

**Università degli Studi di Genova**

**Dipartimento di Medicina e Chirurgia**

**Corso di Laurea Magistrale in Scienze e Tecniche dell'attività motoria  
preventiva e adattata (LM-67)**



**UNIVERSITÀ DEGLI STUDI  
DI GENOVA**

**TESI DI LAUREA MAGISTRALE**

**Candidato**

Bonafè Riccardo (5301155)

**Relatore**

Ch.ma Prof.ssa Marina Grandis

**Correlatore**

Dott.ssa Scarsi Elena

Anno scolastico 2022/23

Anno accademico 2022/23

**Università degli Studi di Genova**

**Dipartimento di Medicina e Chirurgia**

**Corso di Laurea Magistrale in Scienze e Tecniche dell'attività motoria  
preventiva e adattata (LM-67)**

**TESI DI LAUREA MAGISTRALE**

**L'ATTIVITA' FISICA NEI PAZIENTI  
AFFETTI DA MIASTENIA GRAVIS**

**Candidato**

Bonafè Riccardo (5301155)

**Relatore**

Ch.ma Prof.ssa Marina Grandis

**Correlatore**

Dott.ssa Scarsi Elena

# Indice

<b>Abstract</b>	4
<b>Capitolo 1. La Miastenia Gravis</b>	5
• Capitolo 1.1: Epidemiologia	7
<b>Capitolo 2: Etiologia e fisiopatologia della Miastenia Gravis</b>	8
<b>Capitolo 3: Clinica</b>	10
• Capitolo 3.1: Esacerbazione e crisi miastenica	12
<b>Capitolo 4: Diagnosi</b>	13
<b>Capitolo 5: Cenni di terapia</b>	15
<b>Capitolo 6: Allenamento di forza e resistenza nei pazienti affetti da Miastenia Gravis</b>	17
• Capitolo 6.1: Rinforzo della muscolatura respiratoria	17
• Capitolo 6.2: La fatica	19
<b>Capitolo 7: Programma motorio</b>	20
• Capitolo 7.1: Materiali e metodi	20
• Capitolo 7.2: Risultati – Revisione della letteratura	21
• Capitolo 7.3: Risultati – Struttura del protocollo motorio	23
<b>Capitolo 8: Discussione</b>	28
<b>Bibliografia</b>	31
<b>Ringraziamenti</b>	34

## Abstract

**Introduzione:** La Miastenia Gravis (MG) è una patologia neuromuscolare autoimmune caratterizzata da debolezza muscolare fluttuante e faticabilità della muscolatura oculare, bulbare, scheletrica e/o respiratoria. Negli ultimi anni è crescente l'interesse per la promozione dell'attività fisica adattata nei pazienti miastenici e per l'impatto che i programmi personalizzati possono avere sul controllo della patologia e sulla qualità di vita.

**Materiali e metodi:** Sono stati selezionati dal database della Clinica Neurologia del Policlinico San Marino di Genova 15 pazienti miastenici, suddivisi in base alle caratteristiche cliniche e al punteggio di scores validati (MG-ADL) in 3 categorie numericamente omogenee, per sviluppare un programma motorio personalizzato per ciascuna classe. È stata inoltre effettuata una revisione della letteratura riguardo l'allenamento di forza e resistenza ed il rinforzo della muscolatura respiratoria.

**Risultati:** Dai dati presenti in letteratura si evidenzia che l'attività fisica è mediamente sicura per i pazienti affetti da MG e ben tollerata; i risultati mostrano in alcuni casi un miglioramento in termini di fatica, forza muscolare e dispnea. Il protocollo motorio della durata di sei mesi è stato sviluppato, sulla base dell'esperienza raccolta, in modo diversificato per le tre categorie di pazienti, con differenti setting, tempi di esercizio e di recupero e sedute settimanali. La fase di allenamento viene preceduta dalla valutazione del paziente con test che, ripetuti al termine del programma e in follow-up ogni due mesi, permettono un monitoraggio oggettivo e quantitativo dei benefici eventualmente ottenuti.

**Discussione:** Il protocollo motorio proposto, in accordo con gli studi presi in esame, mira al miglioramento delle performances motorie, della resistenza allo sforzo e delle difficoltà respiratorie. Fondamentale è l'individualizzazione del trattamento, con esercizi e tempi di recupero adattati alla clinica del paziente. È altrettanto importante la costanza dell'allenamento per il mantenimento dei progressi a lungo termine e di conseguenza un follow-up dei pazienti presi in carico.

**Conclusioni:** L'attività fisica continuativa nella Miastenia Gravis risulta sicura e ben tollerata nella maggior parte dei pazienti, quando personalizzata sulle esigenze del singolo. I benefici si misurano non soltanto con scale motorie, ma anche in termini di qualità di vita e livello di autonomia dei soggetti trattati, nonché di riduzione delle comorbidità respiratorie e dell'ospedalizzazione grazie all'ottimizzazione della performance respiratoria.

## Capitolo 1: la Miastenia Gravis

La Miastenia Gravis è una patologia neuromuscolare autoimmune caratterizzata da debolezza muscolare fluttuante e faticabilità della muscolatura oculare, bulbare, scheletrica e/o respiratoria. Tale debolezza è provocata da un attacco da parte di autoanticorpi diretti contro proteine della giunzione neuromuscolare della membrana post-sinaptica (recettore dell'acetilcolina o proteine associate al recettore). Si tratta della più comune malattia della giunzione neuromuscolare.

Nel 1895 Friederich Jolly, medico tedesco, coniò il termine “miastenia gravis pseudoparalitica” per descrivere la debolezza muscolare che caratterizzava due giovani pazienti. I primi casi erano già stati descritti intorno alla seconda metà del XVII secolo da Thomas Willis e le manifestazioni cliniche di questa malattia vennero identificate da Erb e Goldflam alla fine del 1800, ma solamente nei primi anni del '900 si ottennero i primi risultati con dei trattamenti che determinarono il miglioramento della sintomatologia (*Conti-Fine, Milani, & Kaminski, 2006*).

Negli anni '60 Simpson e Nastuck ipotizzarono che la Miastenia Gravis avesse un'eziologia autoimmune, notando la frequente associazione con altri disturbi autoimmuni (*Conti-Fine et al., 2006*).

Ad oggi è ancora incerta l'eziologia precisa, considerata multifattoriale (ipotesi gene-ambiente). È ormai nota invece la patogenesi autoimmune della malattia, mediata da anticorpi patogenetici contro il recettore dell'acetilcolina posto sulla membrana post-sinaptica (AChR), altri componenti di tale membrana che influenzano il recettore (MuSK, LRP4, agrina) oppure antigeni muscolari (titina, recettore per la rianodina) (*Berrih-Aknin, Frenkian-Cuvelier, & Eymard, 2014*).

L'eterogeneità anticorpale osservata nei pazienti affetti da Miastenia Gravis riflette in parte la variabilità delle manifestazioni cliniche, che va da forme ad esclusivo coinvolgimento oculare fino a forme generalizzate con necessità talvolta di supporto respiratorio e nutrizionale (*Zagoriti et al., 2013*).

Nonostante rimanga ancora sconosciuto il fattore che determina la risposta autoimmunitaria, la frequente associazione con patologia timica nelle forme AchR+ (60-70% iperplasia, 10-12% timoma) ed il miglioramento clinico dopo timectomia ha portato a ipotizzare un ruolo del timo nella produzione di anticorpi responsabili della malattia. Questo organo linfoide, situato nel mediastino, è molto attivo nel feto e nella prima infanzia, responsabile della selezione dei linfociti T con l'eliminazione dei cloni autoreattivi; durante la vita adulta l'organo va normalmente incontro a involuzione con sostituzione adiposa. In rari casi, emerge una risposta autoimmune contro una piccola quota di cellule “mioidi” contenute nel timo ed espressioni AChR in superficie. La presentazione di

questo antigene provoca una maturazione di T autoreattivi con creazione di centri germinativi, attivazione del complemento e iperplasia della ghiandola, condizione riscontrata di frequente nei pazienti affetti da Miastenia AChR+.

L'associazione patogenetica della Miastenia AChR+ con il timoma è meno chiara; l'istologia più tipica è quella mista (viceversa non vi è sviluppo di Miastenia in seguito a carcinoma timico) e in presenza di timoma si rileva spesso la positività di anticorpi anti-titina e rianodina, proteine intracellulari del muscolo, la cui presenza è associata a una peggiore prognosi.

