anti Musk e 25,0% MG con timoma). In quattro casi sono state utilizzate entrambe le terapie. Non sono state riscontrate differenze significative nella terapia scelta tra le varie classi di MG ma si conferma la tendenza già rilevata in precedenza a preferire il trattamento con la plasmateresi nelle forme EOMG, vista anche la maggiore efficacia riportata in letteratura.¹⁴⁰

In questo studio a 73 pazienti sono stati somministrati 7 questionari: tre compilati dal medico (MG-composite, INCB-MG e ADL), tre compilati dal paziente su qualità della vita (QOL15), disabilità (MG-DIS) e fatica (MG-FIS), e uno compilato sia dal medico che dal paziente (MGII). Nel corso degli ultimi anni la letteratura ha ampiamente utilizzato le scale per quantificare l'impatto della malattia sulla disabilità e sulla qualità della vita rispetto alla popolazione generale. Tuttavia molti di questi studi non differenziano tra i differenti sottotipi di MG.

Il MGC (Myasthenia Gravis Composite) valuta la severità della MG nei diversi distretti che possono essere coinvolti dalla malattia. Il punteggio medio complessivo della scala MG composite era di $2,34 \pm 3,1$ (range 0-15 punti su 50) e per quanto riguarda il punteggio totale non sono emerse differenze tra i sottogruppi della miastenia gravis ($p=0,30$). Analizzando i singoli items è emersa una differenza tra la forma EOMG e LOMG ($p=0,005$), con un maggiore punteggio nella LOMG ($0,8 \pm 1,0$ punti) rispetto alla EOMG ($0,0 \pm 0,0$) nella valutazione del distretto bulbare.

Questo si può ricondurre nuovamente alla letteratura dove si afferma che i sintomi focali bulbari siano molto comuni nelle forme ad esordio tardivo.¹⁵³

La scala INCB-MG consente di assegnare un punteggio diverso in base al distretto interessato dalla patologia. Andando a osservare i risultati emerge che il punteggio totale medio del test è di $1,36 \pm 1,87$ (range da 0 a 10). Non emergono differenze significative tra le varie sottoclassi di MG per quanto riguarda i punteggi totali ($p=0,623$) o i punteggi dei singoli items. Il punteggio del test non sembra avere quindi alcuna correlazione con la sottoclasse della patologia.

Per quanto riguarda la scala MGII la prima parte viene compilata dal medico durante la visita ambulatoriale mentre la seconda parte è somministrata direttamente al paziente. Dallo studio è risultato che la media del punteggio totale del questionario MGII è di $11,3 \pm 12,3$ punti (range 0-50 su 85) e non è emersa una differenza significativa tra i sottotipi di MG. Ovviamente i pazienti con MG oculare assegnano punteggi più alti ai quesiti che valutano la diplopia rispetto agli altri pazienti.

Per quanto riguarda le scale che misurano la disabilità e la qualità di vita con la MG-DIS è emerso un punteggio medio totale di $29,3 \pm 8,5$ (range 20-55 punti su 100) e non sono emerse differenze statisticamente significative tra i diversi sottotipi di MG. È importante notare che quindi, nonostante i pazienti abbiano un'età molto variabile e siano affetti da comorbidità diverse, i punteggi sono simili. La scala appare pertanto valida nel valutare l'impatto solo della miastenia nella vita quotidiana.

Il Quality of Life 15 è composto da 15 quesiti che valutano la qualità di vita del paziente. In questo caso la media del punteggio totale del test QOL15 era di $7,6 \pm 9,5$ punti (range 0-51 su 60) e non è stata rilevata una differenza nel punteggio tra le sottoclassi della malattia.

Per la scala ADL il punteggio medio è di $2,1 \pm 2,6$ punti (range 0-10 su 24) e anche in questo caso non sono emerse differenze statisticamente significative nei diversi sottotipi di malattia. Analizzando i singoli items sono emerse differenze nei punteggi sul coinvolgimento oculare tra la MG oculare e la LOMG e quella associata a timoma, che erano emersi già in precedenza.

La scala MG-FIS si compone di 21 quesiti che vanno a valutare con un punteggio totale la fatica legata alla malattia. La media della scala MG-FIS totale è di $17,5 \pm 14,6$ punti (range 0-54 su 88) e non è stata rilevata una differenza significativa

quando i vari sottotipi di miastenia sono stati comparati tra loro ($p=0.20$).

Dallo studio del timo emerge che i dati raccolti sono in linea con i risultati riportati in letteratura. In particolare, la forma EOMG era più frequentemente associata alla presenza di residuo timico con iperplasia della ghiandola ($p<0,001$). Rispetto alla timectomia nella nostra casistica l'intervento è stato effettuato in pazienti con EOMG o di MG associata a timoma come da linee guida internazionali.

Rimane comunque aperto il dibattito sul cut off d'età da applicare per decidere se consigliare o meno la timectomia nei pazienti con età maggiore di 50 anni all'esordio della patologia e che presentano delle immagini toraco-mediastiniche compatibili con residuo timico. Al momento, infatti, l'unico trial sulla timectomia¹⁴⁵ aveva inizialmente incluso pazienti fino a 50 anni per poi ampliare l'età di inclusione a 65 anni all'esordio per difficoltà di reclutamento.

In questo studio si è quindi cercato di determinare se esiste una differenza tra il timo nella popolazione miastenica e non miastenica sopra i 50 anni confrontando la TC torace di 32 pazienti con miastenia gravis ad esordio dopo i 50 anni con quella di 50 controlli non miastenici. Tra i due gruppi non sono emerse delle differenze significative ed in particolare in entrambi i gruppi non è emersa evidenza di residuo timico. È possibile che il dato sia legato alla bassa numerosità campionaria ma indica anche che la presenza di residuo timico in pazienti con esordio sopra i 50 anni dovrebbe essere valorizzata. L'età massima per eseguire la timectomia appare un punto meritevole di ulteriori ricerche.

6. CONCLUSIONI

Il nostro studio ha analizzato un'ampia popolazione di pazienti miastenici. Il gruppo complessivo di 434 pazienti è simile quanto riportato in letteratura in termini di età d'esordio, sesso e tipo di miastenia. Il gruppo di 73 pazienti analizzato retrospettivamente è lievemente diverso per una uguale prevalenza dei due sessi e una minor percentuale di positività agli anticorpi anti-AChR (60% vs 80%).

