

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

Scuola di Medicina e Chirurgia

Dipartimento di Medicina

Corso di Laurea in Infermieristica

Tesi di laurea

**IL RUOLO DELL'INFERMIERE NELLA PRESA
IN CARICO DEL PAZIENTE AFFETTO DA
MIASTENIA GRAVIS:
*ANALISI DI UN CASO CLINICO***

Relatore: Prof. Andrea Rasola

Correlatore: Dott. Domenico Marco Bonifati

Laureanda: Elisabetta Gottardo

Matricola: 1238952

Anno accademico 2021 - 2022

“L’assistenza infermieristica è un’arte e se deve essere realizzata come un’arte, richiede una devozione totale e una dura preparazione, come per qualunque opera di pittore o scultore; con la differenza che non si ha a che fare con una tela o un gelido marmo, ma con il corpo umano, il tempio dello spirito di Dio. È una delle Belle Arti. Anzi, la più bella delle Arti Belle.”

Florence Nightingale, Una and the Lion, 1871

ABSTRACT

Caso clinico analizzato

Il caso clinico oggetto della tesi riguarda la gestione di una paziente adulta affetta da una rara malattia chiamata miastenia gravis. Il soggetto è stato preso in carico dall'Unità Operativa di Neurologia di Castelfranco Veneto e successivamente dagli ambulatori di Neurologia dell'ospedale Ca' Foncello di Treviso. I dati utilizzati, raccolti previa autorizzazione, garantiscono il rispetto della *privacy*, dell'anonimato e del segreto professionale.

Scopo della tesi

Descrivere un caso clinico di un soggetto affetto da miastenia gravis in relazione alla letteratura presente, alla gestione infermieristica e alla presa in carico globale del paziente. Identificare strategie utili al soggetto per vivere il decorso della malattia fronteggiando le problematiche più significative, valorizzando gli aspetti educativi, il supporto psicologico e la gestione a domicilio rilevanti per la qualità di vita.

Metodologia di stesura della tesi

L'analisi del caso clinico è stata effettuata tramite consultazione della cartella clinica personale della paziente. La stesura dei capitoli che compongono la tesi e la finale valutazione su tematiche innovative, sono basate sulle più recenti evidenze scientifiche.

Conclusione

Il presente case report mette in luce la complessità della miastenia gravis ed evidenzia la necessità di potenziare la conoscenza e la globale gestione dell'assistito. L'infermiere attua strategie, interventi educativi e di supporto psicologico, per migliorare la qualità di vita del paziente e della sua famiglia. Attraverso un'adeguata presa in carico e con l'implemento delle innovazioni terapeutiche, il paziente può arrivare a condurre pienamente la propria vita.

Keywords

Myasthenia Gravis, case report, nursing, education, support, management, quality of life.

INDICE

ABSTRACT	
INTRODUZIONE.....	3
Capitolo 1. LA MIASTENIA GRAVIS.....	5
1.1 Definizione ed epidemiologia.....	5
1.2 Fisiopatologia.....	5
1.3 Classificazione.....	6
1.4 Segni e sintomi.....	9
1.5 Diagnosi.....	10
1.6 Terapia.....	10
Capitolo 2. DESCRIZIONE DEL CASO CLINICO.....	13
2.1 Presentazione del caso clinico.....	13
2.2 Esordio di malattia.....	13
<i>Approfondimento 1: caratteristiche della MG con anticorpi anti-MuSK.....</i>	<i>14</i>
2.3 Evoluzione della malattia.....	15
<i>Approfondimento 2: trattamento con immunoglobuline endovena.....</i>	<i>15</i>
<i>Approfondimento 3: trattamento con plasmaferesi.....</i>	<i>16</i>
Capitolo 3. IL RUOLO DELL'INFERMIERE NELLA PRESA IN CARICO.....	19
3.1 Il ruolo in ambito ospedaliero.....	19
<i>Il ruolo dell'infermiere durante la plasmaferesi.....</i>	<i>20</i>
3.2 Il ruolo in ambito domiciliare.....	22
<i>Educazione nella gestione del CVC a domicilio.....</i>	<i>23</i>
<i>Supporto infermieristico nella quotidianità</i>	<i>24</i>
Capitolo 4. <i>BEST PRACTICE</i> BASATE SULLA LETTERATURA PRESENTE.....	29
4.1 È possibile ridurre il verificarsi degli eventi avversi causati dai corticosteroidi?.....	29
4.2 Rituximab.....	30
4.3 Eculizumab	32
4.4 <i>Management</i> infermieristico nel trattamento con le nuove terapie	34
DISCUSSIONE.....	37
CONCLUSIONE.....	39
BIBLIOGRAFIA	
ALLEGATI	

INTRODUZIONE

La scelta di trattare questo argomento come tematica della mia tesi nasce da una personale esperienza che mi ha permesso di osservare da vicino le numerose sfumature della miastenia gravis realizzando che spesso, patologie rare come questa, non godono della giusta importanza. La limitata conoscenza da parte del personale sanitario porta ad una difficoltà nella gestione dei soggetti che ne sono affetti e rende più complicata una presa in carico globale. Questa situazione può portare ad un ritardo diagnostico e ad un rallentamento nella progettazione di piani terapeutici opportuni, volti ad ottenere un controllo soddisfacente dei sintomi e un decorso di malattia dignitoso.

La miastenia gravis (in seguito abbreviato: MG) è una patologia del tutto particolare e insolita, il cui nome deriva dal greco e significa “grave debolezza muscolare”.

Si tratta di una malattia cronica, causata da una risposta autoimmune che compromette la normale trasmissione degli impulsi dai nervi ai muscoli. Di conseguenza, le persone affette da MG sperimentano una stanchezza costante e un affaticamento muscolare che le costringe a dover rallentare i ritmi e a ridurre le attività della propria vita quotidiana. Generalmente i soggetti colpiti da questa malattia riferiscono un impedimento nel mantenere una o entrambe le palpebre sollevate e una visione sdoppiata, difficoltà nella masticazione e nella deglutizione. In alcuni casi, la patologia può aggravarsi, provocando gravi problematiche respiratorie (1).

Secondo l'Osservatorio delle Malattie Rare (OMaR), la miastenia gravis può insorgere a qualunque età, ma si manifesta più frequentemente nelle donne tra i 20 e i 40 anni e tra i 50 e i 60 anni nel sesso maschile. In Europa, la prevalenza della MG è stimata in un caso ogni 5.000 persone, numero che la rende una malattia rara e, quindi, poco conosciuta (2).

La gestione di questa patologia non è affatto semplice e spesso si riscontrano delle difficoltà già al momento della diagnosi in quanto, la presenza di sintomi aspecifici e la diversità di autoanticorpi coinvolti, possono condurre a valutazioni errate che ritardano la presa in carico del paziente. Esistono, infatti, diverse forme di miastenia che si differenziano per sintomatologia e che possono richiedere differenti approcci terapeutici.

L'attenzione da parte dei sanitari, quindi, è rivolta sempre di più nel cercare di formulare il più precocemente possibile una diagnosi per poter attribuire un significato alla sintomatologia e prescrivere un trattamento adeguato al paziente. Questo può condurre, però, a dare meno importanza alla gestione della vita personale del soggetto e alla sua quotidianità,

portando in secondo piano le sue emozioni e le preoccupazioni di fronte ad una patologia così insolita.

La tesi mira alla descrizione della patologia attraverso l'analisi di un caso clinico specifico in relazione alla letteratura presente, ponendo l'attenzione sulla gestione infermieristica durante il decorso della malattia. Viene posto in evidenza il ruolo che ha l'infermiere nell'offrire al paziente e alla sua famiglia degli strumenti necessari per vivere la malattia fronteggiando le problematiche più significative. L'avanzamento della scienza medica ha condotto nuovi studi che riguardano importanti innovazioni nel trattamento della miastenia gravis, che potrebbero risultare fondamentali per sostituire la terapia con cortisonici, ritenuta responsabile di numerosi effetti collaterali debilitanti per la vita dei pazienti.

Lo scopo è quello di considerare come, con una più completa conoscenza di tale patologia e con un adeguato approccio globale al paziente, è possibile sostenere il malato affinché egli possa vivere la propria vita in modo autonomo e soddisfacente.

Solo attraverso una corretta presa in carico, il supporto della famiglia e la forza di non arrendersi mai, il paziente potrà ristabilire il proprio equilibrio e una *routine* che gli permetta di tornare a condurre una vita normale, senza sentirsi ogni giorno malato.

CAPITOLO 1

LA MIASTENIA GRAVIS

1.1 Definizione ed epidemiologia

La miastenia gravis è una malattia cronica autoimmune, dovuta alla produzione di autoanticorpi diretti contro i recettori dell'acetilcolina a livello della giunzione neuro-muscolare, alterando la trasmissione degli impulsi dal nervo al muscolo (3). Generalmente la MG colpisce i muscoli volontari, con effetti particolarmente evidenti sui muscoli che controllano gli occhi, la bocca, la gola e gli arti, provocando una generale debolezza muscolare peggiorata dall'esercizio fisico e che migliora con il riposo. Si manifesta con problemi dei muscoli oculomotori, comprese palpebre cadenti (ptosi) e visione doppia (diplopia), può coinvolgere i muscoli facciali e portare a difficoltà nella masticazione, nella parola e nella deglutizione. La MG non è considerata una malattia ereditaria ed è possibile controllare la sintomatologia attraverso un trattamento personalizzato sia sintomatico che immunosoppressivo (4).

Il rapporto femmine/maschi è di 2:1 con una maggior incidenza tra i 20 e i 30 anni nelle donne e tra i 50 e i 60 negli uomini. Solo il 10% dei casi di malattia si manifesta sotto i 10 anni. In Italia si stima vi siano circa 10.000 pazienti miastenici, anche se alcuni dati parlano di quasi 20.000 casi (5).

La mortalità per malattia è associata ad un tasso intraospedaliero del 2,2% e del 4,7% in caso di una crisi miastenica. Negli ultimi decenni è stato osservato un crescente aumento della prevalenza, probabilmente dovuto ad un miglioramento della diagnosi, alla riduzione della mortalità e all'allungamento dell'aspettativa di vita. La maggior parte dei pazienti con MG, moriva per insufficienza respiratoria o polmonite. L'aumento della prevalenza riguarda in particolare i soggetti affetti da miastenia ad esordio tardivo (> 50 anni ma spesso anche oltre), in futuro ci aspettiamo un numero più elevato di pazienti affetti da questa patologia con più comorbidità e necessità di un trattamento più complesso (6).

1.2 Fisiopatologia

In condizioni fisiologiche, i segnali che controllano la contrazione, vengono trasmessi dal nervo al muscolo attraverso una regione denominata giunzione neuro-muscolare o sinapsi. Quando nel terminale nervoso arriva l'impulso elettrico (depolarizzazione) viene rilasciata,

da vescicole presenti nel terminale sinaptico, una molecola chiamata acetilcolina che si lega a recettori specifici presenti sulla membrana muscolare. Il recettore dell'acetilcolina è composto da 5 subunità (due α , una β , una ϵ , e una δ), il legame con le molecole di acetilcolina, provoca un cambio di conformazione con l'apertura di un canale ionico. L'apertura di questo canale permette l'ingresso di sodio, provocando di conseguenza la contrazione muscolare. Successivamente, l'acetilcolina viene degradata dall'enzima acetilcolinesterasi nello spazio sinaptico arrestando in questo modo l'effetto provocato sul muscolo.

Nella miastenia gravis abbiamo una produzione di autoanticorpi diretti contro i recettori dell'acetilcolina che bloccano, alterano o distruggono il recettore impedendo al muscolo di contrarsi in maniera corretta a seguito di un impulso nervoso. Ecco, dunque, la comparsa dei sintomi tipici quali la debolezza muscolare e l'affaticamento specialmente in seguito allo sforzo fisico (7,8).