La patologia timica si ritrova più frequentemente come iperplasia nelle donne e nelle forme ad esordio precoce (early onset), mentre il timoma è più frequente negli uomini e nelle forme ad esordio tardivo (late onset).

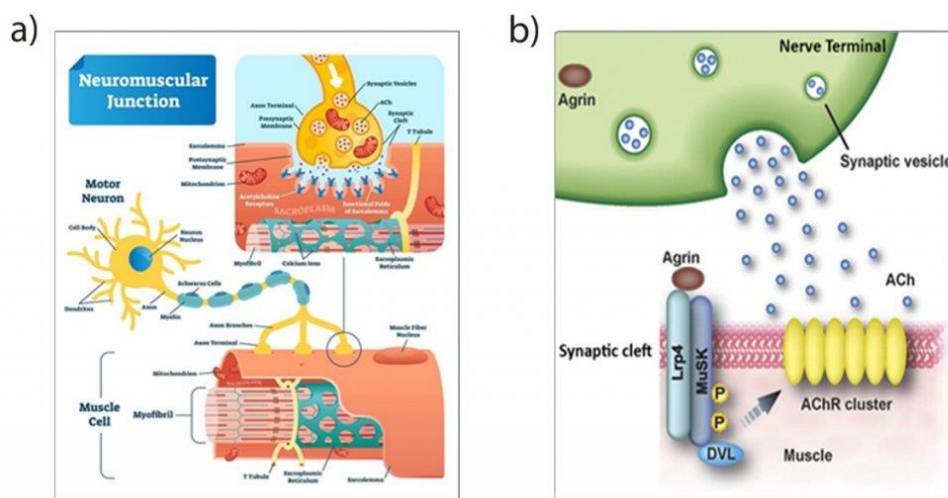


Figura 1: Struttura della giunzione neuromuscolare

La diagnosi di Miastenia Gravis è prima di tutto clinica e si basa sulla dimostrazione della faticabilità muscolare, ovvero sulla comparsa o peggioramento di segni e sintomi tipici dopo l'utilizzo della muscolatura.

Le caratteristiche cliniche con cui si presenta il paziente alla prima osservazione sono ptosi palpebrale (spesso asimmetrica) e diplopia nell'85-95%, coinvolgimento della muscolatura mimica e bulbare nel 20% con disartria, ipofonia, rinolalia e faticabilità masticatoria e disfagia, ipostenia della muscolatura prossimale degli arti nel'8-20%. Le indagini neuroardiologiche sono essenziali per la ricerca di una patologia timica, tipicamente TC torace con mezzo di contrasto. La diagnosi differenziale si pone principalmente con altre sindromi miasteniformi, quali la sindrome di Lambert-Eaton e il botulismo.

Il paziente affetto da miastenia Gravis richiede una presa in carico multidisciplinare ed una particolare attenzione in quanto il decorso della malattia è variabile e spesso imprevedibile; fattori precipitanti

possono essere stress, infezioni, interventi chirurgici nonché l'assunzione di una lunga lista di farmaci anche di comune utilizzo.

Tra gli aspetti peculiari vi è la personalizzazione della cura, necessaria per controllare l'andamento fluttuante della sintomatologia allo scopo di raggiungere, quando possibile, lo stato di remissione clinica, remissione farmacologica o almeno quello di "minime manifestazioni cliniche".

## **Capitolo 1.1: cenni di epidemiologia**

La Miastenia Gravis è annoverata tra le malattie rare, la cui prevalenza è stimata in 1/5.000 e l'incidenza in 1/250.000-1/33.000 in Europa. Colpisce entrambi i sessi, le femmine prevalentemente prima dei 40 anni (early onset) e i maschi dopo i 50 anni (late onset). (Dati Osservatorio Malattie Rare 2022).

Esiste una terza categoria di pazienti, definiti very late onset, con esordio dei sintomi dopo i 65 anni. Negli ultimi anni si è evidenziato un aumento dell'incidenza, dovuto probabilmente al miglioramento delle tecniche diagnostiche; inoltre la disponibilità di terapie efficaci che hanno aumentato l'aspettativa di vita di questi pazienti ha aumentato anche la prevalenza della malattia.

## Capitolo 2: Eziologia e fisiopatologia della Miastenia Gravis

La miastenia è una malattia autoimmune anticorpo-mediata: gli auto-anticorpi prodotti sono patogenetici. Dal punto di vista biochimico si distinguono:

- forma con anticorpi contro il recettore dell'acetilcolina (anti-AChR+). È la forma più frequente, che in Liguria colpisce il 70% dei pazienti (dati Istat). Tale forma è associata a iperplasia timica (si ha un accrescimento del sistema linfatico) nel 50-60%, timoma nel 15% e atrofia del timo nel 10-20%. L'iperplasia è maggiormente presente in casi ad insorgenza precoce, mentre in soggetti che manifestano tardivamente la patologia si osservano più frequentemente timoma e atrofia del timo. Gli anticorpi sono di tipo IgG1 e IgG3 e sono in grado di attivare il complemento; questo è un dato importante perché alcuni nuovi farmaci molto efficaci, come l'Eculizumab, agiscono attraverso il blocco della cascata del complemento.
- forma con anticorpi anti-MUSK: nel 2001 sono stati individuati anticorpi diretti contro altri componenti della membrana post-sinaptica della giunzione neuromuscolare, i recettori MuSK (Muscle Specific Kinase), che hanno la funzione di stabilizzare il recettore per l'acetilcolina (*Hoch et al., 2001*). I pazienti colpiti da questa forma sono circa il 5-6% del totale e clinicamente mostrano spesso gravi sintomi bulbari (disartria, disfagia con rischio di compromissione della respirazione e polmonite ab ingestis). Questa forma non è associata ad alterazioni timiche e gli anticorpi, di classe IgG4, non attivano il complemento (*Vincent, Lang, & Kleopa, 2006*).
- forme da anticorpi più rari: più recentemente sono stati scoperti ulteriori autoanticorpi determinanti forma rare di Miastenia, come quelli diretti contro LRP4 (low density lipoprotein receptor-related protein 4); il quadro clinico è simile a quello dei pazienti AChR+, ma con diversa risposta ai farmaci (*Ricciardi & Fontana, 2012*). Altri anticorpi sono quelli diretti contro antigeni muscolari, la titina e la rianodina, considerati ad oggi non patogenetici e ritrovati spesso nelle forme di Miastenia paraneoplastiche associate a timoma. (*Pevzner et al., 2012*).



- forma sieronegativa: nonostante le nuove scoperte in ambito sierologico, rimane una quota di pazienti (circa il 15%) sieronegativa, probabilmente causata da anticorpi non ancora noti o da anticorpi a basso titolo, non rilevabili dalle comuni metodiche diagnostiche.

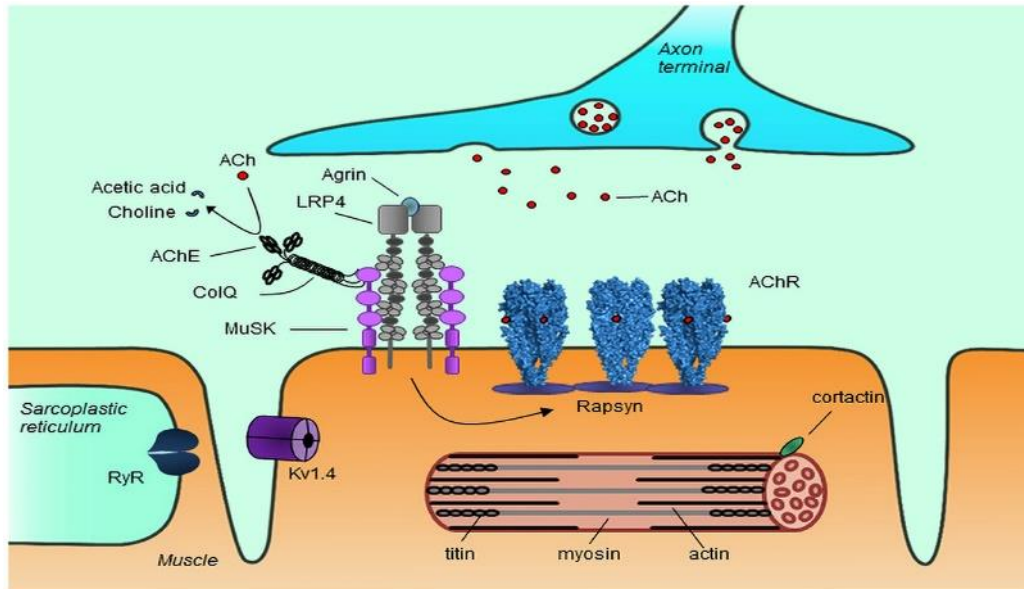


Figura 2: Assetto recettoriale della giunzione neuromuscolare

## Capitolo 3: Clinica

L'anamnesi in un paziente affetto da Miastenia Gravis spesso rileva indizi importanti sulla patologia: è tipico il peggioramento serale dei sintomi, così come dopo uno sforzo fisico.