Per quanto riguarda l'analisi dei sottogruppi abbiamo considerato la recente suddivisione delle forme sopra i 50 anni in LOMG (late-onset MG con esordio tra 50 e 65 anni) e VLOMG (very late-onset MG con esordio > 65 anni). Non è ancora chiaro dalla letteratura se il gruppo VLOMG costituisca un'entità a sé stante.

Nel nostro studio abbiamo evidenziato come i sintomi oculari puri siano diversamente rappresentati nei 2 sottotipi con una prevalenza nel gruppo LOMG rispetto alle VLOMG.

Altro dato interessante e meno descritto in letteratura è la prevalenza della dropped head nelle forme con anticorpi anti-MuSK accanto al noto coinvolgimento bulbare e respiratorio.

Non sono emerse invece differenze statisticamente significative con la classe MGFA all'esordio mentre per quanto riguarda la classe MGFA all'ultimo follow-up si conferma la buona trattabilità della patologia con la maggior parte dei pazienti in remissione farmacologica o con sintomi lievi (classe II) e con una prevalenza di sintomi bulbari (classe IIB) nel gruppo LOMG. Per quanto riguarda le comorbidità abbiamo confermato una prevalenza di malattie autoimmuni nelle EOMG e una prevalenza di altre patologie nei pazienti sopra i 50 anni. Le neoplasie erano maggiormente frequenti nel gruppo VLOMG, dato congruo con l'età, ma interessante per le ricadute che può avere quando consideriamo la terapia immunosoppressiva in questi pazienti.

Non è emersa la necessità di una gestione terapeutica differente nei vari sottogruppi di miastenia gravis, anche se per la scelta dei farmaci bisogna considerare attentamente le comorbidità nei pazienti con LOMG e VLOMG. Il carico terapeutico appare lievemente inferiore sia nelle forme LOMG che VLOMG per una minore attività di malattia come anche descritto in letteratura.

L'utilizzo di questionari in grado di valutare la gravità di malattia (MG-composite, INCB-MG e ADL), la disabilità (MG-DIS, MGII), la fatica (MG-FIS) e la qualità

della vita (QOL15) ci ha permesso di caratterizzare nel dettaglio i vari sottotipi di miastenia nel gruppo analizzato prospetticamente.

Per quanto riguarda la gravità clinica indipendentemente dalla scala utilizzata (compilata dal medico o patient reported) non sono emerse differenze significative nei vari sottotipi di miastenia tranne un maggior coinvolgimento bulbare nella LOMG quando valutata con la scala MG-composite, dato che conferma la letteratura.

Non sono emerse differenze significative nei vari sottotipi di miastenia nella disabilità, qualità di vita e fatica nonostante i pazienti abbiano un'età molto variabile e siano affetti da comorbidità diverse. Tali scale appaiono pertanto in grado di identificare gli aspetti più peculiari relativi alla miastenia.

Per quanto riguarda l'ultima parte dello studio non è stato evidenziato un residuo timico nei 32 pazienti con miastenia gravis ad esordio dopo i 50 anni come anche in 50 controlli non miastenici. È pertanto plausibile che il riscontro di residuo timico in pazienti con esordio sopra i 50 anni debba essere tenuto in considerazione anche se l'età massima per eseguire la timectomia appare un punto meritevole di ulteriori ricerche.

BIBLIOGRAFIA

1. Howard, J. F. *Myasthenia gravis: A Manual for the Health Care Provider*. (2008).
2. Simpson, J. A. Myasthenia gravis, a new hypothesis. *Scott. Med. J.* **5**, 419–436 (1960).
3. Lauriston E. Shaw, A case of Bulbar Paralysis without structural changes in the medulla, *Brain*, Volume 13, Issue 1, 96–99 (1890)
4. Nguyen-Cao TM, Gelinas D, Griffin R, Mondou E., Myasthenia gravis: historical achievements and the “golden age” of clinical trials., *J Neurol Sci* (2019)
5. Pearce J.M.S., Mary Broadfoot Walker (1888–1974): a historic discovery in myasthenia gravis. *Eur Neurol.* (2005) ;53(1):51-53.
6. Kirschner PA. Alfred Blalock and thymectomy for myasthenia gravis. *Ann Thorac Surg.* 1987;43(3):348-349
7. Deymeer F. History of Myasthenia Gravis Revisited. *Noro Psikiyatrs Ars.* 2020 Nov 7;58(2):154-162.
8. Patrick J, Lindstrom J. Autoimmune response to acetylcholine receptor. *Science.* 1973;180:871–872.
9. Toyka KV, Brachman DB, Pestronk A, Kao I. Myasthenia gravis: passive transfer from man to mouse. *Science.* 1975 Oct 24;190(4212):397-9.
10. Pinching AJ, Peters DK. Remission of myasthenia gravis following plasma-exchange. *Lancet.* 1976 Dec 25;2(8000):1373-6.
11. Engel, A., H Lambert, E. & M. Jr Howard, F. Immune complexes (IgG and C3) at the motor end plate in myasthenia gravis. Ultrastructural and light microscopic localization and electrophysiologic correlations. *Mayo Clinic proceedings.* *Mayo Clinic* **52**, (1977).
12. Albuquerque EX, Rash JE, Mayer RF, Satterfield JR. An electrophysiological and morphological study of the neuromuscular junction in patients with myasthenia gravis. *Exp Neurol.* 1976 Jun;51(3):536-63.
13. Lindstrom JM, Einarson BL, Lennon VA, Seybold ME. Pathological mechanisms in experimental autoimmune myasthenia gravis. I. Immunogenicity of syngeneic muscle acetylcholine receptor and quantitative extraction of receptor and antibody-receptor complexes from muscles of rats with experimental automimmune myasthenia gravis. *J Exp Med.* 1976 Sep

1;144(3):726-38.