1.3 Classificazione

La miastenia gravis viene classificata in sottogruppi sulla base dell'età di esordio, delle caratteristiche cliniche e degli anticorpi coinvolti.

Classificazione Immunologica

- Nella MG, circa l'85% dei pazienti, presenta autoanticorpi contro il recettore nicotinico dell'acetilcolina (anticorpi anti-AChR). Essi provocano una distruzione dei recettori causando un'alterazione della placca neuromuscolare (9) secondo il meccanismo descritto nel paragrafo precedente (1.2 Fisiopatologia).
- In alcuni pazienti con MG, non si trovano anticorpi anti-AChR con i test attualmente in uso, pertanto questo sottogruppo veniva identificato con il termine "sieronegativo". In parte la presenza di pazienti sieronegativi deriva da alcuni limiti dei metodi di laboratorio applicati ma, in altri casi, dalla presenza di un processo autoimmune diretto contro bersagli diversi dall'AChR. In circa il 40% dei pazienti sieronegativi sono presenti anticorpi anti-MuSK, un'altra percentuale di soggetti presenta anticorpi anti-LRP4. Esiste, però, un piccolo gruppo di pazienti con MG considerata "triplo sieronegativa" in quanto non risulta presente ai test nessuno dei tre anticorpi nominati (10).

- La tirosin-chinasi muscolo-specifica (MuSK) è un polipeptide localizzato nella giunzione neuro-muscolare che concorre a stabilizzare e a mantenere aggregato AChR, contribuendo a mantenere la normale funzione della giunzione. Approssimativamente il 7 – 10% dei pazienti con MG è affetto da questa tipologia di anticorpi (11). La MG anti-MuSK si manifesta prevalentemente nelle donne di mezza età e presenta alcune caratteristiche differenti rispetto alle altre forme di MG (10,12).
- LRP4 è il recettore della glicoproteina agrina, che viene rilasciata dal terminale nervoso e collabora con le altre proteine nel mantenere l'integrità della giunzione neuro-muscolare. La MG anti-LRP4 colpisce maggiormente il sesso femminile (10) ed è presente in circa il 2-50% dei casi di doppia sieronegatività (11).

Classificazione Clinico – patologica

- I pazienti caratterizzati da MG ad esordio precoce (< 50 anni per definizione), sono principalmente donne al di sotto dei 40 anni. Presentano iperplasia della ghiandola timica e anticorpi anti-AChR.
- La MG ad esordio tardivo si manifesta maggiormente nel sesso maschile con esordio dopo i 50 anni. I soggetti presentano un'istologia timica normale o un'atrofia timica e, in genere, hanno un decorso più grave rispetto ai pazienti affetti da MG precoce. Questo potrebbe essere dovuto alla presenza, oltre agli anticorpi anti-AChR, di anticorpi anti-muscolo (anti-titina) che provocano una più grave debolezza muscolare e frequenti crisi miasteniche.
- Circa il 15% dei pazienti con miastenia ha un tumore epiteliale del timo (timoma) che può colpire indipendentemente uomo e donna e manifestarsi a qualsiasi età (con un picco verso i 50 anni). In questi pazienti viene praticata l'asportazione della ghiandola del timo (timectomia) allo scopo di rimuovere il tumore, ma questo non esclude la necessità di un trattamento farmacologico cronico per il controllo dei sintomi miastenici (12).

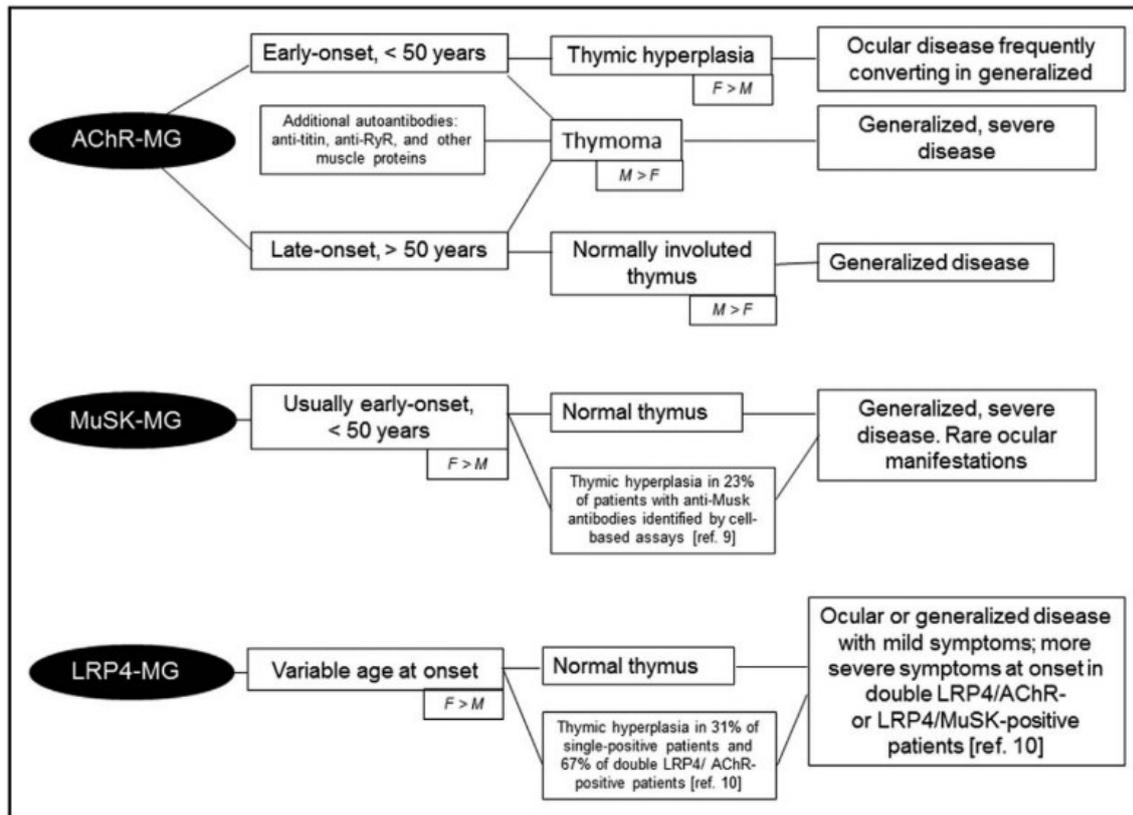


Figura 1: classificazione dei sottogruppi nella miastenia gravis.

Tratto da: *Diagnosis and treatment of Myasthenia Gravis* (13).

Manifestazioni cliniche

La MGFA (*Myasthenia Gravis Foundation of America*), una fondazione americana che si occupa di trattare e curare la malattia, ha creato una classificazione per identificare sottogruppi di pazienti che rappresentano caratteristiche cliniche e gravità differenti di MG e che possono indicare prognosi o risposte diverse alla terapia. La patologia viene, quindi, suddivisa nelle seguenti classi in base alla gravità clinica:

- *Classe I: debolezza limitata ai muscoli oculari; ci può essere debolezza nella chiusura degli occhi ma tutti gli altri muscoli sono normali.*
- *Classe II: debolezza lieve che colpisce muscoli diversi da quelli oculari; può esserci debolezza muscolare oculare di qualsiasi gravità.*
- *Classe III: debolezza moderata che colpisce muscoli diversi da quelli oculari; può avere anche debolezza muscolare oculare di qualsiasi gravità.*

- *Classe IV: debolezza grave che colpisce muscoli diversi da quelli oculari; può avere anche debolezza muscolare oculare di qualsiasi gravità.*
- *Classe V: definita come intubazione, con o senza ventilazione meccanica, tranne quando impiegata come operazione postoperatoria di routine.*

L'uso del sondino naso-gastrico senza intubazione colloca il paziente nella classe IVb.

Le classi II, III e IV possono essere a loro volta divise in:

- A. Colpisce prevalentemente i muscoli degli arti, del tronco o entrambi. Può avere anche coinvolgimento minore dei muscoli orofaringei.*
- B. Colpisce prevalentemente i muscoli orofaringei, respiratori o entrambi. Può avere anche un coinvolgimento minore o uguale di arti e tronco (14).*

1.4 Segni e sintomi

La miastenia gravis è caratterizzata da debolezza muscolare generale e affaticabilità che peggiora durante lo sforzo fisico e nelle ore serali. Il paziente miastenico, nel 70-80% dei casi, presenta disturbi oculari che comprendono abbassamento di una o entrambe le palpebre (ptosi palpebrale) e sdoppiamento della vista (diplopia). Nel 15% circa dei soggetti la malattia riguarda solo i muscoli oculari (miastenia oculare), ma nella maggioranza dei casi, già nei primi anni dall'esordio, la debolezza si estende anche ad altre parti del corpo (miastenia generalizzata). Questo causa una difficoltà nel normale utilizzo degli arti, una mancanza di forza nel mantenere il collo eretto e la testa sollevata. Vengono colpiti anche i muscoli del viso, provocando un impedimento nella mimica facciale e una riduzione dell'espressività del volto. Possono essere coinvolti anche i muscoli masticatori, della faringe, della lingua, provocando difficoltà nella deglutizione (disfagia) e nella masticazione. Anche la voce può subire delle modificazioni e diventare più "nasale", usualmente dopo aver parlato più o meno a lungo. La manifestazione più grave di questa patologia si ha nel momento in cui vengono coinvolti i muscoli respiratori con conseguente dispnea. L'insufficienza respiratoria diventa un'emergenza per la quale il paziente, talvolta, è costretto all'intubazione. I pazienti affetti da MG possono manifestare "crisi miasteniche" caratterizzate da un progressivo e rapido peggioramento dei disturbi bulbari e respiratori (3).

1.5 Diagnosi

Diagnosticare la miastenia gravis non risulta semplice e scontato ma i primi segnali d'allarme sono sicuramente la mancanza di forza muscolare e la debolezza costante, accompagnati da ulteriori sintomi più specifici. Inizialmente, quindi, il medico procederà con l'eseguire un esame obiettivo partendo dai sintomi riferiti dal paziente, mentre un ottico o un oculista potrebbe notare segni tipici come la diplopia e la ptosi. All'esordio, esami neuroradiologici, possono essere eseguiti per escludere patologie a carico del sistema nervoso centrale che possono mimare la miastenia.

Il principale test per la MG è un esame del sangue attraverso il quale si esegue un dosaggio degli anticorpi per ricercare quello responsabile della malattia (anti-AchR o anti-MuSK). Tuttavia, la negatività a questo test, non esclude la presenza di malattia.

Un altro elemento utile per la diagnosi di MG è la somministrazione di farmaci anticolinesterasici che favoriscono la trasmissione neuro-muscolare producendo un netto miglioramento della sintomatologia in breve tempo.

Viene poi utilizzata l'elettromiografia (EMG) come esame strumentale per valutare la presenza di affaticabilità muscolare dopo stimolazione ripetitiva del nervo.

Infine, attraverso indagini radiologiche come la tomografia assiale computerizzata (TAC) o la risonanza magnetica nucleare (RM) del torace, è possibile verificare se il timo è aumentato di dimensioni a causa di un timoma (1,3,4).