L'Esame obiettivo neurologico mira a dimostrare la faticabilità muscolare:

- Settore cranico: Si invita il paziente a mantenere lo sguardo di estrema lateralità per 60" per dimostrare la comparsa di diplopia; si fa mantenere lo sguardo verso l'alto per 60" (in alternativa ammiccare ripetutamente) per testare la comparsa/peggiornamento di diplopia e di ptosi palpebrale. Si valutano inoltre la disartria e la rinolalia, analizzando l'eloquio spontaneo e chiedendo al paziente di leggere un brano o di contare. La disfagia viene spesso descritta dal paziente e può essere valutata da un logopedista.
- Arti superiori: si invita il paziente a mantenere gli arti superiori abdotti per 60" per osservare se compare un'ipostenia; poi si eseguono le prove segmentarie della forza secondo la scala MRC (Medical Research Council, vedi oltre).
- Arti inferiori: si invita il paziente a mantenere gli arti inferiori sollevati in posizione di Mingazzini II per 60" per osservare se compare un'ipostenia; poi si eseguono le prove segmentarie della forza secondo scala MRC.
- Funzionalità respiratoria: si valuta il conteggio espiratorio massimo (CEM) e si possono effettuare delle prove spirometriche.

### Forza Muscolare (scala MRC)

0 = nessuna contrazione muscolare
1 = movimento non possibile; sono visibili e/o palpabili deboli contrazioni del muscolo, senza spostamento segmentario
2 = il movimento avviene in assenza di gravità
3 = movimento contro forza di gravità, ma non contro resistenza da parte dell'esaminatore
4 = movimento eseguibile in tutta la sua ampiezza, ma vinto dalla resistenza dell'esaminatore
5 = forza normale

Figura 3: Scala MRC della forza segmentaria agli arti

Per classificare clinicamente la Miastenia Gravis viene usata la classificazione MGFA (Myasthenia Gravis Foundation of America) che è la più utilizzata ancora oggi come metodo valutativo standardizzato.

Class	Clinical symptoms
I	Any ocular weakness
II	Mild Weakness. May also have ocular muscle weakness of any severity
II A	Predominantly affecting limb, axial muscles, or both. May also have lesser involvement of oropharyngeal, respiratory muscles or both
II B	Predominantly affecting oropharyngeal, respiratory muscles, or both. May also have lesser or equal involvement of limb, axial muscles or both
III	Moderate weakness affecting other than ocular muscles. May also have ocular muscle weakness of any severity
III A	Predominantly affecting limb, axial muscles, or both. May also have lesser involvement of oropharyngeal, respiratory muscles or both
III B	Predominantly affecting oropharyngeal, respiratory muscles, or both. May also have lesser or equal involvement of limb, axial muscles or both
IV	Severe weakness affecting other than ocular muscles. May also have ocular muscle weakness of any severity
IV A	Predominantly affecting limb, axial muscles, or both. May also have lesser involvement of oropharyngeal, respiratory muscles or both
IV B	Predominantly affecting oropharyngeal, respiratory muscles, or both. May also have lesser or equal involvement of limb, axial muscles or both
V	Defined by intubation, with or without mechanical ventilation, except when employed during routine postoperative management

Figura 4: Classificazione MGFA

La più recente scala MG-ADL (MG-Activities of Daily Living) rappresenta una misura soggettiva della sintomatologia lamentata dal paziente, che riflette la sua qualità di vita (punteggio da 0 a 24). Un punteggio basso corrisponde ad un miglior compenso, mentre al contrario un punteggio elevato indica uno scarso controllo della malattia.

Grade	0	1	2	3	Score (0, 1, 2, 3)
1. Talking	Normal	Intermittent slurring of nasal speech	Constant slurring or nasal, but can be understood	Difficult to understand speech	
2. Chewing	Normal	Fatigue with solid food	Fatigue with soft food	Gastric tube	
3. Swallowing	Normal	Rare episode of choking	Frequent choking necessitating changes in diet	Gastric tube	
4. Breathing	Normal	Shortness of breath with exertion	Shortness of breath at rest	Ventilator dependence	
5. Impairment of ability to brush teeth or comb hair	None	Extra effort, but no rest periods needed	Rest periods needed	Cannot do one of these functions	
6. Impairment of ability to arise from a chair	None	Mild, sometimes uses arms	Moderate, always uses arms	Severe, requires assistance	
7. Double vision	None	Occurs, but not daily	Daily, but not constant	Constant	
8. Eyelid droop	None	Occurs, but not daily	Daily, but not constant	Constant	
					MG-ADL score (items 1-8)

Figura 5: Scala MG-ADL

### **Capitolo 3.1: esacerbazione e crisi miastenica**

Per esacerbazione miastenica intendiamo una riacutizzazione dei sintomi o comparsa di nuovi sintomi e segni, soprattutto bulbari (disartria, rinolalia, disfagia, ipostenia muscolatura mimica e del collo), tale da richiedere una terapia rapida come gli scambi plasmatici (la plasmaferesi) o le immunoglobuline per via endovenosa in regime di ricovero o Day Hospital (dose 2gr/Kg in 5 giorni). La crisi miastenica è simile alla riesacerbazione, ma si associa al rapido deterioramento della funzionalità respiratoria, tale da richiedere il ricovero in terapia intensiva per il supporto alla ventilazione tramite ventilazione non invasiva (NIV) o, nei casi più gravi, intubazione e ventilazione assistita.

Circa il 15-20% dei pazienti miastenici sperimenta almeno una crisi nella vita, più frequentemente nei primi anni di malattia o come presentazione d'esordio.

Le cause scatenanti sono generalmente infezioni (particolarmente quelle delle vie respiratorie), interventi chirurgici, forti stress fisici e traumi, errori nell'assunzione delle terapie, compresa l'assunzione di farmaci controindicati nei pazienti affetti da Miastenia (farmaci che compromettono la funzione neuromuscolare, ad esempio il Magnesio o numerosi antibiotici).

La terapia acuta prevede il trattamento della causa scatenante e le terapie di attacco già descritte per l'esacerbazione miastenica: sedute di plasmaferesi o, in alternativa o come prosecuzione, le immunoglobuline ev. Possono essere avviati anche corticosteroidi ad alto dosaggio ma non in monoterapia, in quanto possono dare un paradossale peggioramento iniziale dei sintomi. (*Henning. S, 2018*).

## Capitolo 4: diagnosi

La diagnosi di Miastenia Gravis è innanzitutto clinica, con l'esame obiettivo neurologico volto ad evidenziare la faticabilità muscolare (vedi sopra, clinica), eventualmente supportato da test di reversibilità della debolezza muscolare:

- Ice-pack test: è dimostrato che il freddo inibisce l'attività dell'acetilcolinesterasi. Di fronte a un paziente che presenta ptosi palpebrale, l'applicazione di ghiaccio per 3-5 minuti porta ad un sensibile miglioramento in caso di Miastenia Gravis.
- Test farmacologici: un tempo si utilizzava l'edrofonio cloruro (Tensilon), un inibitore dell'acetilcolinesterasi a breve durata d'azione. Oggi è in disuso a causa dell'alto tasso di falsi positivi e negativi e del rischio di effetti avversi derivanti dal potenziamento dell'attività muscarinica (ipersalivazione, crampi addominali, più raramente bradicardia e broncospasmo).
- Test con terapia ex adjuvantibus: oggi, in caso di sospetto clinico di miastenia, si usa avviare terapia con inibitori dell'acetilcolinesterasi (Mestinon) e valutarne la risposta clinica come criterio a supporto della diagnosi.