14. Grob D, Brunner N, Namba T, Pagala M. Lifetime course of myasthenia gravis. *Muscle and Nerve*. 2008;37(2):141–9.
15. Carr AS, Cardwell CR, McCarron PO, McConville J. A systematic review of population based epidemiological studies in Myasthenia Gravis. *BMC Neurol*. 2010 Jun 18;10:46.
16. Bubuioac AM, Kudebayeva A, Turuspekova S, Lisnic V, Leone MA. The epidemiology of myasthenia gravis. *J Med Life*. 2021 Jan-Mar;14(1):7-16.
17. Dresser L, Wlodarski R, Rezanian K, Soliven B. Myasthenia Gravis: Epidemiology, Pathophysiology and Clinical Manifestations. *J Clin Med*. 2021 May 21;10(11):2235.
18. Antonini G, Habetswallner F, Inghilleri M, Mantegazza R, Rodolico C, Saccà F, Sgarzi M, deRuyck F, Paci S, Phillips G, Crippa L, Veronesi C, Perrone V, Degli Esposti L; LHM study group. *Real world study on prevalence, treatment and economic burden of myasthenia gravis in Italy*. *Heliyon*. 2023 May 20;9(6):e16367.
19. Jayam Trough A, Dabi A, Solieman N, Kurukumbi M, Kalyanam J. Myasthenia gravis: a review. *Autoimmune Dis*. 2012;2012:874680.
20. Gilhus NE, Skeie GO, Romi F, Lazaridis K, Zisimopoulou P, Tzartos S. Myasthenia gravis - autoantibody characteristics and their implications for therapy. *Nat Rev Neurol*. 2016 May;12(5):259-68.
21. Sakai W, Matsui N, Ishida M, Furukawa T, Miyazaki Y, Fujita K, Miyamoto R, Yamamoto N, Sako W, Sato K, Kondo K, Nishida Y, Mitsui T, Izumi Y, Kaji R. Late-onset myasthenia gravis is predisposed to become generalized in the elderly. *eNeurologicalSci*. 2016 Feb 11;2:17-20.
22. Cortés-Vicente E, Gallardo E, Martínez MÁ, Díaz-Manera J, Querol L, Rojas-García R, Illa I. Clinical Characteristics of Patients with Double-Seronegative Myasthenia Gravis and Antibodies to Cortactin. *JAMA Neurol*. 2016 Sep 1;73(9):1099-104.
23. Fichtner ML, Jiang R, Bourke A, Nowak RJ, O'Connor KC. Autoimmune Pathology in Myasthenia Gravis Disease Subtypes Is Governed by Divergent Mechanisms of Immunopathology. *Front Immunol*. 2020 May 27;11:776.
24. Ha JC, Richman DP. Myasthenia gravis and related disorders: Pathology and molecular pathogenesis. *Biochim Biophys Acta*. 2015 Apr;1852(4):651-7.

25. Patrick J, Lindstrom J. Autoimmune response to acetylcholine receptor. *Science*. 1973 May 25;180(4088):871-2.
26. Fichtner ML, Jiang R, Bourke A, Nowak RJ, O'Connor KC. Autoimmune Pathology in Myasthenia Gravis Disease Subtypes Is Governed by Divergent Mechanisms of Immunopathology. *Front Immunol*. 2020 May 27;11:776.
27. F. Blaes, D. Beeson, P. Plested, B. Lang, A. Vincent, IgG from “seronegative” myasthenia gravis patients binds to a muscle cell line, TE671, but not to human acetylcholine receptor, *Ann. Neurol.*, 47 (2000), pp. 504-510
28. Evoli A., Tonali P. A., Padua L., Monaco M. L., Scuderi F., Batocchi A. P., et al.. (2003). Clinical correlates with anti-MuSK antibodies in generalized seronegative myasthenia gravis. *Brain* 126, 2304–2311. 10.1093/brain/awg223
29. Zhang B, Shen C, Bealmear B, Ragheb S, Xiong WC, Lewis RA, Lisak RP, Mei L. Autoantibodies to agrin in myasthenia gravis patients. *PLoS One*. 2014 Mar 14;9(3):e91816.
30. Gasperi C, Melms A, Schoser B, Zhang Y, Meltoranta J, Risson V, Schaeffer L, Schalke B, Kröger S. Anti-agrin autoantibodies in myasthenia gravis. *Neurology*. 2014 Jun 3;82(22):1976-83.
31. Yamamoto AM, Gajdos P, Eymard B, Tranchant C, Warter JM, Gomez L, Bourquin C, Bach JF, Garchon HJ. Anti-titin antibodies in myasthenia gravis: tight association with thymoma and heterogeneity of nonthymoma patients. *Arch Neurol*. 2001 Jun;58(6):885-90.
32. Mygland A, Aarli JA, Matre R, Gilhus NE. Ryanodine receptor antibodies related to severity of thymoma associated myasthenia gravis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1994 Jul;57(7):843-6.
33. Zoltowska Katarzyna M, Belaya K, Leite M, Patrick W, Vincent A, Beeson D. Collagen Q--a potential target for autoantibodies in myasthenia gravis. *J Neurol Sci*. 2015 Jan 15;348(1-2):241-4.
34. Gallardo E, Martínez-Hernández E, Titulaer MJ, Huijbers MG, Martínez MA, Ramos A, Querol L, Díaz-Manera J, Rojas-García R, Hayworth CR, Verschuuren JJ, Balice-Gordon R, Dalmau J, Illa I. Cortactin autoantibodies in myasthenia gravis. *Autoimmun Rev*. 2014 Oct;13(10):1003-7.
35. Romi F, Suzuki S, Suzuki N, Petzold A, Plant GT, Gilhus NE. Anti-voltage-gated potassium channel Kv1.4 antibodies in myasthenia gravis. *J Neurol*. 2012 Jul;259(7):1312-6.
36. Priola AM, Priola SM. Imaging of thymus in myasthenia gravis: from thymic hyperplasia to thymic tumor. *Clin Radiol*. 2014 May;69(5):e230-45.

