



Centro di risorse per la MG sieronegativa

Potrete avere delle domande riguardo a cosa sia la miastenia gravis (MG) sieronegativa, a come può essere diagnosticata e alle differenze di trattamento rispetto alla MG positiva agli anticorpi. Questo centro di risorse è una panoramica facilmente accessibile e di alto livello a disposizione dei pazienti e dei caregiver familiari e fornisce ai fornitori di servizi medici risorse in merito alla diagnosi e al trattamento. La sezione di riferimento offre informazioni dettagliate derivanti da fonti accademiche in merito ai temi discussi nell'ambito del Centro di risorse per la MG sieronegativa. Continueremo ad integrare risorse, articoli, informazioni e storie di pazienti per fornire una raccolta consistente di materiali. (Grazie ai contribuenti Cheri Heitman-Higgason, Zachary McCallum e Leslie Edwards per il loro lavoro in relazione a queste risorse).

Cos'è la miastenia gravis sieronegativa?

La maggior parte delle persone a cui viene diagnosticata la miastenia gravis (MG) presentano nel proprio sangue anticorpi contro il recettore dell'acetilcolina (acetylcholine receptor o AChR) o anti tirosin-chinasi muscolo-specifica (muscle-specific tyrosine kinase o MuSK). Anche se questi anticorpi non fossero presente nel vostro sangue, potreste comunque essere affetti da MG se rientrate in alcuni criteri. Questa tipologia di MG è conosciuta come miastenia gravis sieronegativa (SNMG). Si pensa che circa il 10% dei pazienti affetti da MG siano sieronegativi. Il numero effettivo potrebbe essere più alto, dato che molti pazienti affetti da MG non sapere di esserne affetti.

Nel caso di pazienti senza anticorpi riscontrabili, la diagnosi si basa su un quadro clinico, il quale include un esame approfondito dell'anamnesi del paziente e un esame eseguito da un medico qualificato, i risultati derivanti da esami elettrodiagnostici (i quali potrebbero comunque risultare negativi in alcuni casi) e i risultati derivanti da trattamenti per la MG tradizionali, come gli inibitori dell'acetilcolinesterasi. La MG sieronegativa è una patologia di cui si sa ancora poco, ma ci si sta impegnando per portare avanti la ricerca e per sviluppare trattamenti migliori per contrastare questo disturbo estremamente raro.

Quali sono le cause della miastenia gravis sieronegativa?

La miastenia gravis viene provocata dagli anticorpi creati dal vostro sistema immunitario, che attacca i siti recettoriali tra i nervi e i muscoli. Di conseguenza, meno impulsi nervosi arrivano ai muscoli, il che causa la debolezza muscolare.

Il processo non è diverso nel caso della MG sieronegativa. Tuttavia, nel caso della miastenia gravis sieronegativa, non è possibile rilevare gli anticorpi attraverso i test attualmente a nostra disposizione. Oppure sono presenti tipologie di anticorpi non ancora scoperti.

Attualmente, gli anticorpi principali che si cerca di individuare attraverso i test sono gli anticorpi AChR e MuSK. L'ultimo anticorpo individuato responsabile per la comparsa della MG è l'anticorpo LRP4, che ora è possibile individuare attraverso un semplice esame del sangue. Inoltre, un esame del sangue più sensibile, conosciuto come "saggio basato su cellule", sta diventando sempre più disponibile sul commercio. Questo nuovo esame è in grado di individuare gli anticorpi AChR nei pazienti che erano stati considerati sieronegativi. In uno studio del 2022 pubblicato sul Journal of Neuroimmunology, il 18,2% dei pazienti sieronegativi sono risultati positivi per gli anticorpi AChR grazie al saggio basato su cellule.

Per quanto riguarda la MG sieronegativa, è attualmente in atto una ricerca clinica per determinare se i sintomi della MG sieronegativa possano essere causati da anticorpi contro altre proteine, come l'agrina, non ancora individuati o se sia possibile l'utilizzo di altri biomarcatori. Se ciò fosse possibile, ci potrebbe essere la possibilità di sviluppare un esame del sangue ancora più affidabile per aiutare con le diagnosi. Se siete interessati a partecipare ad una sperimentazione clinica, visitate la nostra [pagina relativa alla ricerca](#).

Quali sono i sintomi della miastenia gravis sieronegativa?

I sintomi della MG sieronegativa sono simili a quella della MG positiva agli anticorpi. Ciò significa che può essere sia oculare che generalizzata, con sintomi che variano da lievi a gravi. La MG colpisce i muscoli involontari del corpo. I sintomi possono variare da individuo a individuo e possono comparire e scomparire in base al livello di affaticamento muscolare. I sintomi della MG vengono chiamati sintomi da affaticamento perché il livello di debolezza peggiora in relazione ad attività ripetitive.

Trai i sintomi più comuni troviamo:

- ptosi (abbassamento di una o entrambe le palpebre)
- offuscamento o sdoppiamento della vista
- debolezza dei muscoli facciali, che può causare un'espressione del volto simile ad una maschera (ipomimia) e il sorriso più simile a una smorfia
- difficoltà a parlare
- difficoltà a masticare e deglutire
- difficoltà a respirare
- debolezza localizzata nel collo e negli arti

Ci sono diversi fattori che potrebbero aggravare i sintomi della MG. Tra questi troviamo:

- infezioni di qualsiasi tipo
 - condizioni di caldo, freddo o umidità estreme
 - scarsa qualità del sonno
 - aumento del livello di attività
 - attività ripetitiva
 - mestruazioni
 - stress fisico o emotivo
 - disfunzione tiroidea
 - bassi livelli di potassio
 - alcuni farmaci (vedi [Farmaci da assumere con cautela se si soffre di MG](#))
 - mancata assunzione di medicinali contro la MG
-

Come viene diagnosticata la miastenia gravis sieronegativa?