Figura 6: Reversibilità della ptosi palpebrale con Ice-pack test



Figura 7: Reversibilità della ptosi palpebrale dopo somministrazione di Edrofonio Cloruro

Esistono test neurofisiologici in grado di confermare il sospetto diagnostico clinico di Miastenia Gravis.

La stimolazione nervosa ripetitiva (SNR) è il test più utilizzato per la diagnosi neurofisiologica. Il test consiste nella stimolazione ripetitiva a bassa frequenza di un nervo motorio, registrando il potenziale d'azione muscolare composto (CMAP) del muscolo corrispondente. Il CMAP rappresenta la somma dei potenziali d'azione delle singole fibre che costituiscono un determinato muscolo. La SNR a bassa frequenza equivale a una contrazione muscolare sostenuta che, fisiologicamente, si accompagna ad una riduzione del rilascio di vescicole di acetilcolina. Nei pazienti miastenici, per il concomitante deficit di AChR, la trasmissione neuromuscolare subisce un blocco in un numero progressivamente maggiore di fibre muscolari e, di conseguenza il CMAP si riduce progressivamente. Una riduzione superiore al 20% del quarto CMAP registrato rispetto al primo è considerata significativa per patologia della placca neuromuscolare. La SNR può risultare negativa nei pazienti con disturbi limitati (es. con interessamento puramente oculare). In questi casi è possibile effettuare un'EMG di singola fibra (SF-EMG) per conferma, che permette di valutare l'attivazione di singole fibre muscolari della stessa unità motoria, cioè, innervate dalla stessa terminazione nervosa e consente di valutare l'intervallo temporale nell'attivazione di due fibre adiacenti. L'elettromiografia a singola fibra può rilevare una trasmissione neuromuscolare anomala nel 95% dei pazienti con miastenia (M S Schwartz, 1975).

La stimolazione ripetitiva consente inoltre la diagnosi differenziale con altre patologie della placca neuromuscolare, come la sindrome di Lambert-Eaton (sindrome miasteniforme paraneoplastica), dove si ha una simile risposta decrementale iniziale con stimolazione a bassa frequenza ma una risposta incrementale per stimolazione ad alta frequenza o dopo facilitazione post-esercizio.

Fondamentale è poi lo studio mediante TC del torace della zona mediastinica per la ricerca di patologia timica. La presenza di un timoma rende indispensabile l'intervento di timectomia.

In presenza di iperplasia timica in pazienti AChR+ le ultime Linee Guida consigliano sempre la timectomia nei pazienti <50 anni; al di sopra di tale età la decisione va valutata caso per caso (Narayanaswami P. et al 2020).

## Capitolo 5: cenni di terapia

La terapia ha come obiettivo primario la remissione dei sintomi. Quando il recupero non è completo, si cerca di raggiungere un “minimal symptom expression” (MSE), in cui si hanno minime manifestazioni cliniche che si evidenziano solamente con l’esame neurologico.

Per raggiungere questi obiettivi è solitamente necessario effettuare una terapia in cronico.

Le terapie si dividono in:

- *Terapia farmacologica sintomatica*

Piridostigmina 60 mg (Mestinon), un inibitore dell’enzima acetilcolinesterasi a livello della giunzione neuromuscolare. Agisce aumentando la disponibilità di acetilcolina a livello della sinapsi. Ha un’emivita di 90 minuti e una durata d'azione compresa tra 3 e 6 ore, il che rende necessarie più somministrazioni durante il giorno. Esiste una formulazione RP (rilascio prolungato) al dosaggio di 180 mg. I pazienti anti-Musk solitamente non rispondono alla terapia ed esiste una quota di pazienti che tollera poco il farmaco per episodi di diarrea.

- *Terapia farmacologica immunomodulante-immunosoppressiva*

*Corticosteroidi orali (es Deltacortene):* inizialmente con un dosaggio di 1 mg/kg, da mantenere per fino a remissione dei sintomi e poi scalare lentamente fino alla dose minima efficace. Da considerare l’eventuale peggioramento dei sintomi prima di vedere un significativo miglioramento. Inoltre, è stato osservato che scalare troppo velocemente la terapia corticosteroidica aumenta il rischio di ricaduta, oltre a quello di insufficienza cortico-surrenalica. La terapia in cronico può portare ad effetti collaterali quali diabete, ipertensione, cataratta, glaucoma, osteoporosi. Nella gestione della terapia cronica sono stati quindi identificati altri farmaci immunosoppressivi definiti “steroid-sparing” (*Martinello. S, 2020*).

*Azatioprina:* antimetabolita purinico (dosaggio 2-3 mg/kg/die). Ha una latenza di efficacia molto lunga, fino a 6/9 mesi dall’inizio della terapia. È normalmente ben tollerato e quindi il più classicamente utilizzato, ma in una minoranza di casi può dare alterazioni epatiche di vario grado, citopenie ed il suo uso prolungato può portare ad un’aumentata incidenza di neoplasie.

*Metotrexato:* antimetabolita (dosaggio 5-10 mg/settimana). È un farmaco generalmente sicuro e ben tollerato. Può effetti collaterali quali citopenia, infezioni, alterazione degli enzimi epatici, tossicità mucocutanea e polmonite da ipersensibilità. Un recente studio effettuato nel

2022 sostiene che tale farmaco ha la capacità di ridurre la somministrazione di steroidi nei pazienti con MG generalizzata di classe II e III nella classificazione MGFA (*Shen. F 2022*).

*Ciclosporina*: interferisce con la segnalazione della calcineurina, andando così a impedire l'attivazione delle cellule T-helper (dosaggio 3 mg/kg/die). La ciclosporina è stata il primo farmaco immunosoppressore dimostrato efficace nel trattamento della MG. I principali effetti avversi che ne limitano l'utilizzo sono la tossicità renale acuta, l'ipertensione e rischio di tumori dermatologici.

*Rituximab*: anticorpo monoclonale diretto contro CD20 espresso sui linfociti B maturi. Dovrebbe essere considerato precocemente come opzione terapeutica precoce nei pazienti con anticorpi anti-MuSK.

*Eculizumab*: anticorpo monoclonale anti C5 (fattore del complemento), è una valida opzione terapeutica di seconda linea in pazienti con anticorpi anti-AChR gravi e refrattari ai comuni trattamenti.



## **Capitolo 6: Allenamento di forza e resistenza nei pazienti affetti da Miastenia Gravis**

La debolezza muscolare e la faticabilità rappresentano i sintomi chiave nella MG: tipicamente, la debolezza peggiora con l'uso ripetuto e prolungato dei muscoli e il riposo migliora fino a ripristinare del tutto, in alcuni casi, la forza muscolare. I pazienti con MG in genere riferiscono maggior benessere e capacità motorie al mattino, mentre i loro sintomi peggiorano alla fine della giornata.

Il trattamento della MG nella maggior parte dei casi non può prescindere dal mantenimento di una terapia immunosoppressiva, ma nel corso degli anni i programmi di allenamento fisico sono sempre più raccomandati per i pazienti con tutti i tipi di malattie sia fisiche che psichiatriche. Numerosi studi hanno mostrato un aumento della funzionalità motoria, del benessere soggettivo e della qualità di vita dei pazienti che seguono attività fisica regolare; alcuni studi cominciano inoltre ad evidenziare una migliore prognosi a lungo termine sui dati di invalidità e sopravvivenza. Nelle malattie neuromuscolari con debolezza e faticabilità come sintomo principale, l'esercizio fisico e l'allenamento della forza con esercizi aerobici sono raccomandati.

### **Capitolo 6.1: Rinforzo della muscolatura respiratoria**

La Miastenia Gravis colpisce anche la muscolatura respiratoria, in particolare la muscolatura accessoria spinale (con conseguente pattern restrittivo da ridotta espansione toracica in inspirazione e intrappolamento d'aria per ridotta contrazione in espirazione forzata) e la muscolatura bulbare delle alte vie aeree, con tosse ipovalida e aumentato rischio di infezioni. La compromissione acuta e severa della funzione respiratoria configura la classe V della MGFA, ovvero la crisi miastenica.