37. Melms A, Schalke BC, Kirchner T, Müller-Hermelink HK, Albert E, Wekerle H. Thymus in myasthenia gravis. Isolation of T-lymphocyte lines specific for the nicotinic acetylcholine receptor from thymuses of myasthenic patients. *J Clin Invest.* 1988 Mar;81(3):902-8.
38. Yi JS, Guptill JT, Stathopoulos P, Nowak RJ, O'Connor KC. B cells in the pathophysiology of myasthenia gravis. *Muscle Nerve.* 2018 Feb;57(2):172-184.
39. Tireli H, Yuksel G, Okay T, Tutkavul K. Role of thymus on prognosis of myasthenia gravis in Turkish population. *North Clin Istanb.* 2020 Aug 10;7(5):452-459.
40. Mineo TC, Tamburrini A, Schillaci O, Ambrogi V. Onset and Evolution of Clinically Apparent Myasthenia Gravis After Resection of Non-myasthenic Thymomas. *Semin Thorac Cardiovasc Surg.* 2018 Summer;30(2):222-227.
41. Schaffert H, Pelz A, Saxena A, Losen M, Meisel A, Thiel A, Kohler S. IL-17-producing CD4(+) T cells contribute to the loss of B-cell tolerance in experimental autoimmune myasthenia gravis. *Eur J Immunol.* 2015 May;45(5):1339-47.
42. Takata K, Kinoshita M, Mochizuki H, Okuno T. Antigen specific B cells in myasthenia gravis patients. *Immunol Med.* 2020 Jun;43(2):65-71.
43. Fattorossi A, Battaglia A, Buzzonetti A, Ciaraffa F, Scambia G, Evoli A. Circulating and thymic CD4 CD25 T regulatory cells in myasthenia gravis: effect of immunosuppressive treatment. *Immunology.* 2005;116(1):134–141.
44. Matsui N, Nakane S, Saito F, Ohigashi I, Nakagawa Y, Kurobe H, Takizawa H, Mitsui T, Kondo K, Kitagawa T, Takahama Y, Kaji R. Undiminished regulatory T cells in the thymus of patients with myasthenia gravis. *Neurology.* 2010 Mar 9;74(10):816-20.
45. Molin, C. J., Westerberg, E. & Punga, A. R. Profile of upregulated inflammatory proteins in sera of Myasthenia Gravis patients. *Nat. Publ. Gr.* 1–9 (2017).
46. Hammarström L, Smith E, Möller E, et al. Myasthenia gravis: studies on HL-A antigens and lymphocyte subpopulations in patients with myasthenia gravis. *Clinical and Experimental Immunology.* 1975 Aug;21(2):202-215.
47. Van den Berg-Loonen EM, Nijenhuis LE, Engelfriet CP, Feltkamp TE, van Rossum AL, Oosterhuis HJ. Segregation of HLA haplotypes in 100 families with a myasthenia gravis patient. *J Immunogenet.* 1977 Oct;4(5):331-40.

48. Matej H, Nowakowska B, Kałamarz M, Paradowski B, Podemski R, Brzecki A. HLA antigens and susceptibility to myasthenia gravis. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*. 1987;35(6):795-801.
49. Janer M, Cowland A, Picard J, Campbell D, Pontarotti P, Newsom-Davis J, Bunce M, Welsh K, Demaine A, Wilson AG, Willcox N. A susceptibility region for myasthenia gravis extending into the HLA-class I sector telomeric to HLA-C. *Hum Immunol*. 1999 Sep;60(9):909-17.
50. Santos E, Bettencourt A, da Silva AM, Boleixa D, Lopes D, Brás S, Costa PPE, Lopes C, Gonçalves G, Leite MI, da Silva BM. HLA and age of onset in myasthenia gravis. *Neuromuscul Disord*. 2017 Jul;27(7):650-654.
51. Maniaol, A. H. *et al*. Late onset myasthenia gravis is associated with HLA DRB1 15:01 in the norwegian population. *PLoS One* 7, 1–8 (2012).
52. Testi M, Terracciano C, Guagnano A, Testa G, Marfia GA, Pompeo E, Andreani M, Massa R. Association of HLA-DQB1*05:02 and DRB1*16 Alleles with Late-Onset, Nonthymomatous, AChR-Ab-Positive Myasthenia Gravis. *Autoimmune Dis*. 2012;2012:541760.
53. Zagoriti Z, Kambouris ME, Patrinos GP, Tzartos SJ, Poulas K. Recent advances in genetic predisposition of myasthenia gravis. *Biomed Res Int*. 2013;2013:404053.
54. Zhang J, Zahir N, Jiang Q, Miliotis H, Heyraud S, Meng X, Dong B, Xie G, Qiu F, Hao Z, McCulloch CA, Keystone EC, Peterson AC, Siminovitch KA. The autoimmune disease-associated PTPN22 variant promotes calpain-mediated Lyp/Pep degradation associated with lymphocyte and dendritic cell hyperresponsiveness. *Nat Genet*. 2011 Aug 14;43(9):902-7.
55. Bartoccioni E, Scuderi F, Augugliaro A, Chiatamone Ranieri S, Sauchelli D, Alboino P, Marino M, Evoli A. HLA class II allele analysis in MuSK-positive myasthenia gravis suggests a role for DQ5. *Neurology*. 2009 Jan 13;72(2):195-7.
56. Scheife RT, Hills JR, Munsat TL. Myasthenia gravis: signs, symptoms, diagnosis, immunology, and current therapy. *Pharmacotherapy*. 1981 Jul-Aug;1(1):39-54.
57. Keesey JC. Clinical evaluation and management of myasthenia gravis. *Muscle Nerve*. 2004 Apr;29(4):484-505.
58. Grob D, Arsura EL, Brunner NG, Namba T. The course of myasthenia gravis and therapies affecting outcome. *Ann N Y Acad Sci*. 1987;505:472-99.
59. Grob D. Course and management of myasthenia gravis. *J Am Med Assoc*. 1953 Oct 10;153(6):529-32.