1.6 Terapia

Il trattamento della miastenia gravis è in grado, nella maggior parte dei casi, di controllare la sintomatologia e limitare il verificarsi delle crisi per migliorare la qualità di vita dei pazienti. I farmaci anticolinesterasici, come la piridostigmina, sono i più utilizzati come primo approccio. Agiscono inibendo la colinesterasi e quindi permettendo all'acetilcolina di agire più a lungo sui recettori della stessa aumentando, quindi, la contrazione muscolare. Sono in grado di ridurre o anche migliorare notevolmente la sintomatologia ma non agiscono sulla causa che scatena la malattia. Possono causare diversi effetti collaterali quali crampi allo stomaco, nausea, aumento delle secrezioni bronchiali e salivari. Questo tipo di farmaco è meno efficace nei pazienti con anticorpi anti-MuSK che presentano spesso, invece, importanti effetti collaterali. Nel caso in cui i farmaci anticolinesterasici non fossero sufficienti a controllare i sintomi, si ricorre ai corticosteroidi (in genere il prednisone) che

agiscono sul sistema immunitario inibendo la produzione degli anticorpi anti-AChR e anti-MuSK responsabili della malattia. Essi possono causare un peggioramento dei sintomi durante il primo periodo di assunzione e sono responsabili di effetti collaterali quali l'aumento di peso, cataratta, osteoporosi, diabete e un aumento del rischio di infezioni. Se i farmaci steroidei non funzionassero o qualora dovessero essere assunti per un periodo prolungato a dosaggi elevati, è consigliabile l'assunzione di farmaci immunosoppressori (azatioprina). In alcuni casi possono sostituire i corticosteroidi nella terapia a lungo termine ma non sono privi di effetti indesiderati come possibili problemi al fegato e alla crisi ematica oltre ad un aumentato rischio infettivo in rapporto al grado di immunosoppressione. Il trattamento della MG può includere la necessità di somministrazione endovenosa di immunoglobuline umane che agiscono inibendo la produzione e gli effetti degli anticorpi responsabili della malattia. In genere, nelle fasi di emergenza della MG, viene utilizzata la plasmateresi: una procedura che permette di rinnovare il plasma eliminando gli anticorpi dannosi presenti. Immunoglobuline e plasmateresi non sostituiscono la terapia farmacologica ma vengono utilizzate nelle forme più gravi di miastenia e durante le riacutizzazioni della malattia.

Infine, nei casi di MG con presenza di timoma, è possibile procedere all'asportazione del timo (timestomia) con lo scopo di ridurre i sintomi e diminuire il dosaggio dei farmaci.

La timestomia viene utilizzata anche nella miastenia generalizzata ad esordio precoce con anti-AChR e presenza di iperplasia timica alla TAC torace (3).

CAPITOLO 2

DESCRIZIONE DEL CASO CLINICO

2.1 Presentazione del caso clinico

Il presente lavoro ha lo scopo di descrivere il caso specifico di una paziente affetta da miastenia gravis a partire dall'esordio di malattia con le peculiarità che la caratterizzano, fino al momento della dimissione in seguito al ricovero ospedaliero. Al ritorno a domicilio, la paziente sarà portatrice di un presidio invasivo chiamato Catetere Venoso Centrale (in seguito abbreviato: CVC), che richiederà delle precise accortezze e una consapevole attenzione verso le possibili complicanze. Il *focus* centrale sarà posto sul ruolo che ricopre l'infermiere nell'educare il soggetto alla gestione del presidio di cui è portatore e nel supporto globale alla qualità di vita del paziente.

2.2 Esordio di malattia

La paziente oggetto della tesi è una signora di 53 anni che ha sempre vissuto la propria vita in salute e in modo attivo, svolgendo attività di vario tipo e occupandosi della propria famiglia. A fine luglio dell'anno 2019, appena compiuti i 50 anni, avverte una generale stanchezza che si accentua nei momenti di maggior sforzo fisico e una strana sensazione di instabilità e mancanza di equilibrio durante la normale camminata. Ricorda, inoltre, che nel mese di luglio aveva dovuto assumere più cicli di antibiotico per curare una cistite recidivante. La paziente riferisce di non aver dato troppa importanza a questi sintomi e di non essersi allarmata, pensando ad una stanchezza più marcata dovuta ad una maggiore attività o semplicemente all'età che avanza. Queste insolite sensazioni, però, non cessano e nel mese di agosto la paziente comincia a manifestare diplopia, avvertita specialmente durante la guida in auto. Tramite il Medico di Medicina Generale (in seguito abbreviato: MMG), la paziente viene inviata ad eseguire una visita urgente da un oculista che non constata problematiche legate propriamente all'occhio. Viene, allora, richiesta una visita neurologica ma, durante i giorni successivi, la signora peggiora percependo una sensazione di pesantezza in tutto il corpo. Si reca, quindi, al pronto soccorso di Castelfranco Veneto dove viene eseguito un *check-up* completo che comprende la visita neurologica e gli esami del sangue di *routine*. I medici iniziano a sospettare la possibile presenza di MG, data la sintomatologia presente; perciò, la paziente viene inviata ad eseguire gli esami del sangue

per la ricerca delle malattie autoimmuni, compreso il dosaggio di autoanticorpi specifici per la miastenia gravis. I risultati delle analisi per la ricerca di anticorpi anti-AChR, però, risultano negativi. La paziente, dunque, torna a casa priva di una diagnosi che spieghi l'insolita sintomatologia, ma nel mese di agosto le manifestazioni aumentano: i muscoli cominciano a cedere e la paziente avverte molta difficoltà nello svolgere le azioni più semplici come fare le scale o alzarsi dal letto la mattina. Tenere gli occhi aperti e guardare crea instabilità, cefalea e nausea a causa della diplopia. Il collo è dolorante e risulta complicato mantenere la testa fisiologicamente eretta per mancanza di forza. La paziente comincia ad utilizzare un bendaggio che copre uno dei due occhi, per riuscire a non vedere doppio. Il MMG decide di inviare la paziente nuovamente al pronto soccorso, dove arriva con una carrozzina per l'incapacità di camminare da sola. La paziente viene presa in carico da una neurologa dell'ospedale di Castelfranco Veneto che effettua una completa visita neurologica, prescrive un trattamento farmacologico con l'uso di cortisone ed esami da eseguire a Padova per ricercare differenti autoanticorpi responsabili della miastenia gravis (anticorpi anti-MuSK). Durante il mese di settembre la paziente non migliora e comincia a percepire gli effetti collaterali conseguenti all'utilizzo di cortisone, quali tachicardia, insonnia, agitazione. A fine settembre l'esito degli esami eseguiti a Padova dimostrano: positività per gli anticorpi anti-MuSK per miastenia gravis.

Approfondimento 1

Caratteristiche della MG con anticorpi anti-MuSK.

La MG caratterizzata da anticorpi anti-MuSK è una tipologia definita di recente che costituisce circa il 10% dei pazienti affetti da miastenia gravis ed è più diffusa nei Paesi mediterranei rispetto a quelli settentrionali d'Europa. Si manifesta più frequentemente nelle donne e clinicamente, di solito, si presenta in forma più grave. La malattia ha spesso una rapida progressione e, a differenza della tipologia anti-AChR, coinvolge in particolare i muscoli bulbari, del collo e respiratori con maggior frequenza di crisi respiratorie potenzialmente letali. Spesso i pazienti sperimentano la "sindrome della testa cadente" con debolezza marcata dei muscoli estensori del collo e almeno la metà dei pazienti non risponde ai farmaci anticolinesterasici. Sono, invece, considerate più efficaci le terapie con immunoglobuline e la plasmaferesi ma non è indicata la timectomia per pazienti con questa tipologia di MG. A volte, a causa della sintomatologia e dell'assenza di risposta

agli anticolinesterasici, la MG anti-MuSK può essere confusa con la Sclerosi Laterale Amiotrofica (SLA) (15).

2.3 Evoluzione della malattia

In seguito alla diagnosi, viene modificato il trattamento farmacologico, con l'aumento progressivo delle dosi di cortisone fino a raggiungere l'assunzione di 50 mg al giorno. A metà ottobre i sintomi ancora non migliorano, anzi, la paziente riferisce difficoltà respiratoria soprattutto durante la notte, difficoltà nella deglutizione, aumento di diplopia e ptosi, limitazione nell'eseguire le attività di vita quotidiana (denominate con la sigla ADL, dall'inglese *Activities of Daily Living*) come preparare un pranzo, lavarsi i capelli o camminare.

Dal 15 al 31 ottobre avviene il primo ricovero nel reparto di Neurologia dell'ospedale di Castelfranco Veneto, su decisione della neurologa. La paziente viene ospedalizzata con diagnosi di "riacutizzazione di miastenia gravis anti-MuSK" con progressiva ptosi, diplopia, disfagia e *deficit* della forza con astenia diffusa. Durante il ricovero vengono eseguiti esami di laboratorio che mostrano riduzione del numero di globuli rossi con emoglobina nei limiti della norma, piastrinopenia, valori della coagulazione (PT, PTT e fibrinogeno) in diminuzione e alterazione dei valori delle immunoglobuline. Alla paziente viene diagnosticata una disfagia, pertanto si opta per la somministrazione di una dieta priva di cibi solidi e liquidi addensati per facilitare l'alimentazione e prevenire l'ostruzione delle vie aeree o la polmonite *ab ingestis* dovuta all'inalazione di cibo. Dalle indagini eseguite e la sintomatologia presente, viene scelto per la paziente un trattamento che comprende la somministrazione di immunoglobuline umane endovena (0,4 gr/kg/die per 5 giorni), associato all'assunzione di cortisone (deltacortene 75 mg/die).

Approfondimento 2

Trattamento con immunoglobuline endovena.

Le immunoglobuline (in seguito abbreviato: Ig), somministrate per via endovenosa, agiscono attraverso un complesso meccanismo che coinvolge quasi ogni componente del sistema immunitario. Le Ig, una volta iniettate, si legano direttamente agli anticorpi che causano la malattia e li neutralizzano alleviando l'attacco immunitario. La dose indicata per singolo paziente è 2 g/kg, divisi in 2-3 giorni o in 2-5 giorni se è ricoverato in ospedale.

I soggetti possono manifestare effetti collaterali di lieve entità, come cefalea, mentre complicanze di elevata gravità (insufficienza renale, disidratazione, ictus, infarto) sono rare (16,17).

Questo piano terapeutico, però, non causa alcun miglioramento significativo dei sintomi; perciò, si opta per un trattamento di plasmferesi. Data la difficoltà a reperire uno stabile accesso periferico, viene posizionato un Catetere Venoso Centrale (CVC) a 3 vie, in giugulare interna destra, per agevolare e rendere più efficiente il trattamento di plasmferesi. La paziente, attraverso le plasmferesi, ottiene un buon miglioramento rispetto alla situazione iniziale e viene, quindi, dimessa con l'indicazione di eseguire le plasmferesi (10 circa) recandosi in ospedale durante i mesi di ottobre e novembre.

Si esegue un tentativo di rimozione del CVC, in seguito al miglioramento dei sintomi, con la prescrizione al proseguimento della terapia farmacologica precedente con l'aggiunta dell'immunosoppressore (azatioprina 50 mg/die). Purtroppo le condizioni successive caratterizzate da diplopia, ptosi marcata e ipostenia, richiedono nuovamente l'inserimento del presidio per poter proseguire il trattamento con plasmferesi presso il *Day Hospital*. Nel mese di dicembre, la paziente esegue 11 plasmferesi, recandosi in ospedale per eseguire la procedura. Dunque, l'associazione della terapia farmacologica alla plasmferesi, sembra essere il trattamento più efficace per ottenere un miglioramento dei sintomi della malattia.

Approfondimento 3

Trattamento con plasmferesi.

La procedura di plasmferesi (dall'inglese *plasma-exchange*) è una tecnica extracorporea di purificazione del sangue (18), eseguita solitamente durante le cosiddette crisi, in particolare nei pazienti miastenici con anticorpi anti-MuSK. Lo scopo è quello di produrre una rapida riduzione degli autoanticorpi per portare ad un miglioramento clinico (19); può seguire o precedere la somministrazione di Ig endovena e la procedura può essere eseguita sia tramite accesso venoso periferico che centrale. Consiste nel sostituire il plasma contenente anticorpi nocivi con il plasma del paziente una volta eliminati gli anticorpi nocivi (o più raramente di un donatore) o con albumina al 5% (16,17).

Gli effetti collaterali più frequenti sono crampi legati alla riduzione dei livelli di calcio, nausea, vomito, ipotonia.