Diagnosticare la miastenia gravis sieronegativa può rivelarsi complicato. Il vostro medico potrebbe sospettare che voi siate affetti da miastenia gravis, ma senza la presenza di anticorpi AChR, MuSK o LRP4 rilevabili dovranno prima escludere le altre possibili diagnosi. È importante sottoporsi ad analisi specifiche atte a rilevare tutti gli anticorpi rinomatamente correlati con la MG, in quanto i trattamenti sono specifici in base all'anticorpo. I saggi basati su cellule per gli anticorpi della MG stanno diventando sempre più disponibili e sono più sensibili.

L'infarto, la sclerosi multipla, la sindrome miastenica di Lambert-Eaton (LEMS), le sindromi miasteniche congenite (CMS) e la sclerosi laterale amiotrofica (SLA) sono alcune delle patologie i cui sintomi possono replicare i sintomi della MG. Prima di ricevere una diagnosi di MG sieronegativa, è importante sottoporsi ad una serie di analisi per escludere altre possibili patologie. Ciò potrebbe includere un maggior numero di test di laboratorio, una risonanza magnetica al cervello e alla spina dorsale, una puntura lombare, una biopsia muscolare e altre tipologie di esami.

Il vostro medico potrebbe valutare i vostri sintomi in diversi modi, tra cui:

- **un'attenta revisione dell'anamnesi del paziente**
 - una descrizione della propria anamnesi e dei propri sintomi da parte del paziente
 - osservazioni della cartella clinica, risultati di laboratorio, studi di diagnostica per immagini e altre materiali relativi ad esami clinici eseguiti precedentemente
- **Esami fisici e neurologici per valutare le manifestazioni cliniche. In genere la MG si manifesta sotto forma di stanchezza o affaticamento che peggiora quando il muscolo viene utilizzato e migliora dopo un periodo di riposo. Inoltre, ha una natura variabile**
 - Esami per identificare un'eventuale ptosi o sdoppiamento della vista, durante il quale viene richiesto di mantenere lo sguardo puntato verso l'alto o di lato
 - Esami per valutare la resistenza degli arti. Ad esempio, il vostro medico potrebbe chiedervi di alzare completamente la gamba (partendo dall'anca) mentre egli spinge contro il vostro ginocchio

- Esami ripetitivi dei muscoli per valutare l'affaticamento rapido del muscolo. Ad esempio, eseguire l'esame per valutare la resistenza degli arti 3-4 volte o alzarsi e sedersi ripetutamente.
- Flessione ed estensione del collo contro resistenza
- Resistenza della lingua
- Ascoltare la propria voce registrata per valutare la nasalità e il farfugliamento
- **Esami elettrodiagnostici Spesso è possibile accedere ad esami specialistici attraverso grandi centri medici o ospedali dedicati alla ricerca medica. Potrebbe essere necessario rivolgersi ad un neurologo con una specializzazione in patologie neuromuscolari per eseguire questa tipologia di esami specializzati**
 - Le due tipologie principali di esami elettrodiagnostici utilizzate nella diagnosi della MG sono l'elettromiografia con stimolazione nervosa ripetuta(RNS) e a singola fibra (SFEMG). Il vostro medico potrebbe svolgere alcuni dei seguenti esami:
 - Stimolazione nervosa ripetuta (RNS): Il vostro medico stimolerà alcuni dei vostri nervi servendosi di un elettrodo. La risposta dovrebbe essere la stessa ad ogni stimolazione, ma nei pazienti affetti da MG le risposte nervose sono sempre più deboli in seguito a ciascuna stimolazione. In genere, la RNS è il primo esame ad essere svolto. Se questo esame mostra un pattern coerente con la MG, non saranno necessari ulteriori esami
 -
 - Elettromiografia a singola fibra (SFEMG): Il vostro medico inserirà un ago molto sottile all'interno del vostro tessuto muscolare per stimolare un singolo ramo del nervo motorio attraverso una scarica elettrica. Prendere di mira il nervo dovrebbe risultare in un'attivazione muscolare a catena. Nel caso di pazienti affetti da miastenia, la risposta muscolare verrà ritardata
 - L'elettromiografia a singola fibra è un esame più complicato da condurre rispetto alla RNS e spesso risulta unicamente disponibile presso grandi centri medici o ospedali dedicati alla ricerca medica. L'accuratezza dei risultati dipende da numerosi fattori, tra cui:
 - l'attrezzatura utilizzata
 - la competenza e l'esperienza della persona che esegue l'esame
 - la temperatura corporea e degli ambienti
 - la scelta dei muscoli testati e se questi risultassero clinicamente deboli quando l'esame è stato condotto
 - esecuzione di test su più di un muscolo
 - se un farmaco specifico sia stato assunto o meno
 - i trattamenti seguiti dal paziente potrebbero avere un impatto sui sintomi della miastenia gravis, inclusi gli immunosoppressori
 - Durante tutti gli esami elettrodiagnostici è importante verificare con il vostro medico se sia necessario o meno non assumere alcuni farmaci prima dell'esame
 - L'assunzione di Mestinon (piridostigmina bromuro) viene comunemente interrotta nelle precedenti 24-72 ore se le condizioni del paziente lo permettono e solo previa raccomandazione del medico
 - Talvolta viene anche consigliato di evitare di assumere caffeina (ovvero di non consumare caffè, tè, bevande gassate e cioccolato), in quanto la caffeina potrebbe

avere effetti sulla giunzione neuromuscolare agendo come inibitore dell'acetilcolinesterasi (analogamente al Mestinon)