60. Dresser, L.; Wlodarski, R.; Rezanian, K.; Soliven, B. Myasthenia Gravis: Epidemiology, Pathophysiology and Clinical Manifestations. *J. Clin. Med.* 2021, *10*, 2235.
61. Werner P, Kiechl S, Löscher W, Poewe W, Willeit J. Distal myasthenia gravis frequency and clinical course in a large prospective series. *Acta Neurol Scand.* 2003 Sep;108(3):209-11.
62. Rodolico C, Bonanno C, Toscano A, Vita G. MuSK-Associated Myasthenia Gravis: Clinical Features and Management. *Front Neurol.* 2020 Jul 23;11:660.
63. Martinez-Harms R, Barnett C, Alcantara M, Bril V. Clinical characteristics and treatment outcomes in patients with double-seronegative myasthenia gravis. *Eur J Neurol.* 2024 Jan;31(1):e16022.
64. Álvarez-Velasco R, Gutiérrez-Gutiérrez G, Trujillo JC, Martínez E, Segovia S, Arribas-Velasco M, Fernández G, Paradas C, Vélez-Gómez B, Casanovas C, Nedkova V, Guerrero-Sola A, Ramos-Fransi A, Martínez-Piñero A, Pardo J, Sevilla T, Gómez-Caravaca MT, López de Munain A, Jericó I, Pelayo-Negro AL, Martín MA, Morgado Y, Mendoza MD, Pérez-Pérez H, Rojas-García R, Turon-Sans J, Querol L, Gallardo E, Illa I, Cortés-Vicente E. Clinical characteristics and outcomes of thymoma-associated myasthenia gravis. *Eur J Neurol.* 2021 Jun;28(6):2083-2091.
65. Grob D, Brunner N, Namba T, Pagala M. Lifetime course of myasthenia gravis. *Muscle Nerve.* 2008 Feb;37(2):141-9.
66. Wendell LC, Levine JM. Myasthenic crisis. *Neurohospitalist.* 2011 Jan;1(1):16-22.
67. Alsheklee A, Miles JD, Katirji B, Preston DC, Kaminski HJ. Incidence and mortality rates of myasthenia gravis and myasthenic crisis in US hospitals. *Neurology.* 2009 May 5;72(18):1548-54.
68. Thomas CE, Mayer SA, Gungor Y, Swarup R, Webster EA, Chang I, Brannagan TH, Fink ME, Rowland LP. Myasthenic crisis: clinical features, mortality, complications, and risk factors for prolonged intubation. *Neurology.* 1997 May;48(5):1253-60.
69. Mier-Jedrzejowicz AK, Brophy C, Green M. Respiratory muscle function in myasthenia gravis. *Am Rev Respir Dis.* 1988 Oct;138(4):867-73.
70. Juel VC. Myasthenia gravis: management of myasthenic crisis and perioperative care. *Semin Neurol.* 2004 Mar;24(1):75-81.
71. Putman MT, Wise RA. Myasthenia gravis and upper airway obstruction. *Chest.*

1996 Feb;109(2):400-4.

72. Wendell LC, Levine JM. Myasthenic crisis. *Neurohospitalist*. 2011 Jan;1(1):16-22.
73. Nacu A, Andersen JB, Lisnic V, Owe JF, Gilhus NE. Complicating autoimmune diseases in myasthenia gravis: a review. *Autoimmunity*. 2015;48(6):362-8.
74. Christensen PB, Jensen TS, Tsiropoulos I, Sørensen T, Kjaer M, Højer-Pedersen E, Rasmussen MJ, Lehfeldt E. Associated autoimmune diseases in myasthenia gravis. A population-based study. *Acta Neurol Scand*. 1995 Mar;91(3):192-5.
75. Nakamura H, Usa T, Motomura M, Ichikawa T, Nakao K, Kawasaki E, Tanaka M, Ishikawa K, Eguchi K. Prevalence of interrelated autoantibodies in thyroid diseases and autoimmune disorders. *J Endocrinol Invest*. 2008 Oct;31(10):861-5.
76. Sthoeger Z, Neiman A, Elbirt D, Zinger H, Magen E, Burstein R, Eitan S, Abarbanel J, Mozes E. High prevalence of systemic lupus erythematosus in 78 myasthenia gravis patients: a clinical and serologic study. *Am J Med Sci*. 2006 Jan;331(1):4-9.
77. Toth C, McDonald D, Oger J, Brownell K. Acetylcholine receptor antibodies in myasthenia gravis are associated with greater risk of diabetes and thyroid disease. *Acta Neurol Scand*. 2006 Aug;114(2):124-32.
78. Leite MI, Coutinho E, Lana-Peixoto M, Apostolos S, Waters P, Sato D, Melamud L, Marta M, Graham A, Spillane J, Villa AM, Callegaro D, Santos E, da Silva AM, Jarius S, Howard R, Nakashima I, Giovannoni G, Buckley C, Hilton-Jones D, Vincent A, Palace J. Myasthenia gravis and neuromyelitis optica spectrum disorder: a multicenter study of 16 patients. *Neurology*. 2012 May 15;78(20):1601-7.
79. Fang F, Sveinsson O, Thormar G, Granqvist M, Askling J, Lundberg IE, Ye W, Hammarström L, Pirskanen R, Piehl F. The autoimmune spectrum of myasthenia gravis: a Swedish population-based study. *J Intern Med*. 2015 May;277(5):594-604.
80. Klein R, Marx A, Ströbel P, Schalke B, Nix W, Willcox N. Autoimmune associations and autoantibody screening show focused recognition in patient subgroups with generalized myasthenia gravis. *Hum Immunol*. 2013 Sep;74(9):1184-93.
81. Somnier FE, Skeie GO, Aarli JA, Trojaborg W. EMG evidence of myopathy and the occurrence of titin autoantibodies in patients with myasthenia gravis. *Eur J Neurol*. 1999 Sep;6(5):555-63.