I crampi sono la conseguenza dell'uso di sodio citrato nella preparazione del plasma; pertanto, la somministrazione di gluconato di calcio prima di iniziare la procedura, può prevenire tale complicanza. Possiamo avere poi reazioni anafilattiche associate all'uso di plasma oppure complicanze emorragiche dovute alla diminuzione dei fattori della coagulazione. Nonostante ciò, gli effetti che pongono il paziente a rischio di vita sono rarissimi e, generalmente, associati alla gravità delle condizioni cliniche del paziente prima della procedura, piuttosto che alla procedura di per sé (20).

I primi giorni di gennaio, a causa di iperpiressia e peggioramento della ptosi, la paziente viene ospedalizzata immediatamente per sospetto di infezione del CVC. La condizione viene trattata con la somministrazione di antibiotico, ulteriori plasmaferesi e con la trasfusione di emazie concentrate per alzare il livello di emoglobina nel sangue che risultava essere al di sotto dei limiti della norma (Hb 83 g/L). L'assistita viene dimessa il 14 gennaio 2020 con diagnosi di "anemia sideropenica in paziente miastenica". Tornata a domicilio, la paziente prosegue il trattamento farmacologico prescritto con l'aggiunta di compresse di ferro, si reca in *Day Hospital* con cadenza settimanale per sostituire la medicazione del CVC ed esegue circa altre 3 plasmaferesi nel mese di febbraio. A marzo, successivamente alla visita di controllo, la neurologa nota che la paziente è migliorata e decide di rimuovere il Catetere Venoso Centrale.

I sintomi si stabilizzano e la signora affronta le limitazioni provocate dalla malattia nella vita di tutti i giorni, cercando di adattarsi e accettare i cambiamenti. La paziente viene presa in carico dalla Neurologia dell'ospedale di Treviso e, nei mesi successivi, manifesta due ricadute tipiche nella MG che implicano l'aumento di azatriopina da parte del medico. Attualmente, tra le varie ricadute della malattia, la paziente assume deltacortene 17,5 mg a giorni alterni e 75mg/die di azatriopina.

CAPITOLO 3

IL RUOLO DELL'INFERMIERE NELLA PRESA IN CARICO

Secondo il Codice Deontologico:

l'infermiere è la figura professionale che agisce in modo autonomo e responsabile (Art. 1) per il bene della persona, della famiglia e della collettività (Art. 2). Si prende cura del paziente, rispettando le sue scelte, la sua dignità (Art. 3), rendendosi disponibile all'ascolto e al dialogo (Art. 4). L'infermiere collabora con gli altri professionisti (Art. 12) nel promuovere i corretti stili di vita (Art. 7) e si assicura che l'assistito riceva le informazioni necessarie per conoscere il proprio stato di salute (Art. 15) (21).

Il caso analizzato dimostra come una paziente con miastenia gravis necessiti di una presa in carico che comprenda attività infermieristiche sia in ambito ospedaliero che domiciliare. In questo capitolo vengono illustrate le regolari mansioni e le conoscenze specifiche che l'infermiere deve possedere all'interno dell'ospedale per una corretta gestione del paziente affetto da MG. Successivamente viene posta l'attenzione sull'educazione nella gestione del CVC a domicilio e le modalità con cui l'infermiere può fornire supporto al soggetto malato per affrontare la quotidianità.

3.1 Il ruolo in ambito ospedaliero

L'infermiere, all'interno dell'ospedale, ricopre un ruolo fondamentale nella gestione del paziente affetto da miastenia gravis. La sua attività si basa sull'assistenza globale all'assistito, che si attua durante il ricovero ospedaliero (somministrazione dei farmaci prescritti, monitoraggio dei parametri vitali), durante le diverse procedure terapeutiche (infusione di immunoglobuline, plasmaferesi) e al momento della dimissione (educazione e spiegazione delle possibili strategie d'attuare). Quando il paziente viene preso in carico dal reparto, l'infermiere effettua un iniziale colloquio per raccogliere l'anamnesi familiare e patologica. Nel momento in cui il medico prescrive i diversi trattamenti terapeutici per l'assistito, l'infermiere procede con l'allestimento delle terapie (fleboclisi), somministra i farmaci con l'adeguato dosaggio, esegue iniezioni, effettua medicazioni ed esami ematochimici. Il monitoraggio del paziente è di pertinenza dell'infermiere che è responsabile della rilevazione dei parametri vitali come la pressione arteriosa, la frequenza cardiaca e

respiratoria, la saturazione e dell'esecuzione di specifici controlli attraverso l'elettrocardiogramma (ECG). I segni, i sintomi e i cambiamenti manifestati dal paziente, devono sempre essere adeguatamente documentati all'interno della cartella clinica. L'infermiere deve essere in grado di analizzare i bisogni dell'assistito, per pianificare un'assistenza infermieristica adatta e per offrire supporto psicologico al paziente e alla sua famiglia. Questi rappresentano i compiti principali che, solitamente, un infermiere ricopre all'interno di un reparto ospedaliero.

La particolarità di alcuni pazienti con miastenia gravis, è la necessità di sottoporsi alla procedura di plasmferesi come trattamento della malattia. All'infermiere che si occupa di pazienti miastenici, è richiesta una conoscenza della specifica procedura e una preparazione tecnica adeguata per poter agire in sicurezza e offrire al paziente una presa in carico idonea. La plasmferesi viene solitamente eseguita dagli ematologi trasfusionisti e il paziente non necessita di una particolare preparazione se non di possedere un accesso venoso centrale per l'esecuzione della procedura se gli accessi periferici non sono sufficienti. Il paziente viene posizionato supino, vengono scartati i primi 3-5 ml di sangue dal catetere ed eseguito il lavaggio di esso con fisiologica eparinata. Successivamente, i due lumi del CVC, vengono collegati al macchinario specifico che procederà con il prelevare da uno il sangue del paziente per scartare ciò che è nocivo, per poi restituire attraverso il secondo lume lo stesso plasma, così, depurato o albumina al 5% (22).

Il ruolo dell'infermiere durante la plasmferesi

Prima dell'inizio della terapia, l'infermiere deve confermare l'identità del paziente e verificare che sia presente il consenso informato per poter eseguire la procedura. Successivamente è necessario verificare la presenza di un accesso vascolare periferico o centrale che sia appropriato e funzionante. È compito dell'infermiere informare il paziente sulla funzione della plasmferesi, spiegare in che modo verrà eseguita la procedura e rispondere agli eventuali dubbi e chiarimenti che nascono dall'assistito. Lo scopo è quello di avere di fronte un paziente il più possibile informato sulle azioni che verranno eseguite su di lui e cercare, in questo modo, di ridurre l'ansia generata da trattamenti insoliti e poco conosciuti che spesso possono spaventare. Disporsi in atteggiamento di ascolto, è un ottimo modo per instaurare un rapporto di fiducia con il paziente, essenziale per ridurre le preoccupazioni e dimostrare di essere presenti per qualsiasi necessità. Considerando che il

paziente dovrà permanere diverse ore in quel luogo per svolgere la procedura, è utile favorire un ambiente calmo e confortevole, utilizzando delle luci non troppo forti oppure tenendo della musica in sottofondo. La tecnica di purificazione del sangue che viene utilizzata nella plasmateresi, provoca un abbassamento importante della temperatura corporea; pertanto, è consigliato coprire il paziente con delle coperte per facilitare la termoregolazione e aumentare il *comfort*. È di fondamentale importanza monitorare i parametri vitali prima, durante e in seguito alla procedura per valutare lo stato di salute del paziente e la manifestazione di possibili complicanze. Vengono misurati, dunque, la pressione arteriosa, la frequenza cardiaca, la frequenza respiratoria, la saturazione, la temperatura corporea; ma anche lo stato di coscienza e il peso corporeo da riferire al medico per stabilire il dosaggio dei farmaci adeguato. In seguito alla prescrizione da parte del medico, vengono eseguiti gli esami ematochimici previsti e, successivamente, viene preparato il materiale necessario, il *kit* adatto e il macchinario con i liquidi di sostituzione previsti. La plasmateresi è una procedura piuttosto delicata che richiede alti standard di igiene, già a partire dalla preparazione del materiale, in quanto il rischio di contrarre infezioni, è molto alto.

In seguito al collegamento del paziente al macchinario, l'infermiere attua un continuo monitoraggio dei parametri vitali, registrando i dati nella cartella clinica. Egli deve saper riconoscere le possibili complicanze (prurito, nausea, febbre, cefalea, ipocalcemia, segni di infezione, sanguinamento, ematoma) e, in caso di comparsa di esse, interrompere la procedura e avvisare il medico. La plasmateresi richiede un'attenta asepsi nella gestione del catetere, del punto d'inserzione dell'ago e della manipolazione del materiale. Per prevenire le complicanze legate a comparsa di infezione, la procedura viene eseguita in sterilità, eseguendo il lavaggio delle mani, indossando guanti sterili e maneggiando il CVC con tecnica asettica.

In seguito al completamento della procedura, l'infermiere, esegue una scrupolosa ispezione del CVC per identificare eventuali segni di sanguinamento e informa il paziente circa le manifestazioni che potrebbe avere in seguito alla procedura eseguita, come la sensazione di stanchezza per uno/due giorni. Di fronte a ciò, suggerisce al paziente delle strategie da adottare per fronteggiare le problematiche, consiglia il riposo, di evitare gli sforzi fisici e di monitorare il proprio stato di salute quotidianamente.

Le responsabilità cliniche dell'infermiere, includono la collaborazione con un *team* multidisciplinare, la sicurezza propria e del paziente e la riservatezza medica nel rispetto della *privacy* dell'assistito (23).

3.2 Il ruolo in ambito domiciliare

In seguito al ricovero ospedaliero, la paziente viene dimessa con un Catetere Venoso Centrale (CVC), posizionato per poter eseguire la procedura di plasmaferesi. Si tratta di un dispositivo invasivo che viene inserito con tecnica *Seldinger* eco-guidata, da un procedurista esperto e da un infermiere che lo assiste. Viene inserito perifericamente in una grande vena centrale (nella paziente in questione è stata utilizzata la giugulare interna) e fatto avanzare fino ad arrivare all'interno della vena cava inferiore, superiore o all'atrio destro del cuore. Il CVC è un presidio sicuro ed efficace, essenziale per poter eseguire terapie extracorporee come la plasmaferesi ma possono verificarsi numerose complicazioni durante la procedura o in seguito all'inserimento. Durante la procedura possono manifestarsi segni di sanguinamento o formazione di ematomi che possono ostruire le vie aeree, aritmie o blocchi di branca dovuti all'irritazione del filo guida, lesione della trachea oppure puntura accidentale arteriosa o polmonare. Le complicanze a cui prestare maggior attenzione, però, sono quelle post-procedurali in cui il rischio di infezione del flusso sanguigno correlata al catetere, è molto elevato. Successivamente alla procedura di inserimento possono verificarsi, talvolta, stenosi della vena centrale, trombosi o sanguinamento ritardato in pazienti coagulopatici.

L'infermiere è la figura professionale incaricata al monitoraggio del CVC, deve saper riconoscere i segni delle possibili complicanze e collaborare con il *team* interprofessionale per la gestione del presidio. L'infermiere garantisce che il sito d'inserzione e il catetere vengano mantenuti puliti e sterili, attraverso una regolare disinfezione con antisettici approvati, sostituendo i set di infusione con scadenza precisa, manipolando l'accesso con guanti sterili ed eseguendo le medicazioni in modo adeguato. Inoltre, se ritenuto non necessario, il CVC deve essere rimosso rapidamente per ridurre il rischio di comparsa di complicanze (24).