- La temperatura della pelle dell'area testata deve essere di circa 35°C (95°F). L'esame deve essere svolto in una stanza calda o provvista di una lampada riscaldante per ottenere risultati accurati
- È importante scegliere un muscolo debole dal punto di vista clinico al momento dell'esame
- Può capitare che, nonostante tutti gli esami elettrodiagnostici risultino negativi, il paziente sia comunque affetto da miastenia gravis sieronegativa.
- **Test con l'impacco di ghiaccio**
 - Il test con l'impacco di ghiaccio è un test al letto semplice e conveniente dal punto di vista economico nel caso in cui il paziente presenti ptosi. Questo esame consiste di tre fasi: misurazione preliminare dell'apertura della palpebra, posizionamento di un impacco di ghiaccio sull'occhio per 2-5 minuti ed infine rimisurazione dell'apertura della palpebra
 - Il test con l'impacco di ghiaccio risulta positivo se viene rilevato un miglioramento della ptosi di almeno due 2 mm
 - Per i pazienti che presentano una ptosi, il test con l'impacco di ghiaccio ha una precisione diagnostica per la miastenia gravis oculare (OMG) simile all'elettromiografia a singola fibra
- **Test dell'endofonio (Tensilon) Questo test, una volta molto comune, oggigiorno viene svolto raramente a causa del rischio di effetti collaterali gravi e possibilmente mortali. Quando viene svolto, questo test comporta la somministrazione di un inibitore della acetilcolinesterasi ad azione breve per iniezione intravenosa e la valutazione della reazione del paziente. Dati i rischi significativi, il test deve essere svolto in un ambiente medico molto ben controllato che disponga di una struttura di gestione delle emergenze**
- **Il vostro medico potrebbe prescrivervi un test della funzionalità polmonare (PFT) per valutare la funzione respiratoria e per agevolare la formulazione di un diagnosi**
 - In genere, il test della funzionalità polmonare prevede che il paziente respiri in un'apparecchiatura per valutare la funzione polmonare e la forza dei muscoli respiratori
 - È importante determinare anche la massima pressione inspiratoria (MIP) e la massima pressione espiratoria (MEP) per valutare adeguatamente la forza dei muscoli utilizzati durante la respirazioni
- **Viene comunemente svolta una tomografia computerizzata del torace per rilevare la presenza di un eventuale timoma. I timomi sono meno comuni nei pazienti sieronegativi, ma possono essere presenti**
- **È possibile che vi venga somministrato un campione sperimentale di farmaci comunemente utilizzati per trattare la miastenia gravis**
 - Il Mestinon (piridostigmina bromuro), un inibitore dell'acetilcolinesterasi, è il farmaco più comunemente utilizzato nell'ambito delle sperimentazioni, ma non tutti i pazienti affetti da MG rispondono al Mestinon
 - Talvolta potrebbe essere utilizzato anche un campione sperimentale di farmaci come i corticosteroidi (ossia, prednisone, ecc.) o immunoglobuline per via endovenosa (IVIg)

- Quando si assumono farmaci sperimentali, mantenere un diario dei sintomi è molto importante per agevolare la formulazione di una diagnosi. Un diario dei sintomi dovrebbe includere
 - I sintomi che il paziente sta sperimentando
 - L'orario di assunzione dei farmaci
 - Ove applicabile, quali sintomi subiscono miglioramenti grazie ai farmaci
 - Quanto velocemente viene registrato un miglioramento del sintomo in seguito all'assunzione del farmaco
 - Con quale velocità i sintomi si ripresentano
 - Qualsiasi altro fattore che migliora o peggiora i sintomi

I risultati di alcuni dei test possono rivelarsi negativi o non conclusivi anche nel caso in cui il paziente stia esibendo sintomi ricollegabili alla MG. Un medico abile nel riconoscere e distinguere la MG da altre patologie è fondamentale per riuscire a formulare una diagnosi risolutiva.

Quali sono i trattamenti disponibili per contrastare la miastenia gravis sieronegativa?

I pazienti affetti da MG sieronegativa spesso hanno difficoltà a ricevere i trattamenti. Anche quando ciò avviene, potrebbero non ricevere un trattamento adeguato per massimizzare il controllo sui sintomi. Dato che la miastenia gravis sieronegativa è più difficile da diagnosticare, i ritardi nella formulazione della diagnosi potrebbero portare ad un ritardo nel ricevere cure efficaci. Prima la MG viene trattata, maggiori sono le possibilità che la salute del paziente migliori.

La maggior parte dei nuovi trattamenti specifici per la MG attualmente disponibili sul mercato hanno ricevuto l'approvazione della FDA solamente per i pazienti affetti da miastenia gravis positiva agli anticorpi anti-AChR. Tra questi troviamo:

- Soliris
- Ultomiris
- Vyvgart
- Zilucoplan

Alcuni dei pazienti affetti da miastenia gravis sieronegativa sono stati in grado di ottenere una prescrizione off-label per questi nuovi farmaci attraverso un'approvazione speciale fornita dalla propria compagnia assicurativa.

Nonostante questi nuovi trattamenti siano generalmente disponibili solo per i pazienti affetti da MG positiva agli anticorpi anti-AChR, i pazienti sieronegativi hanno comunque diverse opzioni a propria disposizione. Tra questi troviamo:

- Mestinon
- Corticosteroidi (ossia, prednisone, ecc.)
- Immunoglobuline per via endovenosa (IVIg) o sottocutanea (SCIg)
- Plasmaferesi (PLEX)

- Terapia immunosoppressiva
 - CellCept
 - Imuran
 - Metotrexato
 - Tacrolimus
 - Rituximab
 - Altri farmaci
 - Timestomia
 - Nonostante in passato la timestomia fosse solo raccomandata per i pazienti sieropositivi, secondo quanto citato all'interno dell'ultima edizione dell'International Consensus for Management of Myasthenia Gravis, la timestomia potrebbe essere presa in considerazione anche nel caso di pazienti sieronegativi anche senza aver individuato un'eventuale anomalia del timo
-

Come posso aiutare il mio medico ad aiutarmi?