82. Holbro A, Jauch A, Lardinois D, Tzankov A, Dirnhofer S, Hess C. High prevalence of infections and autoimmunity in patients with thymoma. *Hum Immunol*. 2012 Mar;73(3):287-90.
83. De Keyzer K, Peeters P, Verhelst C, Dendooven A, Vonck A, Vanholder R. Autoimmune haemolytic anaemia associated with a thymoma: case report and review of the literature. *Acta Clin Belg*. 2009 Sep-Oct;64(5):447-51.
84. Suzuki S, Utsugisawa K, Nagane Y, Suzuki N. Three types of striational antibodies in myasthenia gravis. *Autoimmune Dis*. 2011;2011:740583.
85. Suzuki S, Baba A, Kaida K, Utsugisawa K, Kita Y, Tsugawa J, Ogawa G, Nagane Y, Kuwana M, Suzuki N. Cardiac involvements in myasthenia gravis associated with anti-Kv1.4 antibodies. *Eur J Neurol*. 2014 Feb;21(2):223-30.
86. Zhu Y, Wang B, Hao Y, Zhu R. Clinical features of myasthenia gravis with neurological and systemic autoimmune diseases. *Front Immunol*. 2023 Sep 14;14:1223322.
87. Di Stefano V, Iacono S, Militello M, Leone O, Rispoli MG, Ferri L, Ajdinaj P, Lanza P, Lupica A, Crescimanno G, Monastero R, Di Muzio A, Brighina F. Comorbidity in myasthenia gravis: multicentric, hospital-based, and controlled study of 178 Italian patients. *Neurol Sci*. 2024 Feb 22.
88. Misra UK, Kalita J, Singh VK, Kumar S. A study of comorbidities in myasthenia gravis. *Acta Neurol Belg*. 2020 Feb;120(1):59-64.
89. Verwijst J, Westerberg E, Punga AR. Cancer in myasthenia gravis subtypes in relation to immunosuppressive treatment and acetylcholine receptor antibodies: A Swedish nationwide register study. *Eur J Neurol*. 2021 May;28(5):1706-1715.
90. Tindall RS, Rollins JA, Phillips JT, Greenlee RG, Wells L, Belendiuk G. Preliminary results of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial of cyclosporine in myasthenia gravis. *N Engl J Med*. 1987 Mar 19;316(12):719-24.
91. Barohn RJ, McIntire D, Herbelin L, Wolfe GI, Nations S, Bryan WW. Reliability testing of the quantitative myasthenia gravis score. *Ann N Y Acad Sci*. 1998 May 13;841:769-72.
92. Sharshar T, Chevret S, Mazighi M, Chillet P, Huberfeld G, Berreotta C, Houfani M, Gajdos P. Validity and reliability of two muscle strength scores commonly used as endpoints in assessing treatment of myasthenia gravis. *J Neurol*. 2000 Apr;247(4):286-90.

93. Antozzi C, Brenna G, Baggi F, Camera G, Maggi L, Rezzani C, Montomoli C, Mantegazza R. Validation of the Besta Neurological Institute rating scale for myasthenia gravis. *Muscle Nerve*. 2016 Jan;53(1):32-7.
94. Wolfe GI, Barohn RJ, Foster BM, Jackson CE, Kissel JT, Day JW, Thornton CA, Nations SP, Bryan WW, Amato AA, Freimer ML, Parry GJ; Myasthenia Gravis-IVIG Study Group. Randomized, controlled trial of intravenous immunoglobulin in myasthenia gravis. *Muscle Nerve*. 2002 Oct;26(4):549-52.
95. Sanders DB, Tucker-Lipscomb B, Massey JM. A simple manual muscle test for myasthenia gravis: validation and comparison with the QMG score. *Ann N Y Acad Sci*. 2003 Sep;998:440-4.
96. Wolfe GI, Barohn RJ, Foster BM, Jackson CE, Kissel JT, Day JW, Thornton CA, Nations SP, Bryan WW, Amato AA, Freimer ML, Parry GJ; Myasthenia Gravis-IVIG Study Group. Randomized, controlled trial of intravenous immunoglobulin in myasthenia gravis. *Muscle Nerve*. 2002 Oct;26(4):549-52.
97. Muscle Study Group. A trial of mycophenolate mofetil with prednisone as initial immunotherapy in myasthenia gravis. *Neurology* 2008;71(6):394–9.
98. Farrugia ME, Harle HD, Carmichael C, Burns TM. The Oculobulbar Facial Respiratory score is a tool to assess bulbar function in myasthenia gravis patients. *Muscle Nerve*. 2011 Mar;43(3):329-34.
99. Barnett C, Bril V, Kapral M, Kulkarni A, Davis AM. Development and validation of the Myasthenia Gravis Impairment Index. *Neurology*. 2016 Aug 30;87(9):879-86.
100. Pasqualin F, Barnett C, Guidoni SV, Albertini E, Ermani M, Bonifati DM. Validation of the Italian version of the Myasthenia Gravis Impairment Index (MGII). *Neurol Sci*. 2022 Mar;43(3):2059-2064.
101. Raggi A, Schiavolin S, Leonardi M, Antozzi C, Baggi F, Maggi L, Mantegazza R. Development of the MG-DIS: an ICF-based disability assessment instrument for myasthenia gravis. *Disabil Rehabil*. 2014;36(7):546-55.
102. Raggi A, Leonardi M, Schiavolin S, Antozzi C, Brenna G, Maggi L, Mantegazza R. Validation of the MG-DIS: a disability assessment for myasthenia gravis. *J Neurol*. 2016 May;263(5):871-882.
103. Burns TM, Conaway MR, Cutter GR, Sanders DB; Muscle Study Group. Less is more, or almost as much: a 15-item quality-of-life instrument for myasthenia gravis. *Muscle Nerve*. 2008 Aug;38(2):957-63
104. Hehir MK, Hobson-Webb LD, Benatar M, Barnett C, Silvestri NJ, Howard JF Jr, Howard D, Visser A, Crum BA, Nowak R, Beekman R, Kumar A, Ruzhansky K, Chen IA, Pulley MT, LaBoy SM, Fellman MA, Greene SM,

- Pasnoor M, Burns TM. Rituximab as treatment for anti-MuSK myasthenia gravis: Multicenter blinded prospective review. *Neurology*. 2017 Sep 5;89(10):1069-1077.
105. Zarranz Imirizaldu. *NEUROLOGÍA*. (2013).
 106. Beghi E, Antozzi C, Batocchi AP, Cornelio F, Cosi V, Evoli A, Lombardi M, Mantegazza R, Monticelli ML, Piccolo G, et al. Prognosis of myasthenia gravis: a multicenter follow-up study of 844 patients. *J Neurol Sci*. 1991 Dec;106(2):213-20.
 107. Cosi V, Romani A, Lombardi M, Raiola E, Bergamaschi R, Piccolo G, Citterio A, Berzuini C. Prognosis of myasthenia gravis: a retrospective study of 380 patients. *J Neurol*. 1997 Sep;244(9):548-55
 108. Rousseff RT. Diagnosis of Myasthenia Gravis. *J Clin Med*. 2021 Apr 16;10(8):1736.
 109. Heitmiller RF. Myasthenia gravis: clinical features, pathogenesis, evaluation, and medical management. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*. 1999 Jan;11(1):41-6.
 110. Olanow CW, Wechsler AS, Roses AD: A prospective study of thymectomy and serum acetylcholine receptor antibodies in myasthenia gravis. *Ann Surg* 196:113-121,1982
 111. Evoli A., Padua L. Diagnosis and therapy of myasthenia gravis with antibodies to muscle-specific kinase. *Autoimmun. Rev*. 2013;12:931–935.
 112. Ekstedt J.E. Early struggles with single-fiber electromyography. *Muscle Nerve*. 2002;999:S5–S14. doi: 10.1002/mus.10140.
 113. Sanders DB, Wolfe GI, Benatar M, Evoli A, Gilhus NE, Illa I, Kuntz N, Massey JM, Melms A, Murai H, Nicolle M, Palace J, Richman DP, Verschuuren J, Narayanaswami P. International consensus guidance for management of myasthenia gravis: Executive summary. *Neurology*. 2016 Jul 26;87(4):419-25.
 114. Colović MB, Krstić DZ, Lazarević-Pašti TD, Bondžić AM, Vasić VM. Acetylcholinesterase inhibitors: pharmacology and toxicology. *Curr Neuropharmacol*. 2013 May;11(3):315-35.
 115. AIFA, Riassunto delle caratteristiche del prodotto Mestinon
 116. Mehndiratta MM, Pandey S, Kuntzer T. Acetylcholinesterase inhibitor treatment for myasthenia gravis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Oct 13;2014(10):CD006986.