In aggiunta all'oggettivo coinvolgimento della muscolatura respiratoria, la faticabilità e l'esaurimento precoce della forza fanno sperimentare ai pazienti affanno o vera e propria dispnea da sforzo, condizione che peggiora la loro qualità di vita e li rende sedentari.

Nonostante sia indubbio il beneficio della fisioterapia respiratoria in tutti i pazienti affetti da malattie neuromuscolari, pochi studi hanno finora indagato gli effetti dell'allenamento dei muscoli respiratori nei pazienti con MG: emerge che l'allenamento resistivo o di soglia dei muscoli inspiratori, parzialmente combinato con un allenamento specifico dei muscoli espiratori, possa indurre un aumento significativo della forza e/o della resistenza con conseguente miglioramento della dispnea.

In questi casi, la resistenza dei muscoli respiratori è stata valutata mediante carico inspiratorio progressivo.

Uno degli ostacoli più rilevanti per i pazienti con MG è il mantenimento di livelli elevati di ventilazione per un lungo periodo di tempo, tale da consentire l'aumento dell'attività fisica. Già in uno studio del 2007 di Rassler si parla di un dispositivo portatile per l'allenamento della resistenza dei muscoli respiratori che consente ai soggetti di eseguire esercizi di iperpnea normocapnica. Si tratta di una tecnologia in grado di aumentare la profondità e la velocità degli atti respiratori senza l'instaurazione del fisiologico meccanismo dell'iperventilazione, grazie al mantenimento di una concentrazione di CO<sub>2</sub> costante. L'obiettivo è quello di allenare progressivamente la forza e la resistenza dei muscoli respiratori senza il precoce affaticamento degli stessi durante l'esercizio, nonché evitando le modificazioni cardiovascolari conseguenti normalmente all'iperventilazione. Lo studio di Rassler et al. coinvolgeva 20 pazienti con MG generalizzata da lieve a moderata, in cui è stata valutata la funzione muscolare generale e la funzionalità respiratoria al basale e in tre tempi distanziati di 48-72 ore dopo l'utilizzo del dispositivo per l'iperpnea normocapnica a domicilio. Seguiva un periodo di long follow up in cui i pazienti continuavano allenamento e monitoraggi per un totale di 6 settimane. Questo studio ha rivelato che l'allenamento di resistenza dei muscoli respiratori è applicabile a pazienti affetti da MG adeguatamente formati all'uso del dispositivo (indipendentemente dalla gravità della malattia), con effetti positivi soprattutto soggettivi sulla dispnea e resistenza alla fatica.

Nel 2018 Freitag et al. Hanno pubblicato il primo studio controllato sugli effetti a lungo termine dell'allenamento di resistenza muscolare respiratoria nella MG: nei 12 pazienti presi esame, dopo 4 settimane di trattamento intensivo e 12 mesi di mantenimento, non venivano dimostrate modificazioni nelle prove di funzionalità polmonare ma una modulazione del pattern espiratorio, una diminuzione dei sintomi della Miastenia e una migliore forma fisica.

## Capitolo 6.3: La fatica

Non esiste una definizione standard di fatica; è stata proposta una classificazione in affaticamento periferico e affaticamento centrale. Il primo è stato definito come l'affaticamento muscolare, mentre il secondo si riferisce a un senso soggettivo di affaticamento che comprende sia quello cognitivo che quello fisico. Precedenti studi sulla MG hanno riportato una prevalenza di affaticamento centrale riferito dal paziente tra il 42 e l'82%. La fatica centrale ha un impatto sullo stato depressivo, è prevalente nel sesso femminile e ha un impatto sostanziale sulle attività della vita quotidiana e sulla qualità della vita (Andersen. L, 2021).

La fatica si può misurare attraverso dei questionari. Il più utilizzato è l'MFI-20 (Multidimensional Fatigue Inventory), un questionario a 20 item che valuta la gravità dei sintomi di fatica. Esplora le seguenti dimensioni: affaticamento generale, affaticamento fisico, affaticamento mentale, motivazione ridotta e attività ridotta. Il punteggio degli items varia da 4 a 20 e un punteggio elevato nelle scale indica una maggiore gravità. Non esistono cut-off validati. Non si può calcolare un punteggio totale di fatica, ma si deve far riferimento alle singole scale (Smets. EM, 1995).

MFI-20 Subscales	Item nr	Item
General fatigue	1	I feel fit
	5	I feel tired
	12	I am rested
	16	I tire easily
Physical fatigue	2	Physically I feel only able to do a little
	8	Physically I can take on a lot
	14	Physically I feel I am in a bad condition
	20	Physically I feel I am in an excellent condition
Mental fatigue	7	When I am doing something, I can keep my thought on it
	11	I can concentrate well
	13	It takes a lot of effort to concentrate on things
	19	My thoughts easily wander
Reduced activity	3	I feel very active
	6	I think I do a lot in a day
	10	I think I do very little in a day
	17	I get little done
Reduced motivation	4	I feel like doing all sorts of nice things
	9	I dread having to do things
	15	I have a lot of plans
	18	I don't feel like doing anything

Figura 8: Multidimensional Fatigue Inventory (MFI-20)

## Capitolo 7: Programma motorio

### Capitolo 7. 1: Materiali e metodi

L'obiettivo di questo studio è quello di sviluppare un programma motorio aderente alle caratteristiche dei pazienti in modo da migliorare la sintomatologia e di conseguenza la loro qualità di vita. Dal database dei pazienti miastenici seguiti presso la Clinica Neurologica del Policlinico San Martino di Genova sono stati selezionati 15 pazienti, suddivisi in 3 categorie di 5 pazienti ciascuna secondo il loro punteggio di MG ADL:

- Il primo gruppo è composto da 5 pazienti con un punteggio di MG ADL 0-3 (malattia lieve), età media di 54,6 anni. Due di questi pazienti fanno uso solamente di Mestinon, mentre gli altri 3 hanno raggiunto un buon controllo della malattia con l'utilizzo di una terapia steroidea in cronico.
- Il secondo gruppo è composto da 5 pazienti con MG ADL 3-6 (malattia moderata), età media di 45,8 anni. 4 pazienti su 5 facevano uso di immunosoppressori (AZA, EFGARTIGIMOD) oltre alla terapia sintomatica.
- Il terzo gruppo è composto da 5 pazienti con MG ADL maggiore di 7 (malattia severa), età media di 65,6. Tutti facevano uso di immunosoppressori (azatioprina, metothrexate, eculizumab, micofenolato e rituximab) e 4 di loro anche di steroidi.

Sono state identificate alcune valutazioni preliminari, propedeutiche all'individuazione del livello di prestanza fisica e resistenza dei pazienti al tempo zero; questo è fondamentale non solo per l'individualizzazione del trattamento, unitamente ai dati più specificamente medici forniti dalle scale di valutazione neurologiche, ma anche per monitorare nel tempo i progressi in maniera oggettiva.

I metodi di valutazione adottati sono i seguenti:

- *TUG test*: è una misura del livello di mobilità, l'abilità di bilanciamento statico e dinamico. Si misura il tempo che una persona impiega per alzarsi da una sedia, camminare per tre metri, girarsi, tornare alla sedia e sedersi di nuovo. Durante il test, la persona dovrebbe indossare delle scarpe usate regolarmente e usare ogni ausilio per la mobilità normalmente adoperato. Un tempo inferiore a 10 secondi indica una normale mobilità; tempi tra 11 e 20 secondi sono nei normali limiti per anziani con fragilità e pazienti disabili; tempi superiori ai 20 secondi indicano che la persona necessita di assistenza, mentre oltre ai 30 secondi aumenta significativamente il rischio di cadute.
- *Chair stand test*: misurazione del tempo impiegato per alzarsi e sedersi dalla sedia 5 volte.
- *Scala di Tinetti*: composta da 12 items per valutare il rischio di cadute

- *6-Minute walking test*: il soggetto deve camminare per 6 minuti lungo un corridoio di lunghezza  $\geq 30$  m, il più velocemente possibile (senza correre); si misura la distanza totale percorsa come dato oggettivo
- *Modified Fatigue Impact Scale*: fornisce una valutazione degli effetti della fatica in termini di funzionamento fisico, cognitivo e psicosociale.