Una buona relazione tra dottore e paziente è la chiave per ottenere buoni risultati. Potete aiutare il vostro medico a farsi un'idea più precisa dei sintomi che state sperimentando fornendogli:

- Un riassunto conciso della vostra anamnesi, dei sintomi, dei fattori che migliorano o peggiorano i suddetti sintomi e i modi in cui tutto ciò influenza la vostra vita di tutti i giorni
- Una lista delle vostre domande e preoccupazioni
- Copie dei risultati degli esami a cui vi siete sottoposti precedentemente
- CD con i risultati degli studi di diagnostica per immagini svolti precedentemente
- Foto o video in cui mostrate i vostri sintomi
- Un amico o un familiare che può fornire al medico le proprie osservazioni

Durante l'appuntamento:

- Prendete appunti in modo da ricordarvi i consigli del medico
- Alcune persone, con il permesso del proprio medico, registrano la visita
- Non abbiate paura di dire la vostra
- Ricordatevi che sia voi e il vostro medico siete una squadra

Di seguito abbiamo incluso anche alcuni consigli forniti da un paziente sieronegativo che ha dovuto affrontare molte sfide e aspettare diverso tempo prima di ricevere una vera e propria diagnosi ed un trattamento appropriato:

- Non arrendetevi mai!
- Sottoponetevi a tutti gli esami: AChR, MuSK, LRP4, stimolazione nervosa ripetuta (RNS), elettromiografia a singola fibra (SFEMG) e una tomografia computerizzata del torace, per citarne alcuni. Assicuratevi di ricevere e conservare tutti i risultati dei suddetti esami
- Se la vostra salute ve lo permette, sottoponetevi ad esami del sangue ed esami elettrodiagnostici prima di iniziare ad assumere farmaci immunosoppressori o di sottoporvi a

trattamenti modificanti la malattia (DMT). Tali trattamenti potrebbero modificare gli anticorpi all'interno del vostro sangue e interferire con i risultati dei test

- Parlate con il vostro medico della possibilità di sottoporvi ad esami atti ad identificare altre patologie o malattie rare. Molte malattie rare hanno sintomi simili ma diversi trattamenti. È possibile identificare altre patologie o malattie rare (tra cui la sindrome miastenica di Lambert-Eaton e le sindromi miasteniche congenite) attraverso ulteriori esami di laboratorio, test genetici, studi di diagnostica per immagini come una risonanza magnetica del cervello e della spina dorsale, una puntura lombare, ecc.
- Prendete in considerazione ogni possibilità in modo da provare in tutti i modi ad arrivare a cuore del problema, qualunque esso sia
- Ricordatevi di non richiedere una diagnosi specifica, ma di collaborare con il vostro medico
- Sappiate che esiste la possibilità di essere affetti da più di una patologia, il che potrebbe complicare il processo di formulazione di una diagnosi
- Se sentite di non essere sulla stessa lunghezza d'onda del vostro medico, richiedere una seconda opinione potrebbe essere utile
- Dimostratevi disponibili ad ascoltare il vostro nuovo medico. Presentatevi all'appuntamento preparati, preparando una lista di domande e preoccupazioni. Una prospettiva nuova può aiutarvi ad ottenere una diagnosi
- Dato che i sintomi della MG sono mutevoli, documentate in modo chiaro i vostri sintomi ed includete i fattori che aggravano o alleviano i vostri sintomi. Scrivere tutte queste informazioni in un diario e conservare foto o video potrebbe rivelarsi utile

Il punto di vista in prima persona di un paziente affetto da MG sieronegativa

Quali sono stati i primi sintomi che hai notato e quando è li hai notati per la prima volta?

I primi sintomi che ho notato non erano diversi dai primi sintomi sperimentati da individui sieropositivi. La MG sieronegativa presenta, in generale, gli stessi sintomi della MG sieropositiva e presenta una risposta simile ai trattamenti. Ho ricevuto la diagnosi tra il 2015 e il 2016 e ho ricevuto un'ulteriore conferma nel 2017. Ripensandoci, ho avuto sintomi per almeno 10 anni prima di allora. Pensavo che non fossero correlati e dato che i sintomi della MG possono fluttuare, è molto difficile mettere insieme i pezzi prima che i sintomi peggiorino sensibilmente. I miei sintomi includono:

1. Problematiche a livello oculare: Le mie palpebre diventavano sporadicamente calanti, la via vista è cambiata nel tempo passando dall'offuscamento a visione sovrapposta ad uno sdoppiamento della vista, oltre a movimenti oculari anormali. Quando provavo a leggere, dovevo chiudere un occhio per riuscire a risolvere il problema dello sdoppiamento della vista, ma non capivo il perché.
2. Respiro affannoso: Prima del 2015, mi allenavo regolarmente e avevo una buona resistenza aerobica. Gradualmente ciò è cambiato. Riuscivo a fare sempre meno prima che il mio respiro risultasse affannato al punto di non riuscire più a proseguire con l'allenamento. Essendo un'infermiera specializzata nel campo cardiopolmonare da diversi anni, tutto ciò non aveva senso. I risultati degli esami polmonari e cardiaci di base erano nella norma. Mi

mancava il fiato anche svolgendo pochissima attività fisica. È capitato che i miei pazienti affetti da patologie polmonari si accorgessero del mio respiro affannoso e mi dicessero che io avevo più bisogno di loro di sottopormi ad una riabilitazione polmonare. C'erano volte in cui di notte avevo respiri talmente corti che mio marito non riusciva neanche a percepire il mio petto alzarsi ed abbassarsi.