Educazione nella gestione del CVC a domicilio

L'utilizzo del CVC a domicilio porta numerosi vantaggi, permettendo alla persona di continuare a vivere la propria vita svolgendo le azioni abituali. Permette di eseguire i trattamenti previsti per la propria malattia, evitando l'obbligo di ospedalizzazione e lunghi ricoveri. Questo presidio, come abbiamo visto, può portare a pericolose complicanze che possono porre il soggetto a rischio di vita, pertanto, è necessario conoscere i rischi previsti e le strategie da utilizzare per prevenire gli eventi avversi. Il compito dell'infermiere consiste nell'educare il paziente alla gestione autonoma del CVC, nell'insegnare comportamenti utili da adottare nella vita di tutti i giorni e nel riconoscere segni e sintomi predittivi di complicanze.

Il paziente deve sapere che, se manifesta alterazione della temperatura con brividi, cardiopalmo oppure se nota la presenza di eritema, tumefazione, essudato, dolore o pus nel sito di inserzione del catetere, è doveroso recarsi in ospedale per eseguire degli accertamenti che verifichino l'eventuale presenza di infezione. Le manifestazioni cliniche tipiche da infezione del CVC sono: febbre, tachicardia, ipotensione che possono portare a complicanze maggiori quali *shock* settico, trombosi della vena centrale, infezione polmonare, endocardite. Per questo è molto importante che il paziente avverta immediatamente il proprio MMG o il neurologo specialista che provvederanno ad eseguire analisi più specifiche che, spesso, richiedono un ricovero ospedaliero (25) (26).

Per prevenire tali complicanze è necessario evitare che i microrganismi presenti nell'ambiente che ci circonda, si introducano all'interno del nostro organismo. La paziente in questione, si recava in reparto per la sostituzione della medicazione del CVC da parte del personale infermieristico, pertanto, non era necessario eseguirla a domicilio. In questo modo si riduce il rischio di contrarre infezioni in un ambiente considerato non abbastanza pulito come la casa.

Ad ogni modo, l'infermiere educa il paziente all'importanza dell'igiene personale attraverso alcuni accorgimenti utili da utilizzare nella gestione del presidio nella quotidianità. La pulizia personale è fondamentale, è consigliato lavare bene soprattutto mani e corpo e indossare sempre vestiti e biancheria pulita. Anche la pulizia dei denti non è da sottovalutare, andrebbero lavati almeno due volte al giorno perché rappresentano una possibile fonte di microrganismi che possono entrare nel torrente sanguigno ed infettare un presidio esterno come il catetere. Per eseguire una corretta pulizia personale, è indispensabile effettuare la

doccia, seguendo dei piccoli accorgimenti. È molto importante coprire la medicazione del CVC con una pellicola trasparente adesiva, da richiedere al centro trasfusionale o da acquistare in farmacia. Bisogna prestare attenzione a non puntare il getto d'acqua direttamente sul CVC ed evitare di utilizzare spugne e sapone in quella sede. Nel lavaggio dei capelli è utile inclinare la testa dalla parte opposta all'inserzione del presidio e il rischio di bagnare la medicazione si riduce effettuando l'azione sul lavandino anziché in doccia. Ogni qualvolta ci sia la necessità di manipolare il catetere, le manovre devono essere eseguite in un ambiente pulito della propria abitazione, evitando le stanze dove c'è un'abituale passaggio di persone (cucina, bagno); solitamente la camera da letto risulta essere la stanza più adatta. Prima di iniziare si consiglia di chiudere la porta e le finestre per evitare correnti d'aria che potrebbero trasportare microrganismi e allontanare gli animali. Successivamente si procede con il lavaggio delle mani con sapone e acqua corrente oppure si può utilizzare un gel antisettico da frizionare sulle mani. È fondamentale ispezionare quotidianamente il sito d'inserzione del catetere e la cute circostante per individuare eventuali segni di possibili complicanze e poter, così, agire immediatamente. Il paziente deve osservare attentamente il colorito della cute, se presenta arrossamento, pus o sangue, fuoriuscita di liquidi e, in caso di positività dei segni elencati, riferire al medico o al centro trasfusionale (27).

Per ridurre il rischio di contrarre infezioni, inoltre, è utile invitare il paziente a limitare le relazioni interpersonali ed evitare di frequentare luoghi troppo affollati.

Supporto infermieristico nella quotidianità

La miastenia gravis produce un impatto significativo nella qualità di vita dei soggetti che ne sono affetti. La *routine* quotidiana si modifica, la persona è costretta a riprogrammare la propria vita e le abitudini, deve imparare a riconoscersi in un corpo che non è più quello di prima. La malattia “porta via” dei pezzi fondamentali di una persona e provoca delle modificazioni nelle caratteristiche di un soggetto. Viene intaccata la sfera personale, quella sociale e lavorativa, il benessere fisico e quello psicologico. L'annuncio di una diagnosi di malattia rappresenta sempre uno sconvolgimento sia per il paziente che per i familiari, i rapporti si modificano, le priorità cambiano e nasce la necessità di ristabilire una routine quotidiana. Spesso, in una famiglia, i *caregiver* sono rappresentati proprio dai famigliari che, privi di una formazione e di un'appropriata conoscenza della patologia, assistono il malato cercando di conciliare gli impegni della propria vita. Le mansioni che venivano svolte con

un certo ritmo prima della diagnosi, ora sono limitate sia per il paziente che per la famiglia. Il paziente ha necessità di supporto durante il decorso della malattia e, oltre al bisogno di conoscere ed essere informato riguardo gli aspetti della patologia, il supporto psicologico nell'affrontare la situazione è di fondamentale importanza. L'infermiere si occupa di soddisfare i bisogni del paziente e di fornire supporto al malato attraverso una presa in carico globale (28). Anche il ruolo delle associazioni è importante, attraverso corsi di Educazione Terapeutica che hanno come obiettivo l'*empowerment* del paziente nella gestione della propria malattia e dei farmaci correlati.

Il soggetto affetto da miastenia gravis presenta delle caratteristiche specifiche e la più evidente è rappresentata dall'abbassamento di una o entrambe le palpebre (ptosi) oltre a *deficit* variabili della mimica facciale, muscoli molto importanti nel trasmettere le emozioni e nei rapporti sociali. Inoltre, è caratterizzata da effetti collaterali dovuti all'assunzione di dosi elevate di cortisone come, ad esempio, il gonfiore che colpisce tutto il corpo. Queste caratteristiche, che provocano nella persona dei cambiamenti piuttosto evidenti e difficili da accettare, spesso sono motivo di problemi di socializzazione. Il soggetto miastenico ha difficoltà nel mantenere la propria vita sociale principalmente a causa dei sintomi che non gli permettono di uscire di casa, ma la scarsa rete sociale potrebbe essere determinata anche dal cambiamento del proprio aspetto fisico. Il paziente teme che gli altri lo giudichino e che non comprendano appieno la malattia e le conseguenze che essa comporta, portando ad una chiusura in se stesso con il rischio che possa sfociare in depressione.

La paziente del caso clinico oggetto della tesi è una donna e una madre che ha dedicato la propria vita occupandosi della famiglia, della casa e della cura dei propri figli. Imbattersi, "da un giorno all'altro" in una malattia sconosciuta, sperimentando la mancanza di forza nello svolgere anche le attività più comuni come lavarsi, eseguire le faccende domestiche o semplicemente camminare, porta a perdere il ruolo che per anni è stato ricoperto nella propria vita facendo sentire il soggetto inutile e debole.

Il paziente affetto da MG è ad alto rischio di sviluppare problemi di depressione (29), per questo è fondamentale che egli possa appoggiarsi ad una figura professionale che lo accompagni durante il decorso della malattia e che mantenga il più possibile una rete sociale attiva. L'infermiere può aiutare il paziente nel percorso di accettazione della propria malattia, rendendosi disponibile all'ascolto e proponendo di partecipare a gruppi di sostegno in cui potersi confrontare e sentirsi compreso da soggetti affetti dalla stessa malattia.

Il trattamento farmacologico previsto per i pazienti affetti da miastenia gravis, prevede l'assunzione di considerevoli dosaggi di cortisone e immunosoppressori, essenziali per controllare la sintomatologia. I farmaci cortisonici provocano numerosi effetti collaterali che possono diventare altrettanto debilitanti nella vita del paziente e svariate complicanze dovute all'uso della terapia a lungo termine. La paziente in questione, dopo qualche mese dall'assunzione della terapia prescritta, lamentava spesso tremori, cardiopalmo, difficoltà ad addormentarsi. Altre manifestazioni dovute all'uso di cortisone sono: aumento di peso dovuto al deposito di grasso, gonfiore per l'aumento di liquidi corporei, ritardata guarigione delle ferite, presenza di ematomi a causa di una pelle molto più sottile e fragile, ipertensione. Nell'assunzione di tale terapia per un tempo prolungato, possono comparire complicanze più gravi come la comparsa di diabete, problematiche legate all'occhio (glaucoma o cataratta), disturbi allo stomaco, osteoporosi e conseguenti crolli vertebrali. La paziente, nell'ultimo anno, ha riscontrato diverse complicanze dovute all'uso di cortisone, subendo un'operazione per rimuovere le cataratte ad entrambi gli occhi e integrando la terapia con compresse di bifosfonato sodico come trattamento per l'osteoporosi. Anche gli indici epatici sono da monitorare periodicamente durante l'uso di immunosoppressori. Data la presenza di diverse complicanze, la paziente esegue visite specialistiche di controllo a scadenza regolare, fondamentale per monitorare lo stato di salute e adeguare la terapia farmacologica.

Gli effetti collaterali provocati dai farmaci sono debilitanti e, spesso, inducono i pazienti a cessare gradualmente l'assunzione della terapia con il rischio di rapidi peggioramenti o crisi miasteniche a causa di un mancato controllo dei sintomi. È, dunque, fondamentale informare il paziente sull'importanza della terapia, sulle conseguenze provocate dall'interruzione e suggerire strategie, come ad esempio la creazione di un calendario settimanale, per facilitare la gestione del trattamento terapeutico. Inoltre, la miastenia gravis prevede il divieto di assunzione di certi farmaci, pertanto, l'infermiere è tenuto ad illustrare in modo chiaro all'assistito quali sono i principi attivi da evitare.

La paziente riferisce un'alterazione del ritmo sonno-veglia, causata dalla presenza di tremori interni e cardiopalmo, oppure da agitazione e ansia. L'infermiere, in questo caso, educa il paziente a creare una *routine* del sonno, suggerendo l'assunzione di prodotti naturali prima di coricarsi, consigliando di evitare l'assunzione di caffeina e di creare un ambiente rilassante per conciliare il sonno.

Nel momento in cui la malattia si stabilizza e c'è un buon controllo della sintomatologia, l'infermiere può educare il paziente all'importanza di vivere la propria vita basandosi su uno stile di vita sano. Un paziente con miastenia è invitato ad eseguire attività fisica moderata per rafforzare il tono muscolare ed è importante stabilire una dieta adatta grazie all'aiuto di specialisti per poter mantenere un peso costante e ridurre il rischio di contrarre determinate complicanze come il diabete.

Molti pazienti, una volta stabilizzati, riescono a tornare al lavoro ottenendo, talvolta, alcune agevolazioni che gli permettono di ricoprire un ruolo nella propria vita che da tempo avevano perso. Grazie ad un buon supporto infermieristico e ad un adeguato trattamento terapeutico, il soggetto può raggiungere l'accettazione della malattia ed essere in grado di ristabilire un equilibrio nella propria vita che gli permetta di viverla pienamente (30).

CAPITOLO 4

BEST PRACTICE BASATE SULLA LETTERATURA PRESENTE

Premessa

Successivamente alla diagnosi di miastenia gravis, l'obiettivo è quello di controllare tempestivamente i sintomi, attraverso un corretto trattamento, per ridurre le manifestazioni di malattia e permettere al soggetto di vivere la propria vita in modo dignitoso.