## Capitolo 7.2: Risultati – Revisione della letteratura

Di seguito è proposta una revisione di studi scientifici sull'applicazione di programmi motori in pazienti affetti da MG. Sono stati utilizzati i database Web of Science e Pubmed, con le parole chiave “*myasthenia gravis*”, “*respiratory muscles*”, “*endurance training*”, “*fatigue*”; sono stati identificati studi prospettici di intervento in cui l'esercizio fisico è stato testato in pazienti con MG generalizzata, per verificarne da un lato il miglioramento della forza muscolare, della funzione quotidiana e della qualità complessiva della vita, dall'altro la tolleranza. (Gilhus.NE 2020).

- Lohi et al. hanno esaminato 11 pazienti con MG lieve-moderata, raccogliendo i dati di forza muscolare e resistenza alla fatica prima e dopo un programma di allenamento intensivo della forza di 10 settimane. Il programma prevedeva esercizi lateralizzati a un braccio e una gamba, mentre l'altro lato fungeva da controllo. L'allenamento è stato ben tollerato e portato a termine da tutti i pazienti. È stato riscontrato un aumento del 23% della forza muscolare massima, rispetto al 4% nel lato non allenato. Tutti i pazienti hanno riportato una migliore resistenza alla fatica.
- Rahbek et al. hanno incluso 15 pazienti con MG lieve-moderata in un programma di allenamento di 8 settimane. A 8 pazienti è stato proposto un allenamento di resistenza progressivo, agli altri 7 un allenamento aerobico. Tre pazienti sono usciti dallo studio, due per motivi indipendenti dalla malattia neuromuscolare e uno per un peggioramento della sintomatologia bulbare. Il primo gruppo ha migliorato la forza muscolare (10%) e la capacità vitale alle prove di funzionalità respiratoria, mentre il secondo gruppo non è migliorato nella potenza aerobica. In entrambi i gruppi, alcuni pazienti hanno riportato un temporaneo peggioramento della fatica.
- Westerberg et al. hanno arruolato 10 pazienti affetti da MG lieve-moderata in un programma di esercizi intensivi di 12 settimane che combinava resistenza alla forza e allenamento

aerobico. Sei pazienti si sono ritirati, di cui 3 per problemi di salute non correlati e 1 per una frattura vertebrale spontanea. Nei gruppi muscolari dove la forza risultava aumentata a fine studio, si apprezzava anche un aumento dello spessore del ventre muscolare al controllo ecografico. Anche le misure soggettive basate sulle prestazioni fisiche sono migliorate: i pazienti infatti avevano una maggiore capacità aerobica e una maggiore fiducia riguardo alla loro capacità di svolgere attività fisica. Nessuno dei pazienti ha presentato infine segni di esacerbazione della MG durante lo studio.

- Wang et al. hanno arruolato 7 pazienti con MG lieve-moderata in un programma di 12 settimane di allenamento dell'equilibrio ed esercizi di resistenza muscolare che constava di 1-2 sessioni a settimana ad intensità adattata individualmente. Non sono stati segnalati effetti avversi. La variazione mediana in una scala oggettiva di forza muscolare e faticabilità (QMG) è stata del 29% e questo miglioramento è stato mantenuto a una e quattro settimane dalla fine delle sessioni.
- Ambrogi e Mineo hanno esaminato l'effetto di un programma riabilitativo somministrato a 46 pazienti affetti da MG nei 3 mesi precedenti e nei 4 mesi successivi alla timectomia. Il gruppo di intervento è stato confrontato con un gruppo di 34 pazienti sottoposto a timectomia senza alcun programma di riabilitazione. Lo studio prevedeva un allenamento di resistenza muscolare, esercizi aerobici moderati e fisioterapia respiratoria. Il braccio sottoposto ad esercizio fisico ha mostrato un rischio operatorio ridotto, una morbilità postoperatoria precoce ridotta, una riduzione della necessità di ricovero in terapia intensiva dal 35% al 12% e una riduzione mediana della degenza ospedaliera da 5 a 3 giorni. I pazienti hanno avuto un recupero più rapido a 3 mesi sia per quanto riguarda la forza muscolare (misurata con scale funzionali), il punteggio di fatica e la qualità della vita.
- Farrugia et al. hanno reclutato 10 pazienti con MG con malattia stabile e residui sintomi da affaticamento per una combinazione di terapia fisica e psicologica. Durante un programma di 10 settimane c'è stato un lieve miglioramento della fatica, sia a livello fisico che psicosociale. Tre mesi dopo la fine dello studio, tutti i punteggi di affaticamento sono scesi al basale. Tuttavia, 5 dei 10 pazienti avevano apportato alcune modifiche allo stile di vita.

### Capitolo 7.3: Risultati – Struttura del protocollo motorio

Di seguito viene disegnata la struttura del protocollo motorio proposto in questo studio, della durata di 6 mesi; il numero delle sedute di allenamento, la durata delle diverse fasi (soprattutto dei tempi di recupero e defaticamento) e le tipologie di esercizi, così come il setting, sono personalizzate per le tre diverse categorie di pazienti in base alle caratteristiche cliniche al fine di ottimizzare le loro performances fisiche minimizzando il rischio di esacerbazione dei sintomi miastenici.

Il protocollo motorio per il primo gruppo sarà strutturato in 3 sedute di allenamento a settimana della durata di 60 minuti ciascuna. L'allenamento sarà diviso in tre fasi: riscaldamento di 10-15 minuti, la parte centrale di 35-40 minuti ed infine il defaticamento di 5-10 minuti. Le sedute saranno svolte a giorni alterni, 2 giorni in palestra (attrezzata con macchinari e tutti i sostegni del caso) e 1 giorno in piscina.

#### GIORNO 1: in palestra, focus dell'allenamento la forza (gruppi muscolari grandi)

Riscaldamento	Parte centrale	defaticamento
Cyclette 5 minuti recupero	Squat assistito su sedia a corpo libero 3x10/12 reps, recupero 30/60"	Respirazione diaframmatica
Riscaldamento generale per arti superiori e inferiori per 5/10 minuti	Leg extension mono articolare (peso variabile) 3x10 reps per gamba, recupero 30/60"	Stretching statico arti superiori e inferiori
	Leg curl mono articolare (peso variabile) 3x10 reps per gamba, recupero 30/60"	
	Pulley con elastico 3x10+15" isometria, recupero 30/60"	
	Pulley con peso variabile 3x10 reps, recupero 30/60"	
	Spinte ai cavi in posizione eretta (con peso variabile) 3x10 reps, recupero 30/60"	
	Chest press (con peso variabile) 3x10+10" isometria	

## GIORNO 2: in piscina, focus dell'allenamento il rinforzo del tono muscolare

Riscaldamento	Parte centrale	defaticamento
Riscaldamento generale per arti superiori e inferiori per 5/10 minuti	Camminata lungo il bordo della piscina (altezza dell'acqua a livello del bacino) per 10 volte (5 andata e 5 ritorno) rec 60"	Respirazione diaframmatica
	Circuito di acquagym con pesetti per tonificazione (10 minuti) recupero di 2 minuti	Stretching statico arti superiori e inferiori
	Idrobike a velocità variabile per un totale di 10 min	

## GIORNO 3: in palestra, focus dell'allenamento la resistenza

Riscaldamento	Parte centrale	defaticamento
Cyclette con velocità variabile per un totale di 10 minuti	Circuito composto da esercizi per richiamare il total body: scalino-curl bicipiti-push press con palla medica e push down. Tutti saranno svolti con un 3x40" di lavoro + 20" di pausa per ogni esercizio	Respirazione diaframmatica
Riscaldamento generale per arti superiori e inferiori per circa 5/10 minuti	Percorso motorio con ostacoli da superare (si svolge per migliorare le problematiche riguardanti il campo visivo e l'orientamento spaziale)	Stretching statico arti superiori e inferiori



Il protocollo motorio per il secondo gruppo sarà strutturato in 3 sedute di allenamento a settimana di 45-60 minuti ciascuno (45 minuti in caso di più marcata faticabilità, considerando anche tempi di recupero più lunghi). Sarà diviso nelle stesse tre fasi precedenti: riscaldamento di 10 minuti, parte centrale di 25-40 minuti ed infine defaticamento di 10 minuti. Le sedute saranno svolte a giorni alterni, 2 giorni in palestra e 1 giorno in piscina.