3. **Attività:** Il mio livello di attività è gradualmente diminuito fino a quando non ho abbandonato qualsiasi attività al di fuori del lavoro. Non riesco a svolgere sforzi fisici prolungati e l'affaticamento che ne conseguiva era debilitante. Dovevo appoggiarmi al muro della doccia mentre mi lavo e dopo dovevo sdraiarmi. Arrivare in orario al lavoro era diventato estremamente difficile. Rimanere seduta per 30 minuti era difficile a causa dell'affaticamento/debolezza dei muscoli della fascia centrale. Mentre ero a lavoro, utilizzavo diversi cuscini quando ero seduta alla mia scrivania. Col tempo, sono arrivata al punto di non riuscire neanche a salire le scale mentre ero al lavoro e le mie gambe traballavano quando scendevo al piano inferiore. A volte le mie gambe smettevano di funzionare, ad esempio quando provavo ad andare in bicicletta. Se mi riposavo per alcuni minuti, potevo continuare a fare quello che stavo facendo ancora per un po', ma i periodi di riposo non ripristinavano mai del tutto la mia capacità di essere attiva. Mi veniva complicato anche svolgere attività che mi richiedevano di utilizzare le braccia. Riesco a reggere oggetti vicino al mio corpo, ma qualsiasi azione che mi richiedesse di alzare o di allontanare dal corpo le braccia mi risultava molto difficile. Ciò aveva effetti negativi sulla mia igiene personale, sulle mie abilità di guida, ecc. mi sembrava che il mio corpo fosse stato rivestito di cemento e seppellito nella sabbia. Mi sentivo bene solo quando ero sdraiata con un supporto sotto la testa, il collo e le braccia. Dopo essere stata sdraiata per ore, ero in grado di stare in piedi solo dai 15 ai 30 minuti prima che i sintomi ricomparissero.
4. **Problematiche legate alla parola, alla masticazione e alla deglutizione:** La prima cosa che ho notato è che alcuni cibi mi andavano facilmente di traverso e avevo difficoltà a masticare alcuni alimenti. Ho imparato ad evitare i cibi che mi davano problemi e bevevo dai quattro ai sei bicchieri di liquidi ad ogni pasto per aiutarmi a mandarli giù, praticamente ingoiavo alla cieca, che non è una cosa sicura da fare. Quando ero più debole, dopo aver parlato di più o di sera, parlare mi risultava più difficile. La raucedine e il biasciamento delle parole erano sintomi comuni.

Link e risorse utili

Connettersi con gli altri

- [Contattate la MGFA](#) per ricevere un pacchetto di benvenuto ed iscrivervi alla nostra lista di distribuzione
- [Programma Amici MG](#) Non siete soli. I pazienti sieronegativi possono mettersi in contatto con un paziente qualificato affetto da MG con un'esperienza simile alla propria
- [Comunità online di MGFA](#) Registratevi ora per diventare un suo membro

- [Organizzazioni e Gruppi di supporto per la Miastenia Gravis](#) Trovate un gruppo di supporto presente nella vostra zona
- [Il gruppo di supporto della MGFA per pazienti sieronegativi](#) si riunisce trimestralmente via Zoom
- [Registro globale dei pazienti affetti da MG di MGFA](#)

Comprendere e gestire la MG

- [Panoramica clinica relativa alla Miastenia Gravis](#), redatta dal Dr. James “Chip” Howard
- [Farmaci da assumere con cautela se si soffre di MG](#)
- [Emergenze correlate alla MG](#)
- [Opuscolo relativo alla gestione delle emergenze correlate alla MG per le persone affette da MG e i loro caregiver familiari](#) (PDF)
- [Gestire i sintomi della miastenia gravis](#)
- [La settimana delle malattie rare: Accendere i riflettori sulla MG sieronegativa, un disturbo estremamente raro](#) Consultate questo blog informativo

Informazioni aggiuntive in merito alla MGFA

- [Brochure informative sulla MG](#)
- [Video di MGFA su YouTube](#)
- [Serie incentrate sul benessere](#)

Risorse relative alla MG ed informazioni relative alla gestione delle emergenze per gli operatori sanitari

- [International Consensus Guidance for Management of Myasthenia Gravis](#)
- [Risorse per i professionisti](#)
- [Gestione delle emergenze relative alla MG per gli operatori sanitari di primo intervento](#) (PDF)

Bibliografia

La sezione di riferimento offre informazioni dettagliate derivanti da fonti accademiche in merito ai temi discussi nell’ambito del Centro di risorse per la MG sieronegativa.

Gli anticorpi e la miastenia gravis sieronegativa

“[Autoantibody profile in myasthenia gravis patients with a refractory phase](#)” Veltsista et al., Muscle & Nerve, May 2022, Volume 65, Issue 5: pp. 607-611; doi:10.1002/mus.27521.

In questo studio, i pazienti con MG refrattaria hanno più probabilità di presentare una miastenia gravis doppiamente sieronegativa (DSNMG) rispetto ai pazienti affetti da MG non refrattaria.

Inoltre, i pazienti affetti da miastenia gravis doppiamente sieronegativa presentavano sintomi correlabili ad una classificazione MGFA più bassa durante la loro ultima visita medica rispetto a pazienti affetti da MG refrattaria positiva agli anticorpi anti AChR. I pazienti affetti da miastenia gravis doppiamente sieronegativa refrattaria potrebbero essere un gruppo a sé che richiede approcci terapeutici individuali e più specifici.