117. Konishi T, Kousaka M, Yamakawa K, Matsui M, Ohta K. [Effects of acetylcholinesterase inhibitors on patients with MuSK antibody positive myasthenia gravis]. *Rinsho Shinkeigaku*. 2009 Oct;49(10):660-3.
118. Schneider-Gold C, Gajdos P, Toyka KV, Hohlfeld RR. Corticosteroids for myasthenia gravis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005 Apr 18;2005(2):CD002828.
119. Farmakidis C, Pasnoor M, Dimachkie MM, Barohn RJ. Treatment of Myasthenia Gravis. *Neurol Clin*. 2018 May;36(2):311-337.
120. Zust C, Morren JA. What are the treatment options for myasthenia gravis if first-line agents fail? *Cleve Clin J Med*. 2023 Feb 1;90(2):81-84.
121. A trial of mycophenolate mofetil with prednisone as initial immunotherapy in myasthenia gravis. *Neurology* 2008;71(6):394–9.
122. Sanders DB, Hart IK, Mantegazza R, et al. An international, phase III, randomized trial of mycophenolate mofetil in myasthenia gravis. *Neurology* 2008;71(6):400–6.
123. Hehir MK, Burns TM, Alpers J, et al. Mycophenolate mofetil in AChR-antibody-positive myasthenia gravis: outcomes in 102 patients. *Muscle Nerve* 2010;41(5):593–8.
124. Tindall RS, Phillips JT, Rollins JA, et al. A clinical therapeutic trial of cyclosporine in myasthenia gravis. *Ann N Y Acad Sci* 1993;681:539–51.
125. Liu C, Gui M, Cao Y, et al. Tacrolimus improves symptoms of children with myasthenia gravis refractory to prednisone. *Pediatr Neurol* 2017;77:42–7
126. Heckmann JM, Rawoot A, Bateman K, et al. A single-blinded trial of methotrexate versus azathioprine as steroid-sparing agents in generalized myasthenia gravis. *BMC Neurol* 2011;11:97.
127. De Feo LG, Schottlender J, Martelli NA, et al. Use of intravenous pulsed cyclophosphamide in severe, generalized myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 2002; 26(1):31–6.
128. Nowak RJ, Coffey CS, Goldstein JM, Dimachkie MM, Benatar M, Kissel JT, Wolfe GI, Burns TM, Freimer ML, Nations S, Granit V, Smith AG, Richman DP, Ciafaloni E, Al-Lozi MT, Sams LA, Quan D, Ubogu E, Pearson B, Sharma A, Yankey JW, Uribe L, Shy M, Amato AA, Conwit R, O'Connor KC, Hafler DA, Cudkowicz ME, Barohn RJ; NeuroNEXT NN103 BeatMG Study Team. Phase 2 Trial of Rituximab in Acetylcholine Receptor Antibody-Positive Generalized Myasthenia Gravis: The BeatMG Study. *Neurology*. 2022 Jan 25;98(4):e376-e389.
129. Tandan R, Hehir MK 2nd, Waheed W, et al. Rituximab treatment of myasthenia gravis: a systematic review. *Muscle Nerve* 2017;56(2):185–96.