**GIORNO 1: in palestra, focus dell'allenamento la forza (1 esercizio per ogni gruppo muscolare)**

Riscaldamento	Parte centrale	Defaticamento
Cyclette 5 minuti recupero (30" mentre per il soggetto con faticabilità 60")	Squat corpo libero su sedia 3x10/15 reps recupero 60", soggetto con la problematica di faticabilità 90"	Respirazione diaframmatica
Riscaldamento generale per arti superiori e inferiori per 5 minuti	Spinte frontali da posizione eretta con elastici 3x10/15 reps, reps, recupero 60", soggetto con la problematica di faticabilità 90"	Stretching statico arti superiori e inferiori
	Pulley con elastici 3x10/15 reps, recupero 60", soggetto con la problematica di faticabilità 90"	
	Push press con fluiball (palla con acqua dentro) 3x10/15, recupero 60", soggetto con la problematica di faticabilità 90"	
	Curl mono articolare con manubrio 3x10/15 reps, recupero 60", soggetto con la problematica di faticabilità 90"	
	Push down con elastico 3x10/15 reps, recupero 60", soggetto con il problema della faticabilità 90"	

**GIORNO 2: in piscina, focus dell'allenamento il rinforzo del tono muscolare**

<b>Riscaldamento</b>	<b>Parte centrale</b>	<b>defaticamento</b>
Riscaldamento generale per arti superiori e inferiori per 5/10 minuti	Camminata lungo il bordo della piscina (altezza dell'acqua a livello del bacino) per 20 volte (10 andata e 10 ritorno) rec 60", soggetto con il problema della faticabilità 90"	Respirazione diaframmatica
	Circuito di acquagym con pesetti per tonificazione (10 minuti) recupero di 2 minuti, soggetto con il problema della faticabilità 5 minuti	Stretching statico arti superiori e inferiori
	Gioco con canestro: Il paziente con una palla in gomma piuma dovrà fare canestro dentro a dei cerchi che si troveranno dentro l'acqua	

**GIORNO 3: in palestra, focus dell'allenamento il recupero funzionale**

<b>Riscaldamento</b>	<b>Parte centrale</b>	<b>defaticamento</b>
Cyclette 5 minuti, recupero 30" mentre per il soggetto con faticabilità 60", soggetto con il problema della faticabilità 90	Pilates 10/15 minuti	Respirazione diaframmatica
Riscaldamento generale per arti superiori e inferiori per circa 5/10 minuti	Percorso motorio con ostacoli da superare (si svolge per migliorare le problematiche riguardanti il campo visivo e l'orientamento spaziale)	Stretching statico arti superiori e inferiori

Il protocollo motorio per il terzo gruppo sarà di 2 sedute di allenamento a settimana della durata di 30-45 minuti ciascuno, a seconda del paziente. L'allenamento sarà strutturato in modo più blando e volto soprattutto alla sicurezza e tollerabilità dei pazienti, che risultano non solo meno compensati dal punto di vista neurologico ma anche d'età media più avanzata. La struttura rimane la medesima: riscaldamento di 10 minuti, parte centrale di 20/25 minuti, defaticamento di 5-10 minuti. Le sedute saranno svolte presso la palestra.

### GIORNO 1: in palestra

Riscaldamento	Parte centrale	defaticamento
Respirazione diaframmatica	seduti su una sedia, distensione della gamba 3x10 recupero 60"	Respirazione diaframmatica
	Seduti su una sedia, sollevamento della coscia 3x10 recupero 60"	
	Handgrip 3x10 recupero 30"	
	Sollevamento braccia su tutti i piani (frontale, laterale), recupero 60"	
	Gioco: l'istruttore si metterà dietro il paziente che sarà posizionato seduto su una sedia, quest'ultimo dovrà passare la palla di gomma piuma all'istruttore a seconda della posizione che si darà	

## GIORNO 2: IN PALESTRA

Riscaldamento	Parte centrale	defaticamento
Respirazione diaframmatica	Sollevamento braccia su tutti i piani (frontale, laterale), recupero 60''	Respirazione diaframmatica
	Handgrip 3x10 recupero 30''	
	seduti su una sedia, distensione della gamba 3x10 recupero 60''	
	Seduti su una sedia, sollevamento della coscia 3x10 recupero 60''	
	Gioco: i pazienti si metteranno seduti su una sedia intorno al tavolo e si passeranno la palla facendola rotolare	

### Capitolo 8: Discussione

La Miastenia Gravis è una malattia neuromuscolare che causa una disabilità significativa. Essendo una patologia caratterizzata da facile affaticamento, essa determina una riduzione delle possibilità di fare attività motoria, con un conseguente impatto rilevante soprattutto per i pazienti giovani.

Allo stato attuale ci sono pochi studi sistematici sulle attività fisiche adattate nei pazienti affetti da Miastenia Gravis.

Il programma motorio proposto in questo studio si pone come obiettivi quelli di migliorare la sintomatologia in tutte le tre categorie di pazienti, con conseguente impatto positivo sulla qualità di vita e minor peso sociale dei soggetti. Nei primi due gruppi, costituiti da pazienti mediamente giovani e con MG meglio compensata, l'ambizione sarebbe osservare anche un aumento del tono muscolare. Per quanto riguarda il terzo gruppo, il lavoro aerobico e sulla funzionalità diaframmatica potrebbe rappresentare un fattore protettivo nei confronti delle complicanze respiratorie e costituire una buona base di supporto in caso di un'ospedalizzazione comunque provocata (ricordando che si trattava di pazienti più anziani, meno compensati e con comorbilità).

Al termine del periodo di trattamento si prevede la ripetizione dei test di valutazione svolti all'inizio per verificare l'attuabilità, la sicurezza e l'efficacia degli interventi proposti.

La revisione della letteratura permette di affermare che l'allenamento fisico (comprensivo di allenamento di forza, di resistenza e aerobico) risulta sicuro nei pazienti con forma lieve e moderata di Miastenia Gravis. Si evidenzia però anche che qualunque progresso ottenuto con i programmi motori è destinato ad andare perso se l'allenamento non viene mantenuto in maniera continuativa: in questo senso i controlli effettuati a distanza a intervalli regolari di due mesi, tramite la ripetizione di una serie di test valutativi, sono in grado di monitorare in maniera oggettiva e quantitativa la persistenza dei risultati eventualmente ottenuti.

Per il mantenimento dell'attività fisica a lungo termine, i pazienti devono essere motivati a continuare e a superare i propri timori. Diffusa è infatti la paura che l'esercizio possa esacerbare la loro MG, così come viene sperimentato il peggioramento della prestazione muscolare durante la giornata. I fisioterapisti e i chinesiofisiologi d'altro canto devono essere formati a trattare questo tipo di pazienti, a personalizzare il trattamento sul singolo e a riconoscere i segni e sintomi della precoce esauribilità che rende necessari dei tempi di recupero diversi.

La strategia di migliorare la forza non solo nei distretti colpiti dalla malattia, ma anche in quelli risparmiati, dà beneficio soggettivo ai pazienti trattati con miglioramento della qualità di vita e del coinvolgimento sociale, diminuendone l'invalidità.

Una particolare attenzione meritano i risultati dello studio condotto da Ambrogio e Mineo sulla fisioterapia intensiva nelle settimane precedenti e successive alla timectomia, che ha dimostrato benefici a breve e lungo termine sulla funzione respiratoria e minimizzato le complicanze correlate all'intervento e all'ospedalizzazione. Estendendo il concetto, è lecito ipotizzare che l'ottimizzazione delle performances respiratorie in tutti i pazienti miastenici sia sempre vantaggiosa non solo per il miglioramento della vita quotidiana, ma anche in termini di complicanze infettive e di prognosi *quoad vitam*.

Resta una sfida il trattamento dei pazienti con MG severa, in cui vi sia un marcato coinvolgimento della funzione respiratoria associato a sintomatologia bulbare (disfagia, disartria) e dei pazienti miastenici più anziani, con ridotte capacità motorie. Ancora più importante in questi soggetti è la presa in carico multidisciplinare, per gestire le comorbilità internistiche e ovviamente gli aspetti

puramente neurologici della patologia senza tralasciare comunque la mobilitazione massima tollerata.

Risulta importante dare nuova importanza a questo aspetto della gestione della terapia non farmacologica della Miastenia Gravis, non solo per i potenziali benefici in senso muscolare e respiratorio, ma anche psicologico contro i disturbi dell'umore (con aumento della vita di relazione e la presenza di un impegno a lungo termine) e sociale (con potenziale aumento del grado di autonomia e riduzione dei costi di gestione della patologia).