[“Clinical Characteristics of Patients With Double-Seronegative Myasthenia Gravis and Antibodies to Cortactin”](#) Cortés-Vicente et al., *JAMA Neurology*, 2016, Volume 73, Issue 9: pp. 1099-1104; doi:10.1001/jamaneurol.2016.2032.

In questo studio, i pazienti con anticorpi contro la proteina CTTN e affetti da miastenia gravis doppiamente sieronegativa presentavano un fenotipo oculare o lievemente generalizzato di MG. Includere all'interno del processo standard di formulazione di una diagnosi di miastenia gravis doppiamente sieronegativa potrebbe essere utile nel caso di MG oculare.

[“The clinical need for clustered AChR cell-based assay testing of seronegative MG”](#) Masi et al., *Journal of Neuroimmunology*, June 2022, Volume 367: 577850; doi:10.1016/j.jneuroim.2022.577850.

L' idoneità dei pazienti alle sperimentazioni relative alla miastenia gravis (MG) è ancora basata essenzialmente su uno status sierologico positivo agli autoanticorpi. Ciò rende difficile per i pazienti affetti da MG sieronegativa (SNMG) accedere a nuove terapie che potrebbero offrire loro un potenziale beneficio. In un sottogruppo di pazienti affetti da SNMG è possibile individuare autoanticorpi anti recettori dell'acetilcolina (AChR) attraverso un saggio basato su cellule atto ad individuare AChR aggregati. Su 99 pazienti affetti da miastenia gravis sieronegativa testati in due centri accademici americani, 18 (18,2%) sono risultati positivi in seguito al test. La positività agli autoanticorpi è stata successivamente convalidata in 17 dei 18 pazienti. In un esame complementare, è stato possibile identificare cellule B AChR specifiche circolanti nel sangue in un paziente affetto da miastenia gravis sieronegativa risultato positivo in seguito al saggio basato su cellule. Questi risultati corroborano la necessità da un punto di vista clinico di eseguire saggi basati su cellule atti ad individuare AChR aggregati durante la formulazione di una diagnosi per i pazienti affetti da miastenia gravis sieronegativa.

Diagnosticare la miastenia gravis sieronegativa

[“The Duke myasthenia gravis clinic registry I. Description and demographics”](#) Sanders et al., *Muscle & Nerve*, February 2021, Volume 63, Issue 2: pages 209-216; doi:10.1002/mus.27120.

La ptosi e la diplopia sono i primi sintomi riscontrati dalla maggior parte dei pazienti affetti da MG. Ciò è stato riscontrato in quasi due terzi dei pazienti appartenenti alla coorte. La MG è stata diagnosticata o sospettata dal primo medico solo per la metà dei

pazienti appartenenti alla coorte. La diagnosi iniziale fornita per spiegare i sintomi relativi alla MG rispecchia non solo la natura dei sintomi ma anche il bias dell'osservatore. Di conseguenza, la presenza di una patologia vascolare è stata sospettata più spesso negli uomini, i quali spesso sviluppavano la MG in un'età in cui le patologie cerebrovascolari sono comuni. La presenza di una patologia psicosomatica è stata sospettata più spesso nelle donne. Questa è una realtà che va avanti da molto tempo, come dimostrato dall'osservazione di Oosterhuis che afferma che, in pazienti affetti da MG, l'8% delle donne e degli uomini non sono stati indirizzati verso una clinica psichiatrica prima della formulazione della diagnosi.

“[The Duke myasthenia gravis clinic registry II. Analysis of outcomes](#)” Sanders et al., *Muscle & Nerve*, April 2021, Volume 67, Issue 4: pages 291-296; doi:10.1002/mus.27794.

La diagnosi di MG autoimmune è stata determinata in base ai criteri seguenti: 1. Sono stati individuati anticorpi anti recettori dell'acetilcolina (AChR-Abs) o anti tirosin-chinasi muscolo-specifica (MuSK); o 2. I pazienti erano normali alla nascita e dopo hanno sviluppato debolezza o affaticamento; e 3. La presenza di una trasmissione neuromuscolare (NMT) anormale è stata dimostrata attraverso un decremento della risposta del paziente a stimolazioni nervose ripetute, aumento del jitter (intervallo temporale nell'attivazione di due fibre adiacenti) o elettromiografie a singola fibra (SFEMG) o un miglioramento in seguito alla somministrazione di un inibitore dell'acetilcolinesterasi: piridostigmina, neostigmina o endofonio; e 4. I pazienti privi di anticorpi anti-AChR o anti-MuSK presentavano un inequivocabile e sostenuto miglioramento in seguito alla terapia immunomodulante o immunosoppressiva (IS).

Tra i 367 pazienti della coorte, il 72% ha raggiunto l'obiettivo del trattamento [treatment goal o TG] (tempo mediano inferiore a 2 anni). Una percentuale maggiore di pazienti che presentavano AChR-Abs e sono stati sottoposti a timectomia hanno raggiunto l'obiettivo di trattamento e per giunta molto prima dei pazienti che non presentavano questi anticorpi o che non erano stati sottoposti a timectomia.

Il test con l'impacco di ghiaccio

“[Comparison of ice pack test and single-fiber EMG diagnostic accuracy in patients referred for myasthenic ptosis](#)” Giannoccaro et al., *Neurology*, September 2020, Volume 95, Issue 13: e1800-e1806; doi:10.1212/WNL.0000000000010619.

Il test con l'impacco di ghiaccio e l'elettromiografia a singola fibra hanno una precisione diagnostica simile in pazienti affetti da miastenia oculare che presentano ptosi.