I farmaci corticosteroidi rappresentano un importante presidio nel miglioramento della prognosi dei pazienti con MG ma possono causare innumerevoli effetti collaterali che contribuiscono ad aumentare le comorbidità (30).

Come abbiamo visto nel capitolo precedente (capitolo 3), la paziente del caso assume una terapia che prevede l'utilizzo di questi farmaci che, negli anni, hanno provocato la comparsa di complicanze quali la cataratta e l'osteoporosi. La prevenzione di tali eventi avversi non è semplice e, il controllo di essi, viene reso ulteriormente difficoltoso quando i pazienti sono costretti ad assumere la terapia a lungo termine.

4.1 È possibile ridurre il verificarsi degli eventi avversi causati dai corticosteroidi?

Grazie agli studi clinici eseguiti su pazienti affetti da miastenia gravis, sono in fase di sviluppo e sperimentazione terapie innovative. Un articolo pubblicato nella rivista *Neurology* a gennaio 2021 (31), prevede un aggiornamento delle linee guida del 2016 (32), supportate precedentemente dalla MGFA (*Myasthenia Gravis Foundation of America*, Fondazione Americana per la Miastenia Gravis). Questa guida fornisce delle fonti formali essenziali per la gestione del paziente affetto da MG.

Negli ultimi anni, la ricerca si è occupata dell'identificazione di nuove terapie, in particolare per i pazienti con MG che sono refrattari alle terapie convenzionali. Questi pazienti hanno uno stato invariato o peggiore dopo il trattamento con corticosteroidi con sintomi persistenti o effetti collaterali che influiscono negativamente sulle attività di vita quotidiana.

Rituximab (MabThera®) e Eculizumab (Soliris®) sono due di queste nuove terapie che potrebbero sostituire il trattamento con corticosteroidi, evitando o riducendo gli eventi avversi (33).

4.2 Rituximab

Il farmaco proposto è un antitumorale (per i linfomi B) che appartiene alla classe degli anticorpi monoclonali. Viene, normalmente, impiegato nel trattamento del linfoma non-*Hodgkin* oppure come cura per l'artrite reumatoide o nella leucemia linfatica cronica (34). Esso si lega alla proteina di membrana CD20 sulla superficie dei linfociti B, distruggendo i linfociti patogeni e, nella miastenia, riducendo la produzione di anticorpi AChR (30) (35). I dati della letteratura dimostrano una buona efficacia nel trattamento di alcune malattie autoimmuni, compresa la miastenia gravis. Diversi studi, hanno dimostrato che i pazienti con miastenia anti-MuSK rispondono molto bene alla terapia con Rituximab, la quale spesso causa la remissione dei sintomi senza la necessità di ulteriori infusioni (30). La buona risposta a questo farmaco da parte dei pazienti, spesso, consente una notevole riduzione delle dosi di corticosteroidi responsabili di numerose complicanze (30). Nello studio condotto da Anderson et al. (2016), viene messa in evidenza la ridotta necessità di infusioni di immunoglobuline endovena e il ricorso alla plasmateresi in seguito alla terapia con Rituximab. Il farmaco risulta essere ben tollerato e gli effetti collaterali documentati sono minimi (cefalea post-infusione) (36). In seguito agli studi effettuati, le ultime linee guida di Consenso Internazionale, raccomandano la somministrazione di tale farmaco come terapia precoce nei pazienti affetti da MG anti-MuSK, quando vi è una risposta insoddisfacente alla terapia immunosoppressiva iniziale (31).

L'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) ha reso disponibile un documento che contiene le informazioni fondamentali da conoscere per l'assunzione di Rituximab (37).

Cosa bisogna sapere prima di usare Rituximab

Controindicazioni:

- Allergia nota a Rituximab o ad altre proteine simili;
- Infezione grave in atto;
- Compromissione del sistema immunitario;
- Insufficienza cardiaca grave (37).

Avvertenze e precauzioni:

- Infezione da epatite B contratta in passato, in quanto l'assunzione di Rituximab potrebbe causare la riattivazione del virus;
- Problematiche cardiache (angina, palpitazioni, insufficienza cardiaca) o problematiche respiratorie manifestate in passato.

Se il paziente è caratterizzato da una qualsiasi condizione sopra riportata, è tenuto a rivolgersi al medico, al farmacista o all'infermiere prima di iniziare la terapia con Rituximab (37).

Informare il medico in caso di:

- Assunzione di medicinali ipertensivi. Potrebbero essere temporaneamente sospesi su prescrizione medica nelle 12 ore precedenti l'assunzione di Rituximab a causa di episodi di ipotensione manifestati in alcuni pazienti durante la somministrazione del farmaco.
- Assunzione in passato di chemioterapici o farmaci immunosoppressori;
- Stato di gravidanza attuale, sospettato o pianificato, in quanto Rituximab è in grado di attraversare la placenta;
- Allattamento in corso. Una piccola percentuale di farmaco sarà presente nel latte materno e, poiché gli effetti a lungo termine sui lattanti non sono ancora noti, è consigliato sospendere l'allattamento durante il trattamento e per i 6 mesi successivi (37).

Come viene somministrato Rituximab

Modalità di somministrazione:

Rituximab viene somministrato attraverso infusione endovenosa da un medico o un infermiere esperto nell'utilizzo di questo farmaco. L'infermiere è responsabile del monitoraggio continuo durante la somministrazione del medicinale al fine di rilevare l'eventuale comparsa di effetti collaterali (37).

Pre-medicazione:

Prima dell'infusione di Rituximab, vengono somministrati altri medicinali per prevenire la comparsa di effetti indesiderati.

Possibili effetti indesiderati:

- Reazioni infusionali: durante o entro le prime 24 ore dall'infusione, il paziente può manifestare febbre, brividi, tremore, dolore al sito d'infusione, nausea, prurito cutaneo, cefalea, difficoltà respiratoria. Oppure presentare sensazione di calore, palpitazioni e piastrinopenia.
- Infezioni: polmonite, infezioni delle vie urinarie o infezioni virali gravi;
- Reazioni cutanee con la presenza di vescicole sulle mucose.

(37)

4.3 Eculizumab

Eculizumab è un anticorpo monoclonale umanizzato che agisce legandosi alla proteina del complemento C5 inibendone l'azione. Viene utilizzato come trattamento di diverse malattie quali l'emoglobinuria parossistica notturna, la sindrome emolitico-uremica atipica e nella neuromielite ottica. Di recente Eculizumab è stato approvato anche per il trattamento di pazienti con miastenia con anticorpi anti- AChR dimostrando una buona tolleranza (33). Sono state condotte ricerche sull'efficacia del farmaco e il farmaco ha mostrato una buona efficacia sia con scale compilate dal paziente (MG-ADL) che con scale quantitative (QMG) in un ampio studio di fase 3 (Howard JF Lancet Neurol 2017, studio REGAIN) (38). È stato anche pubblicato uno studio retrospettivo di Nelke et al. (2022), in cui viene confrontata l'efficacia di Eculizumab rispetto al trattamento con Rituximab (39). Sulla base di questi studi, le linee guida del Consenso Internazionali, raccomandano la somministrazione di Eculizumab nel trattamento della MG anti-AChR refrattaria. È probabile che il trattamento con Eculizumab, come con altri anticorpi monoclonali, cambierà in futuro in modo consistente il trattamento della miastenia gravis ma per il momento si raccomanda di prendere in considerazione questo farmaco quando le altre immunoterapie non raggiungono il controllo dei sintomi nel paziente con MG.

Considerata l'azione del farmaco, il foglietto illustrativo impone di eseguire la vaccinazione riguardante l'immunizzazione contro la meningite meningococcica, almeno due settimane prima di iniziare il trattamento con Eculizumab (31).

L'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) ha reso disponibile un documento che contiene le informazioni fondamentali da conoscere per la somministrazione di Eculizumab (40).

Eculizumab nella miastenia gravis generalizzata

È in grado di bloccare la risposta infiammatoria dell'organismo, in particolare il complemento, e la sua capacità di attaccare e distruggere i muscoli migliorando la contrazione muscolare, riducendo i sintomi della malattia e il suo impatto sulle attività della vita quotidiana. Eculizumab è specificamente indicato per i pazienti che rimangono sintomatici nonostante il trattamento con altre terapie per la MG esistenti (40).

Cosa bisogna sapere prima di usare Eculizumab

Controindicazioni:

- Allergia nota a Eculizumab o ad altre proteine simili;
- Infezione meningococcica in atto;
- Assenza di vaccino contro l'infezione meningococcica o nessuna assunzione di antibiotici per ridurre il rischio infettivo (per due settimane dopo il vaccino) (40).

Avvertenze e precauzioni:

- Allerta sull'infezione meningococcica e su altre infezioni da *Neisseria*, in quanto il trattamento con Eculizumab può ridurre la resistenza naturale alle infezioni. I sintomi di infezione meningococcica sono: cefalea con nausea o vomito, febbre, rigidità di collo e schiena, eruzione cutanea, stato confusionale, dolori muscolari intensi, sensibilità alla luce fino al coma.

Al paziente verrà fornita una scheda con l'elenco dei sintomi specifici a cui prestare attenzione. In caso di presenza di questi, il soggetto deve allertare il medico (40).

Informare il medico in caso di:

- Infezioni;
- Reazioni allergiche;
- Stato di gravidanza attuale, sospettato o pianificato;
- Allattamento in corso (40).

Come viene somministrato Eculizumab

Modalità di somministrazione:

La terapia verrà somministrata dal medico o da un infermiere tramite l'infusione di una soluzione diluita attraverso una flebo direttamente in vena. Si raccomanda che l'inizio della terapia, la cosiddetta "fase iniziale", prosegua per 4 settimane (una infusione alla settimana) e sia seguita da una fase di mantenimento specifica per MG.

Pre-medicazione:

Almeno due settimane prima dell'inizio del trattamento con Eculizumab, il medico somministra al paziente un vaccino contro l'infezione meningococcica, se il vaccino non era già stato somministrato in precedenza o se la vaccinazione è scaduta.

Possibili effetti collaterali

Comuni:

- polmonite, raffreddore comune (rinofaringite) o infezione delle vie urinarie;
- leucopenia, riduzione dei globuli rossi (con conseguente debolezza o respiro affannoso e pallore cutaneo);
- insonnia;
- capogiri, disturbo del gusto (disgeusia), ipertensione;
- tosse, mal di gola (dolore orofaringeo), bronchite, herpes labiali (herpes simplex)
- cefalea, febbre, diarrea, vomito, nausea, dolore addominale, eruzione cutanea, perdita di capelli (alopecia), prurito;
- dolore alle articolazioni (braccia e gambe),

L'effetto indesiderato più grave è stata la sepsi meningococcica (40).

4.4 Management infermieristico nel trattamento con le nuove terapie

L'infermiere deve avere una buona conoscenza dei nuovi farmaci, delle modalità di somministrazione e delle possibili complicanze. Egli somministra il farmaco prescritto dal medico al corretto paziente con le modalità di infusione previste e si occupa del monitoraggio dello stato di salute del soggetto. L'infermiere deve essere in grado di identificare segni e sintomi di eventuali reazioni avverse e gestire le complicanze in maniera adeguata interrompendo l'infusione e avvisando il medico. Il paziente viene educato al

riconoscimento delle manifestazioni e informato a segnalare immediatamente segni e sintomi al personale sanitario.

Il trattamento con Rituximab ed Eculizumab, prevede di seguire precisi protocolli che hanno lo scopo di fornire le modalità di gestione del farmaco per il personale sanitario e di fornire al paziente una maggiore conoscenza. Oltre alle modalità di utilizzo del farmaco, le indicazioni, le controindicazioni e i possibili effetti indesiderati che si possono manifestare, vengono definiti anche gli esami di *screening* da eseguire e i *follow-up* previsti nel tempo. L'infermiere collabora nell'esecuzione di esami preliminari che prevedono esami di laboratorio (ematochimici), indagini strumentali (Radiografie, elettrocardiogramma) ed educa il paziente, attraverso l'uso di protocolli, *brochure* o scale, sull'importanza di eseguire i controlli dello stato di salute nel tempo (*follow-up*).