130. Diaz-Manera J, Martinez-Hernandez E, Querol L, et al. Long-lasting treatment effect of rituximab in MuSK myasthenia. *Neurology* 2012;78(3):189–93.
131. Young C, McGill SC. Rituximab for the Treatment of Myasthenia Gravis: A 2021 Update [Internet]. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2021 Apr. PMID: 34255447.
132. Howard JF Jr, Utsugisawa K, Benatar M, Murai H, Barohn RJ, Illa I, Jacob S, Vissing J, Burns TM, Kissel JT, Muppidi S, Nowak RJ, O'Brien F, Wang JJ, Mantegazza R; REGAIN Study Group. 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.* 2017 Dec;16(12):976-986.
133. Sánchez-Tejerina D, Sotoca J, Llauro A, López-Diego V, Juntas-Morales R, Salvado M. New Targeted Agents in Myasthenia Gravis and Future Therapeutic Strategies. *Journal of Clinical Medicine.* 2022; 11(21):6394
134. Vu T, Meisel A, Mantegazza R, Annane D, Katsuno M, Aguzzi R, Enayetallah A, Beasley KN, Rampal N, Howard JF. Terminal Complement Inhibitor Ravulizumab in Generalized Myasthenia Gravis. *NEJM Evid.* 2022 May;1(5):EVIDoa2100066.
135. Howard JF Jr, Nowak RJ, Wolfe GI, Freimer ML, Vu TH, Hinton JL, Benatar M, Duda PW, MacDougall JE, Farzaneh-Far R, Kaminski HJ; Zilucoplan MG Study Group; Barohn R, Dimachkie M, Pasnoor M, Farmakidis C, Liu T, Colgan S, Benatar MG, Bertorini T, Pillai R, Henegar R, Bromberg M, Gibson S, Janecki T, Freimer M, Elsheikh B, Matisak P, Genge A, Guidon A, David W, Habib AA, Mathew V, Mozaffar T, Hinton JL, Hewitt W, Barnett D, Sullivan P, Ho D, Howard JF Jr, Traub RE, Chopra M, Kaminski HJ, Aly R, Bayat E, Abu-Rub M, Khan S, Lange D, Holzberg S, Khatri B, Lindman E, Olapo T, Sershon LM, Lisak RP, Bernitsas E, Jia K, Malik R, Lewis-Collins TD, Nicolle M, Nowak RJ, Sharma A, Roy B, Nye J, Pulley M, Berger A, Shabbir Y, Sachdev A, Patterson K, Siddiqi Z, Sivak M, Bratton J, Small G, Kohli A, Fetter M, Vu T, Lam L, Harvey B, Wolfe GI, Silvestri N, Patrick K, Zakalik K, Duda PW, MacDougall J, Farzaneh-Far R, Pontius A, Hoarty M. Clinical Effects of the Self-administered Subcutaneous Complement Inhibitor Zilucoplan in Patients With Moderate to Severe Generalized Myasthenia Gravis: Results of a Phase 2 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter Clinical Trial. *JAMA Neurol.* 2020 May 1;77(5):582-592.
136. Howard, J.F.; Bril, V.; Vu, T.; Karam, C.; Peric, S.; Margania, T.; Murai, H.; Bilinska, M.; Shakarishvili, R.; Smilowski, M.; et al. Safety, Efficacy, and Tolerability of Efgartigimod in Patients with Generalised Myasthenia Gravis (ADAPT): A Multicentre, Randomised, Placebo-Controlled, Phase 3 Trial. *Lancet Neurol.* 2021, 20, 526–536.
137. Chen H, Qiu Y, Yin Z, Wang Z, Tang Y, Ni H, Lu J, Chen Z, Kong Y, Wang Z. Efficacy and safety of the innovative monoclonal antibodies in adults with generalized myasthenia gravis: a Bayesian network analysis. *Front Immunol.* 2023 Nov 8;14:1280226

138. Zinman L, Ng E, Bril V. IV immunoglobulin in patients with myasthenia gravis: a randomized controlled trial. *Neurology* 2007;68(11):837–41.
139. Ebadi H, Barth D, Bril V. Safety of plasma exchange therapy in patients with myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 2013;47(4):510–4.
140. Liew WK, Powell CA, Sloan SR, et al. Comparison of plasmapheresis and intravenous immunoglobulin as maintenance therapies for juvenile myasthenia gravis. *JAMA Neurol* 2014;71(5):575–80.
141. Shemin D, Briggs D, Greenan M. Complications of therapeutic plasma exchange: a prospective study of 1,727 procedures. *J Clin Apher.* 2007;22(5):270-6.
142. Gronseth GS, Barohn RJ. Practice parameter: thymectomy for autoimmune myasthenia gravis (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology.* 2000 Jul 12;55(1):7-15.
143. Kissel JT, Franklin GM. Treatment of myasthenia gravis: a call to arms. *Neurology* 2000;55(1):3–4.
144. Jaretzki A 3rd. Thymectomy for myasthenia gravis: analysis of controversies--patient management. *Neurologist.* 2003 Mar;9(2):77-92.
145. Wolfe GI, Kaminski HJ, Aban IB, et al. Randomized trial of thymectomy in myasthenia gravis. *N Engl J Med* 2016;375(6):511–22.
146. Zhang J, Chen Y, Zhang H, Yang Z, Zhang P. Effects of thymectomy on late-onset non-thymomatous myasthenia gravis: systematic review and meta-analysis. *Orphanet J Rare Dis.* 2021 May 20;16(1):232.
147. Mao ZF, Mo XA, Qin C, Lai YR, Hackett ML. Incidence of thymoma in myasthenia gravis: a systematic review. *J Clin Neurol.* 2012 Sep;8(3):161-9.
148. Yasuda M, Uzawa A, Kuwabara S, Suzuki S, Akamine H, Onishi Y, Ozawa Y, Kawaguchi N, Kubota T, Takahashi MP, Suzuki Y, Watanabe G, Kimura T, Sugimoto T, Samukawa M, Minami N, Masuda M, Konno S, Nagane Y, Utsugisawa K. Clinical features and outcomes of patients with muscle-specific kinase antibody-positive myasthenia gravis in Japan. *J Neuroimmunol.* 2023 Dec 15;385:578241.
149. Wolfe GI, Oh SJ. Clinical phenotype of muscle-specific tyrosine kinase-antibody-positive myasthenia gravis. *Ann N Y Acad Sci.* 2008;
150. Rodolico C, Bonanno C, Toscano A, Vita G. MuSK-Associated Myasthenia Gravis: Clinical Features and Management. *Front Neurol.* 2020 Jul 23;11:660.
151. Behbehani R. Ocular Myasthenia Gravis: A Current Overview. *Eye Brain.* 2023 Feb 5;15:1-13.

152. Sun C, Ren Z, Miao X, Zheng Y, Zhang J, Qi X, Liu J, Qiu F. Clinical characteristics of late-onset myasthenia gravis. *Heliyon*. 2024 Mar 27;10(7):e28893.
153. Alkhawajah NM, Oger J. Late-onset myasthenia gravis: a review when incidence in older adults keeps increasing. *Muscle Nerve*. 2013 Nov;48(5):705-10.
154. Mihalache OA, Vilciu C, Petrescu DM, Petrescu C, Manea MC, Ciobanu AM, Ciobanu CA, Popa-Velea O, Riga S. Depression: A Contributing Factor to the Clinical Course in Myasthenia Gravis Patients. *Medicina (Kaunas)*. 2023 Dec 28;60(1):56.
155. Pedersen EG, Pottegård A, Hallas J, Friis S, Hansen K, Jensen PE, Gaist D. Myasthenia and risk of cancer: a population-based case-control study. *Eur J Neurol*. 2014 May;21(5):773-8.
156. McGurgan IJ, McGuigan C. Nonmelanoma skin cancer risk awareness in azathioprine-treated myasthenia gravis patients. *Brain Behav*. 2015 Sep 15;5(10):e00396.
157. Aarli JA. Myasthenia gravis in the elderly: Is it different? *Ann N Y Acad Sci*. 2008;1132:238-43.