“[Ice pack test—an useful bedside test to diagnose myasthenia gravis](#)” Cheo et al., *QJM: An International Journal of Medicine*, May 2019, Volume 112, Issue 5: pp. 381–382; doi:10.1093/qjmed/hcy284.

Il test con l'impacco di ghiaccio nasce da osservazioni cliniche che hanno suggerito che il freddo abbia effetti positivi sui sintomi della miastenia mentre, al contrario, il calore risulti nell'aggravarsi dei sintomi. La trasmissione neuromuscolare migliora grazie a temperature più basse. In passato queste osservazioni sono state riportate da Simpson e Guttman. L'esatto meccanismo alla base di questi risultati è ancora poco chiaro. Le teorie postulate includono il rilascio di acetilcolinesterasi dovuto al freddo, l'inibizione dell'attività dell'acetilcolinesterasi e/o un miglioramento della sensibilizzazione del recettore dell'acetilcolina.

Il test con l'impacco di ghiaccio può essere svolto misurando la base delle palpebre. Un impacco di ghiaccio viene applicato per 2-5 minuti e la palpebra viene in seguito rimisurata. Se viene riscontrato un miglioramento di almeno 2 mm, il test viene considerato positivo. Il test è stato sviluppato per essere sensibile e specifico per la miastenia gravis, ma non ha effetto per i casi di ptosi correlati ad altre motivazioni. La sensibilità riportata raggiunge l'80%. In conclusione, il test con l'impacco di ghiaccio è un test al letto molto utile nel caso in cui si sospetti che il paziente possa soffrire di miastenia gravis. Inoltre è sicuro, economico e semplice da eseguire.

La stimolazione nervosa ripetuta e l'elettromiografia a singola fibra

“[Guidelines for single fiber EMG](#)” Sanders et al., Clinical Neurophysiology, August 2019, Volume 130, Issue 8: pp. 1417-1439; doi:10.1016/j.clinph.2019.04.005.

Nei pazienti affetti da MG che hanno mostrato miglioramenti in seguito all'immunoterapia, in genere il jitter continua a diminuire se il paziente si sottomette ad un trattamento immunoterapico in maniera continuativa. Le deviazioni rispetto a questo modello di trattamento suggeriscono che il trattamento potrebbe non essere adeguato. Incredibilmente, tutti i parametri relativi al jitter sono migliorati durante la remissione clinica (Emeryk et al., 1985, Sanders and Howard, 1986, Kostera-Pruszczyk et al., 2002) ...

Gli altri fattori da tenere in considerazione sono quali e quanti muscoli sono stati testati in correlazione al jitter. La maggior parte degli studi presentano i risultati relativi a test sul jitter negli stessi muscoli in tutti i pazienti affetti da MG, nonostante non esistano muscoli singoli o combinazioni di muscoli più anormali di altri.

Nessun muscolo è più anormale o ha più probabilità di risultare anormale in tutti i pazienti affetti da MG. Nei pazienti con una patologia poco grave o che presentano una debolezza circoscritta solo a pochi muscoli, è particolarmente importante per eseguire esami atti ad individuare un muscolo sintomatico.

“[Practice Parameter for RNS and Single Fiber EMG Eval of Adults with Suspected MG](#)” Tan et al., American Association of Neuromuscular & Electrodiagnostic Testing, reaffirmed October 2015. (PDF)

La temperatura cutanea nell'area da testare deve essere mantenuta il più possibile a 35°C.

È importante monitorare la temperatura dell'arto in quanto le conduzioni del nervo sensoriale e motorio dipendono dalla temperatura.

Nel 1974, Borenstein e Desmedt hanno studiato gli effetti della temperatura su 30 pazienti affetti da MG. Hanno presentato come esempio un paziente che presentava un 11% di decremento del muscolo adduttore del pollice utilizzando una stimolazione nervosa ripetuta di 3Hz a 31°C. Il decremento è aumentato fino al 44% a 36°C. Quando hanno svolto una stimolazione nervosa ripetuta sul muscolo abduttore del quinto dito (ADQ) a 31°C, si è verificato un decremento dell'ampiezza del 10%. Il decremento è aumentato fino al 64% se scaldato ad una temperatura di 36°C. È stato registrato l'effetto opposto esponendo la parte al freddo. A 34,2°C la stimolazione nervosa ripetuta del nervo facciale ha dimostrato un decremento del 25%. È calata fino a raggiungere limiti normali (4%) quando la parte è stata raffreddata di 5°C fino a raggiungere i 29.2°C. Nel 1975, Borenstein e Desmedt hanno studiato gli effetti di un eventuale raffreddamento locale sulla miastenia durante la stimolazione nervosa ripetuta. Hanno scoperto che una riduzione della temperatura intramuscolare da 35°C a 28°C portava all'aumento del potenziale d'azione muscolare composto del muscolo abduttore del quinto dito (ADQ), della forza di contrazione e della forza della tetania a 10 e 20 Hz. Hanno ipotizzato che i falsi negativi dei test effettuati attraverso la stimolazione nervosa ripetuta in correlazione alla MG siano stati causati da un riscaldamento insufficiente dei muscoli.

Nel 1977, anche Ricker e i suoi colleghi hanno studiato gli effetti di un eventuale raffreddamento locale su 28 pazienti affetti da MG. È stato dimostrato che l'ampiezza del raggio di azione motoria dell'adduttore del pollice aumentava quando la temperatura intramuscolare era più bassa. Il nervo ulnare è stato stimolato a 3 Hz per 2 s, poi a 50 Hz per 1,5 s. Grazie ad un raffreddamento minimo, è stato rilevato un aumento della forza tetanica. Attraverso un intenso raffreddamento intermuscolare fino a raggiungere dai 18°C ai 22°C, la forza tetanica si è rivelata essere minore.