Un esempio di protocollo utilizzato è quello dell'ULSS 2 dell'ospedale di Treviso (per maggiori dettagli si veda Allegato 1, 2, 3) che propone delle modalità operative per il trattamento con Rituximab. Viene proposta una generale informazione riguardante il farmaco rivolta al paziente (Allegato 1), un protocollo di follow-up con l'elenco dei possibili eventi avversi, esami di *screening* (Allegato 2) e una *check-list* di somministrazione del farmaco (Allegato 3).

DISCUSSIONE

Il caso analizzato nella tesi, ha evidenziato la complessità nella gestione clinico-assistenziale della paziente affetta da MG. La descrizione del caso, dall'evoluzione della malattia alla stabilizzazione della stessa, ha dimostrato l'importanza di conoscere la miastenia gravis per stabilire un percorso terapeutico personalizzato. La MG risulta essere una malattia particolare che colpisce ogni individuo in modo differente e che si manifesta con una sintomatologia variabile. Questa caratteristica, spesso, rende difficoltosa l'identificazione della patologia e può portare ad un ritardo nella diagnosi. La miastenia con anticorpi anti-MuSK, come conferma la letteratura, si differenzia dalla tipologia caratterizzata da anticorpi anti-AChR. I sintomi tipici della miastenia anti-MuSK sono, principalmente, a carico dei muscoli bulbari, di quelli del collo e dei muscoli respiratori portando ad una maggior frequenza di crisi respiratorie che possono risultare letali. La presenza di tali manifestazioni, come possiamo osservare per la paziente del caso, provocano una ridotta o assente risposta ai farmaci anticolinesterasici. Sono, invece, considerate più efficaci le terapie con immunoglobuline e la plasmaferesi per i pazienti con MG anti-MuSK. Inoltre, la letteratura evidenzia che non è indicata la timestomia per pazienti con questa tipologia di MG. Le terapie che prevedono l'infusione di immunoglobuline endovena e la procedura di plasmaferesi, implicano un' adeguata conoscenza da parte del personale sanitario. L'infermiere, in ambito ospedaliero, si occupa di somministrare al paziente le terapie prescritte dal medico, compresa la procedura di plasmaferesi che richiede una particolare preparazione. Dalla letteratura emerge che la collaborazione specifica dell'infermiere è richiesta prima dell'inizio della terapia (con l'identificazione del paziente, la preparazione del materiale), durante la procedura (monitoraggio continuo del paziente) e al termine dell'esecuzione (attraverso l'educazione ad eventuali complicanze).

L'infermiere assume un ruolo importante anche in ambito domiciliare in particolare, nel caso clinico della tesi, attraverso un' educazione alla gestione del Catetere Venoso Centrale, presidio di cui la paziente era portatrice al ritorno a casa dall'ospedale. Il rischio maggiore causato dal CVC, secondo la letteratura, è di contrarre infezioni, pertanto il paziente viene educato all'importanza di mantenere il presidio pulito attraverso l'insegnamento di alcune strategie da poter utilizzare per facilitare la gestione in casa. Inoltre, il soggetto viene informato sui possibili segni e sintomi tipici di eventuali eventi avversi che si potrebbero

manifestare e viene invitato ad avvertire immediatamente il personale sanitario qualora si verificassero.

Il paziente a cui viene diagnosticata una malattia, necessita di supporto nella vita di tutti i giorni per arrivare ad accettare la nuova condizione e trovare il giusto equilibrio. L'assistito può essere incoraggiato a stabilire una nuova routine, può essere aiutato nella gestione dell'assunzione della terapia prescritta, informato sugli effetti collaterali che i farmaci comportano oppure supportato nell'accettare il proprio corpo che ha subito delle modificazioni in seguito alla malattia. L'infermiere, in questo, può rappresentare un punto di riferimento per il soggetto.

Gli effetti collaterali provocati dai farmaci cortisonici, essenziali per il trattamento della miastenia gravis, sono fortemente invalidanti nella vita delle persone. Grazie agli studi effettuati nel corso degli ultimi anni, le evidenze scientifiche riportano la sperimentazione di nuovi farmaci ritenuti efficaci nel trattamento di pazienti con MG. Rituximab e Eculizumab, rappresentano due dei farmaci utilizzati nei pazienti che non rispondono alle terapie tradizionali con immunosoppressori. Questi nuovi farmaci, inoltre, rappresentano una tipologia di trattamento che potrebbe sostituire la somministrazione di corticosteroidi, evitando o riducendo gli eventi avversi.

CONCLUSIONE

Sebbene la miastenia gravis sia considerata una malattia rara, il processo clinico-assistenziale utilizzato con la paziente del caso potrebbe trovare impiego nella pratica clinica. Le difficoltà riscontrate dalla paziente nel decorso di malattia, potrebbero essere comuni ad altri soggetti affetti da MG che si imbattono in una patologia particolare e poco conosciuta che, spesso, può spaventare. Sicuramente è essenziale che ci sia una maggior informazione generale rispetto a tale malattia e che il personale sanitario agisca attuando i migliori trattamenti possibili in base alle evidenze scientifiche presenti.

Molte persone si abbattono di fronte ad una malattia, quando è evidente che le terapie proposte non producono alcun miglioramento, molti si arrendono e non trovano le forze per affrontare l'accaduto. È demoralizzante e frustrante perdere il proprio ruolo sociale, avere difficoltà nel riconoscere se stessi e il proprio corpo, sentire la mancanza di forza nello svolgere anche le azioni più semplici e dover modificare il modo di vivere.

La paziente del *case report*, per diversi mesi ha affrontato ogni giornata vedendo peggiorare le sue condizioni di salute, assumendo le molteplici terapie prescritte ed eseguendo procedure piuttosto invasive che l'hanno portata a credere di non avere molte possibilità di sopravvivenza o recupero. Ma l'amore e il supporto da parte della famiglia sostenuto da una profonda fede, la competenza del personale sanitario e il progresso della scienza medica, hanno permesso alla paziente di reagire alla situazione senza mai arrendersi. La forza di lottare e agire da parte del soggetto, sono state capacità di *coping* fondamentali per affrontare la malattia. Oggi, questa paziente sta bene, è riuscita a trovare il proprio equilibrio e un'adeguata terapia che le permette di vivere la quotidianità senza sentirsi ogni giorno una persona malata. Il supporto dato, le ha permesso di ritrovare il sorriso, di uscire con gli amici, di fare attività fisica, di trovare un'impiego lavorativo, di continuare a prendersi cura della propria famiglia, di sentirsi una moglie, una mamma, di sentirsi finalmente di nuovo viva.

BIBLIOGRAFIA

1. National Health Service [Internet]. National Health Service. 2017 [citato 25 ottobre 2022]. Disponibile su: <https://www.nhs.uk/conditions/myasthenia-gravis/>
2. Osservatorio Malattie Rare [Internet]. Osservatorio Malattie Rare. [citato 25 ottobre 2022]. Disponibile su: <https://www.osservatoriomalattierare.it/malattie-rare/miastenia>
3. Istituto Superiore Sanitario [Internet]. ISSalute. 2021 [citato 25 ottobre 2022]. Disponibile su: <https://www.issalute.it/index.php/la-salute-dalla-a-alla-z-menu/m/miastenia-gravis>
4. John Hopkins Medicine [Internet]. John Hopkins Medicine. 2021 [citato 25 ottobre 2022]. Disponibile su: <https://www.hopkinsmedicine.org/health/conditions-and-diseases/myasthenia-gravis>
5. Associazione Italiana Miastenia e Malattie Immunodegenerative [AIM] [Internet]. Associazione Italiana Miastenia e malattie immunodegenerative. 2014 [citato 25 ottobre 2022]. Disponibile su: <https://www.miastenia.it/la-miastenia/cose-la-miastenia/>
6. Bubuioc AM, Kudebayeva A, Turuspekova S, Lisnic V, Leone MA. The epidemiology of myasthenia gravis. *J Med Life*. marzo 2021;14(1):7–16.
7. Hinkle Janice I., Cheever Kerry H, Nebuloni G. Brunner & Suddarth. *Infermieristica medico-chirurgica*. 5°. Vol. 2. CEA; 2017.
8. Tellez-Zenteno J, Delgadillo A. Pathogenesis of myasthenia gravis. *Revista de investigación clínica; organo del Hospital de Enfermedades de la Nutrición*. 1 gennaio 2000;52:80–5.
9. Melzer N, Ruck T, Fuhr P, Gold R, Hohlfeld R, Marx A, et al. Clinical features, pathogenesis, and treatment of myasthenia gravis: a supplement to the Guidelines of the German Neurological Society. *J Neurol*. agosto 2016;263(8):1473–94.
10. Sieb JP. Myasthenia gravis: an update for the clinician. *Clinical and Experimental Immunology*. 4 febbraio 2014;175(3):408–18.
11. Dresser L, Wlodarski R, Rezanian K, Soliven B. Myasthenia Gravis: Epidemiology, Pathophysiology and Clinical Manifestations. *JCM*. 21 maggio 2021;10(11):2235.
12. Meriggioli MN, Sanders DB. Autoimmune myasthenia gravis: emerging clinical and biological heterogeneity. *Lancet Neurol*. maggio 2009;8(5):475–90.

13. Mantegazza R, Cavalcante P. Diagnosis and treatment of myasthenia gravis. *Current Opinion in Rheumatology*. novembre 2019;31(6):623–33.
14. Task Force of the Medical Scientific Advisory Board of the Myasthenia Gravis Foundation of America, Jaretzki A, Barohn RJ, Ernstoff RM, Kaminski HJ, Keeseey JC, et al. Myasthenia gravis: Recommendations for clinical research standards. *Neurology*. 12 luglio 2000;55(1):16–23.
15. Deymeer F. Myasthenia gravis: MuSK MG, late-onset MG and ocular MG. *Acta Myol*. dicembre 2020;39(4):345–52.
16. Ipe TS, Davis AR, Raval JS. Therapeutic Plasma Exchange in Myasthenia Gravis: A Systematic Literature Review and Meta-Analysis of Comparative Evidence. *Front Neurol*. 31 agosto 2021;12:662856.
17. Farmakidis C, Pasnoor M, Dimachkie MM, Barohn RJ. Treatment of Myasthenia Gravis. *Neurologic Clinics*. maggio 2018;36(2):311–37.
18. Dogra A, Rana K, Rathod C, Prakash S. Outcome of therapeutic plasma exchange in Myasthenia gravis patients. *J Family Med Prim Care*. 31 dicembre 2020;9(12):5971–5.
19. Drachman D. Myasthenia Gravis. *Semin Neurol*. 23 settembre 2016;36(05):419–24.
20. Mancini E, Santoro A. Plasmapheresis in intensive care. 2012;12.
21. Mangiacavalli B, Pulimeno AML, Mazzoleni B, Cicolini G, Cicia C, Draoli N, et al. Codice deontologico delle professioni infermieristiche: a cura del comitato FNOPI. :32.
22. Sergeant SR, Ashurst JV. Plasmapheresis. In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [citato 5 novembre 2022]. Disponibile su: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560566/>
23. Stavroula, Gerogianni, Maria. The Role of Nurses in Therapeutic Plasma Exchange Procedur. *International Journal of Caring Sciences [Internet]*. aprile 2015;8. Disponibile su: <file:///C:/Users/gotta/Downloads/22-Review-Gerogianni.pdf>
24. Kolikof J, Peterson K, Baker AM. Central Venous Catheter. In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [citato 7 novembre 2022]. Disponibile su: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557798/>
25. Marvaso A. Le infezioni da catetere venoso centrale. 2000;9.

26. Keller SC, Williams D, Gavgani M, Hirsch D, Adamovich J, Hohl D, et al. Environmental Exposures and the Risk of Central Venous Catheter Complications and Readmissions in Home Infusion Therapy Patients. *Infect Control Hosp Epidemiol.* gennaio 2017;38(1):68–75.
27. All 112 La gestione del CVC a domicilio, SGQ EN-ISO 9001:2008, Servizio Sanitario Nazionale – Regione Veneto, ND_ALL 112 Revisione 3 Del 23-08-2016. 2016.
28. white-paper-miastenia-3giu2022- [Internet]. 2022. Disponibile su: file:///C:/Users/gotta/Downloads/white-paper-miastenia-3giu2022-def.pdf
29. Suzuki Y, Utsugisawa K, Suzuki S, Nagane Y, Masuda M, Kabasawa C, et al. Factors associated with depressive state in patients with myasthenia gravis: a multicentre cross-sectional study. *BMJ Open.* 19 dicembre 2011;1(2):e000313–e000313.
30. Farrugia ME, Goodfellow JA. A Practical Approach to Managing Patients With Myasthenia Gravis-Opinions and a Review of the Literature. *Front Neurol.* 2020;11:604.
31. Narayanaswami P, Sanders DB, Wolfe G, Benatar M, Cea G, Evoli A, et al. International Consensus Guidance for Management of Myasthenia Gravis: 2020 Update. *Neurology.* 19 gennaio 2021;96(3):114–22.
32. Sanders DB, Wolfe GI, Benatar M, Evoli A, Gilhus NE, Illa I, et al. International consensus guidance for management of myasthenia gravis: Executive summary. *Neurology.* 26 luglio 2016;87(4):419–25.
33. Dhillon S. Eculizumab: A Review in Generalized Myasthenia Gravis. *Drugs.* marzo 2018;78(3):367–76.
34. Gilaberte Reyزابال S, Isenberg D. Differences in the Development of Adverse Infusion Reactions to Rituximab in Patients With Systemic Lupus Erythematosus, Rheumatoid Arthritis and Non-Hodgkin’s Lymphoma-Enigma Variations. *Front Med.* 16 maggio 2022;9:882891.
35. Cortés-Vicente E, Rojas-Garcia R, Díaz-Manera J, Querol L, Casasnovas C, Guerrero-Sola A, et al. The impact of rituximab infusion protocol on the long-term outcome in anti-MuSK myasthenia gravis. *Ann Clin Transl Neurol.* giugno 2018;5(6):710–6.
36. Anderson D, Phan C, Johnston WS, Siddiqi ZA. Rituximab in refractory myasthenia gravis: a prospective, open-label study with long-term follow-up. *Ann Clin Transl Neurol.* luglio 2016;3(7):552–5.

37. Rituximab, AIFA. Documento reso disponibile dall'AIFA , Agenzia Italiana del Farmaco; 2022.
38. Alexion Pharmaceuticals. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multi-Center Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Eculizumab in Subjects With Refractory Generalized Myasthenia Gravis (gMG) [Internet]. clinicaltrials.gov; 2019 lug [citato 15 novembre 2022]. Report No.: NCT01997229. Disponibile su: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01997229>
39. Nelke C, Schroeter CB, Stascheit F, Pawlitzki M, Regner-Nelke L, Huntemann N, et al. Eculizumab versus rituximab in generalised myasthenia gravis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. maggio 2022;93(5):548–54.
40. Eculizumab, AIFA. Documento reso disponibile dall'AIFA , Agenzia Italiana del Farmaco; 2022.

ALLEGATI

ALLEGATO 1: Anticorpi monoclonali Rituximab (Mabthera®), informazioni per il paziente

ALLEGATO 2: protocollo somministrazione e follow-up Rituximab (Mabthera®)

ALLEGATO 3: check list protocollo somministrazione Rituximab (mabthera)



Regione del Veneto - Azienda ULSS n.2 Marca Trevigiana

Ospedale di Treviso, Neurologia

Anticorpi monoclonali Rituximab (Mabthera®) INFORMAZIONI PER IL PAZIENTE

Il presente Profilo Farmacologico descrive sinteticamente un farmaco che prende il nome di Rituximab, il modo in cui esso si somministra e alcuni degli effetti collaterali cui può dare adito. Le reazioni ad un trattamento variano da individuo a individuo: alcuni pazienti accusano pochissimi effetti collaterali, altri, invece devono sopportare conseguenze più pesanti.

Il Profilo Farmacologico prende in considerazione gli effetti collaterali più comuni e anche i meno frequenti in modo che siate preparati qualora dovessero verificarsi. Sono stati, invece, tralasciati gli effetti collaterali molto rari, ossia quelli che molto difficilmente accuserete. Qualora avvertiate qualunque effetto che ritenete possa essere connesso con l'assunzione del farmaco, ma che non è citato nel Profilo Farmacologico, parlatene con il medico che vi ha in cura.

Il medico vi terrà sotto rigorosa sorveglianza per tutto il periodo che sarete in trattamento con il Rituximab (Mabthera), in modo che possa controllarne gli effetti.

Che cos'è il Rituximab (Mabthera)

Il Rituximab (Mabthera) appartiene ad una nuova classe di farmaci antitumorali che prendono il nome di anticorpi monoclonali. Si usa per il trattamento del tipo più diffuso di linfoma non Hodgkin di basso grado (a cellule B).

Il Rituximab è un anticorpo monoclonale chimerico murino/umano ottenuto con tecniche di ingegneria genetica. L'anticorpo viene prodotto utilizzando una coltura di cellule di mammifero (ovariche di Hamster Cinese) e purificato con cromatografia affine e scambio ionico, incluse procedure di inattivazione e rimozione virale.

Che cosa sono gli anticorpi monoclonali

Gli anticorpi monoclonali sono farmaci che distruggono alcuni tipi di cellule tumorali, senza danneggiare in misura rilevante le cellule normali. La loro funzione è quella di riconoscere certi tipi di proteine che si trovano sulla superficie di alcune cellule tumorali. Quando l'anticorpo monoclonale riconosce la proteina, si unisce saldamente ad essa (l'esempio potrebbe essere il rapporto tra una chiave e la serratura: ogni chiave può infilarsi in una sola serratura). In questo modo stimola il sistema immunitario dell'organismo ad aggredire le cellule neoplastiche e può anche indurre le cellule a distruggere se stesse.

Il Rituximab (Mabthera) si lega a una proteina che si chiama CD20, che si trova sulla superficie di uno dei tipi principali di globuli bianchi normali (linfociti B). Questa proteina si trova anche sulla superficie della maggior parte degli linfociti B che causano alcune forme di linfoma non Hodgkin a basso grado. Il Rituximab (Mabthera) agisce attaccandosi sia i linfociti maligni sia quelli normali; tuttavia, l'organismo è in grado di sostituire rapidamente eventuali globuli bianchi normali danneggiati, riducendo in tal modo sensibilmente il rischio di effetti collaterali.

I linfociti B sono i globuli bianchi direttamente responsabili della produzione di tutti gli anticorpi ed è per questo che il farmaco è sempre di più utilizzato in molte malattie autoimmuni anche se approvato solo per il linfoma.

I dati della letteratura dimostrano una buona efficacia anche nel trattamento della miastenia quando refrattaria ad altre terapie immunosoppressive più consolidate.

Che aspetto ha

Dopo essere stato disciolto, il Rituximab (Mabthera) si presenta come liquido chiaro.

Come si somministra

Il Rituximab (Mabthera) si somministra per infusione in vena (somministrazione goccia a goccia) attraverso una cannula (un tubicino sottile che viene introdotto nella vena). Siccome alcuni pazienti potrebbero sviluppare una reazione allergica (cfr. effetti collaterali) al farmaco, la prima dose di Rituximab (Mabthera) viene somministrata molto lentamente al fine di ridurre tale rischio. Lo specialista potrebbe ritenere opportuno ricoverarvi per la prima sessione di trattamento in modo da tenervi in osservazione, ma le successive potranno essere effettuate in regime di *Day Hospital*, in un tempo più breve. Il Rituximab (Mabthera) si somministra di solito una volta a settimana per quattro settimane. Il trattamento può essere quindi ripetuto successivamente dopo sei mesi, qualora ciò dovesse essere necessario.

Il farmaco verrà somministrato in ospedale per via endovenosa alla dose di 375 mg/m²/settimana per quattro settimane consecutive (il ciclo di trattamento).

Potrebbe essere necessario ripetere l'infusione, in base all'andamento della sua malattia, a distanza di un variabile numero di mesi o anni (almeno sei mesi usualmente).

Prima della somministrazione di Rituximab le verrà somministrato cortisone ed antistaminici al fine di minimizzare il rischio di reazione allergiche. Durante l'infusione, resterà in osservazione, in maniera tale che possano essere prontamente rilevati eventuali segni e sintomi di reazioni allergiche.

Decorso post trattamento

Il paziente solitamente non necessita di ricovero dopo l'infusione.



Regione del Veneto - Azienda ULSS n.2 Marca Trevigiana

Ospedale di Treviso, Neurologia

**PROTOCOLLO SOMMINISTRAZIONE e FOLLOW-UP RITUXIMAB
(Mabthera®)**

Anticorpo monoclonale chimerico murino/umano ottenuto con tecniche di ingegneria genetica anti CD20

Indicazioni: Miastenia Gravis con AChR-Ab positivi o anti-MuSK.

Principali AE:

- reazione allergiche da infusione fino allo shock anafilattico
- infezioni (NB rischio PML 1/2500 da studi su patologie reumatologiche)
- rischio di epatite B fulminante: nei pazienti negativi, consigliata vaccinazione o stretto
- monitoraggio; nei pazienti cronici inattivi: controindicazione relative (Indicazioni AIFA del 2014)

Esami di screening pre terapia:

- Ematochimici: come da protocollo immunosoppressori (emocromo + F, creatinina/GFR, sodio, potassio, transaminasi (AST, ALT), bilirubina tot e frazionata, amilasi, PCR, esame urine completo) + HIV, HBV, HCV, VZV, elettroforesi sieroproteine + Tipizzazione Linfocitaria con dosaggio CD19
- Quantiferon su siero (se quantiferon + si invia in consulenza pneumologica)
- Rx torace
- Ecografia addominale
- ECG con calcolo QTc

Dose raccomandata:

- Primo ciclo al dosaggio di 375 mg/m² di superficie corporea, in infusione endovenosa una volta alla settimana per 4 settimane
- eventuali cicli successivi dopo 6 mesi dopo controllo della Tipizzazione Linfocitaria con dosaggio CD19 e rivalutazione clinica

Esami di follow-up (MENSILMENTE):

- Ematochimici: come da protocollo immunosoppressori (emocromo + F, creatinina/GFR, sodio, potassio, transaminasi (AST, ALT), bilirubina tot e frazionata, PCR, esame urine + Tipizzazione Linfocitaria con dosaggio CD19
- visita neurologica di controllo a 3-4 mesi

Indicazioni al paziente:

- No gravidanza e allattamento
- Attenzione con vaccini virali vivi

ALLEGATO 3



Regione del Veneto - Azienda ULSS n.2 Marca Trevigiana

Ospedale di Treviso, Neurologia

CHECK LIST PROTOCOLLO SOMMINISTRAZIONE RITUXIMAB (Mabthera)

PAZIENTE:

DATA DI NASCITA:

MIASTENIA: Anti-AChR:.....

Anti-MuSK:.....

ESAME	SI/NO	DATA	VALORE
Emocromo + F			
Creatinina/GFR			
Sodio			
Potassio			
AST			
ALT			
Bilirubina			
Amilasi			
PCR			
Esame urine			
HIV			
HBV			
HCV			
VZV			
Elettroforesi proteica			
Tipizzazione linfocitaria			
Quantiferon			
Rx torace			
Eco addome			
ECG con QTc			