“[Single fiber EMG: A review](#)” Selvan, VA., Annals of Indian Academy of Neurology, 2011 Jan-Mar, Volume 14, Issue 1: pages 64–67; doi:10.4103/0972-2327.78058.

Nessun muscolo è più anormale o ha più probabilità di risultare anormale in tutti i pazienti affetti da MG. Nei pazienti con una patologia poco grave o che presentano una debolezza circoscritta solo a pochi muscoli, è particolarmente importante per eseguire esami atti ad individuare un muscolo sintomatico.

La caffeina e gli inibitori della acetilcolinesterasi potrebbero influenzare i risultati dei test

[“Caffeine Inhibits Acetylcholinesterase, But Not Butyrylcholinesterase”](#) Pohanka M, Dobes P, International Journal of Molecular Sciences, May 2013, Volume 14, Issue 5: pp. 9873-9882; doi:10.3390/ijms14059873.

La caffeina è una droga facilmente reperibile, conosciuta da molto tempo e da diverse culture. Nonostante sia stato svolto un grande lavoro per provare ad identificare gli effetti che la caffeina ha sul corpo, alcuni aspetti rimangono sconosciuti. Con il presente documento abbiamo provato che la caffeina può agire sul corpo come inibitore non competitivo della AChE.

[“The effect of cholinesterase inhibitors on SFEMG in myasthenia gravis”](#) Massey et al., Muscle & Nerve, February 1989, Volume 12, Issue 2: pp. 154-155; doi:10.1002/mus.880120211.

Riportiamo i dati raccolti a seguito dello studio su quattro pazienti affetti da miastenia gravis (MG) le cui misure relative al jitter in alcuni muscoli, rilevate attraverso un'elettromiografia a singola fibra (SFEMG), risultavano normali se assumevano la piridostigmina e diventavano anormali tra il 2° e il 14° giorno dopo aver interrotto l'assunzione del farmaco. Quando l'anormalità della trasmissione neuromuscolare correlata alla MG è bassa, gli inibitori della acetilcolinesterasi potrebbero nascondere un eventuale aumento del jitter rilevabile attraverso un'elettromiografia a singola fibra.

[“Inhibition of acetylcholinesterase by caffeine, anabesine, methyl pyrrolidine and their derivatives”](#) Karadsheh et al., Toxicology Letters, March 1991, Volume 55, Issue 3: pp. 335-342; doi:10.1016/0378-4274(91)90015-x.

L'immunoterapia potrebbe influenzare i risultati dei test

[“Guidelines for single fiber EMG”](#) Sanders et al., Clinical Neurophysiology, August 2019, Volume 130, Issue 8: pp. 1417-1439; doi:10.1016/j.clinph.2019.04.005.

Tutti questi parametri hanno subito un miglioramento nei pazienti che hanno mostrato un miglioramento significativo per quanto riguarda la forza in seguito ad un trattamento a base di prednisone o trasfusioni di plasma e i cambiamenti relativi al jitter si sono dimostrati meno marcati in pazienti che hanno avuto una risposta leggera al trattamento. Abbiamo rilevato una forte correlazione tra i cambiamenti clinici generali e un cambiamento di almeno il 10% del jitter medio in ciascun muscolo.

In uno studio retrospettivo su pazienti trattati con ciclosporina, la glomerulopatia è calata di più del 10% rispetto ai valori registrati prima del trattamento in tutti i pazienti. Il jitter è stato misurato in diverse sperimentazioni terapeutiche relative alla MG. In uno studio pilota del micofenolato mofetile (MMF), la glomerulopatia media rilevata nei pazienti che stavano ricevendo il MMF risultava significativamente minore rispetto a coloro che stavano assumendo il placebo. In un'altra

sperimentazione relativa al MMF, è stata rilevata una correlazione significativa tra i cambiamenti nei parametri del jitter e i cambiamenti rilevati nelle misure di esito clinico.

Una serie di studi seriali relativi al jitter su pazienti affetti da MG refrattaria che avevano assunto eculizumab nell'ambito di uno studio prospettico hanno dimostrato una normalizzazione del jitter e allo stesso tempo un marcato miglioramento delle misure di esito clinico.

Il timoma e la timectomia correlate alla miastenia gravis sieronegativa

“[Diagnosis of myasthenia gravis](#)” Bird, S, UpToDate, August 2022

I timomi ed altre masse timatiche — Nel caso di pazienti sieronegativi e nella maggior parte dei pazienti sieropositivi affetti da MG, raccomandiamo una tomografia computerizzata del torace o una risonanza magnetica per determinare l'anatomia mediastinica e rilevare un eventuale timoma. La timectomia terapeutica è indicata per i pazienti affetti da MG e un timoma e per un numero ristretto di pazienti (non affetti da timoma) affetti da MG sieropositiva o sieronegativa (algoritmo 2). In genere, i pazienti affetti da MG e positivi agli anticorpi anti tirosin-chinasi muscolo-specifica (MuSK) non richiedono studi di diagnostica per immagini relativi al torace in quanto le anomalie timiche e i timomi non sono associati alla MG positiva a MuSK, e la timectomia non si è dimostrata efficace nel caso di questo specifico gruppo. (Vedere "Role of thymectomy in patients with myasthenia gravis" [Ruolo della timectomia in pazienti affetti da miastenia gravis].)

Un trattamento innovativo contro la miastenia gravis sieronegativa

“[Eculizumab in the Treatment of Seronegative Refractory Generalized Myasthenia Gravis.](#)” Singh et al., Neurology, April 2020, Volume 94, (15 Supplement) 1691.

Questa breve analisi fornisce prove preliminari in merito all'efficacia di Eculizumab nel trattamento della MG refrattaria generalizzata.