## Bibliografia

- Ambrogi V, Mineo TC. Benefits of Comprehensive Rehabilitation Therapy in Thymectomy for Myasthenia Gravis: A Propensity Score Matching Analysis. *Am J Phys Med Rehabil.* 2017 Feb;96(2):77-83. doi: 10.1097/PHM.0000000000000538. PMID: 28099277.
- Andersen, L. K., Aadahl, M., & Vissing, J. (2021). Fatigue, physical activity and associated factors in 779 patients with myasthenia gravis. *Neuromuscular Disorders*, 31(8), 716–725. doi: 10.1016/j.nmd.2021.05.007.
- Berrih-Aknin S, Frenkian-Cuvelier M, Eymard B. Diagnostic and clinical classification of autoimmune myasthenia gravis. *J Autoimmun.* 2014 Feb-Mar;48-49:143-8. doi: 10.1016/j.jaut.2014.01.003. Epub 2014 Feb 13. PMID: 24530233.
- Cavalcante P, Cufi P, Mantegazza R, Berrih-Aknin S, Bernasconi P, Le Panse R. Etiology of myasthenia gravis: innate immunity signature in pathological thymus. *Autoimmun Rev.* 2013 Jul;12(9):863-74. doi: 10.1016/j.autrev.2013.03.010. Epub 2013 Mar 25. PMID: 23535157.
- Conti-Fine, B. M., Milani, M., & Kaminski, H. J. (2006). Myasthenia gravis: past, present, and future. *J Clin Invest*, 116(11), 2843-2854. doi: 10.1172/JCI29894
- Di L., Shen F., Wen X., Lu Y., Zhu W., Wang M., Da Y. (2022). A Randomized Open- Labeled Trial of Methotrexate as a Steroid-Sparing Agent for Patients with Generalized Myasthenia Gravis. *Front Immunol.* 13:839075).
- Farrugia ME, Di Marco M, Kersel D, Carmichael C. A Physical and Psychological Approach to Managing Fatigue in Myasthenia Gravis: A Pilot Study. *J Neuromuscul Dis.* 2018;5(3):373-385. doi: 10.3233/JND-170299. PMID: 29889078
- Freitag S, Hallebach S, Baumann I, Kalischewski P, Ressler B. Effects of long-term respiratory muscle endurance training on respiratory and functional outcomes in patients with Myasthenia gravis. *Respiratory Medicine Volume 144*, November 2018, Pages 7-15
- Gilhus NE. Physical training and exercise in myasthenia gravis. *Neuromuscul Disord.* 2021 Mar;31(3):169-173. doi: 10.1016/j.nmd.2020.12.004. Epub 2020 Dec 24. PMID: 33461846.
- Henning R. Stetefeld, Michael Schroeter. (2018). Myasthenic Crisis, DOI <https://doi.org/10.1055/a-0599-081>, *Fortschr Neurol Psychiatr* 2018; 86: 301–307 © Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York ISSN 0720–4299

- Hoch W, McConville J, Helms S, Newsom-Davis J, Melms A, Vincent A. Auto-antibodies to the receptor tyrosine kinase MuSK in patients with myasthenia gravis without acetylcholine receptor antibodies. *Nat Med.* 2001 Mar;7(3):365-8. doi: 10.1038/85520. PMID: 11231638.
- Kearsley C, Fernando P, D'Costa D, Ferdinand P. The use of the ice pack test in myasthenia gravis. *JRSM Short Rep.* 2010 Jun 30;1(1):14. doi: 10.1258/shorts.2009.090037. PMID: 21103106; PMCID: PMC2984327
- Lohi EL, Lindberg C, Andersen O. Physical training effects in myasthenia gravis. *Arch Phys Med Rehabil.* 1993 Nov;74(11):1178-80. PMID: 8239958.
- Martinello. S, Bilucaglia. L, Scartabellati. A, Faverio. P, Bini. F, Del Parto.B, (2020). *Macrolidi a lungo termine: effetti collaterali, controindicazioni e prospettive future, DOI: 10.36166/2531-4920-A038*
- Narayanaswami P, Sanders DB, Wolfe G, Benatar M, Cea G, Evoli A, Gilhus NE, Illa I, Kuntz NL, Massey J, Melms A, Murai H, Nicolle M, Palace J, Richman D, Verschuuren J. *International Consensus Guidance for Management of Myasthenia Gravis: 2020 Update. Neurology.* 2021 Jan 19;96(3):114-122. doi: 10.1212/WNL.00000000000011124. Epub 2020 Nov 3. PMID: 33144515; PMCID: PMC7884987.
- Pevzner A, Schoser B, Peters K, Cosma NC, Karakatsani A, Schalke B, Melms A, Kröger S. Anti-LRP4 autoantibodies in AChR- and MuSK-antibody-negative myasthenia gravis. *J Neurol.* 2012 Mar;259(3):427-35. doi: 10.1007/s00415-011-6194-7. Epub 2011 Aug 5. PMID: 21814823. si
- Rahbek MA, Mikkelsen EE, Overgaard K, Vinge L, Andersen H, Dalgas U. Exercise in myasthenia gravis: A feasibility study of aerobic and resistance training. *Muscle Nerve.* 2017 Oct;56(4):700-709. doi: 10.1002/mus.25552. Epub 2017 Mar 24. PMID: 28085204.
- Ressler B, Hallebach G, Kalischewski P, Baumann I, Schauer J, Spengler CM. The effect of respiratory muscle endurance training in patients with myasthenia gravis. *Neuromuscul Disord.* 2007 May;17(5):385-91. doi: 10.1016/j.nmd.2007.01.001. Epub 2007 Mar 1. PMID: 17336068.
- Ricciardi, R., & Fontana, G. P. (2012). *Vivere la miastenia. Ovvero come innamorarsi di una malattia.* (F. Angeli.Self-help Ed.).
- Stålberg E, Schwartz MS, Trontelj JV. Single fibre electromyography in various processes affecting the anterior horn cell. *J Neurol Sci.* 1975 Apr;24(4):403-15. doi: 10.1016/0022-510x(75)90166-5. PMID: 1117312.



- Smets EM, Garssen B, Cull A, de Haes JC. Application of the multidimensional fatigue inventory (MFI-20) in cancer patients receiving radiotherapy. *Br J Cancer*. 1996 Jan;73(2):241-5. doi: 10.1038/bjc.1996.42. PMID: 8546913; PMCID: PMC2074317
- Stetefeld HR, Schroeter M. Myasthene Krise [Myasthenic Crisis]. *Fortschr Neurol Psychiatr*. 2018 May;86(5):301-307. German. doi: 10.1055/a-0599-0811. Epub 2018 May 29. PMID: 29843179.
- Vincent A, Lang B, Kleopa KA. Autoimmune channelopathies and related neurological disorders. *Neuron*. 2006 Oct 5;52(1):123-38. doi: 10.1016/j.neuron.2006.09.024. PMID: 17015231.
- Westerberg E, Molin CJ, Lindblad I, Emtner M, Punga AR. Physical exercise in myasthenia gravis is safe and improves neuromuscular parameters and physical performance-based measures: A pilot study. *Muscle Nerve*. 2017 Aug;56(2):207-214. doi: 10.1002/mus.25493. Epub 2017 Apr 2. PMID: 27935072.
- Wong SH, Nitz JC, Williams K, Brauer SG. Effects of balance strategy training in myasthenia gravis: a case study series. *Muscle Nerve*. 2014 May;49(5):654-60. doi: 10.1002/mus.24054. Epub 2013 Dec 11. PMID: 23966018.
- Zagoriti Z, Kambouris ME, Patrinos GP, Tzartos SJ, Poulas K. Recent advances in genetic predisposition of myasthenia gravis. *Biomed Res Int*. 2013; 2013:404053. doi: 10.1155/2013/404053. Epub 2013 Nov 5. PMID: 24294607; PMCID: PMC3835684.

## **Ringraziamenti**

Desidero ringraziare la Prof.ssa Marina Grandis e la Dott.ssa Scarsi Elena per avermi aiutato e supportato in questo percorso di laurea.

Un caloroso ringraziamento va alla mia famiglia, la quale in questi due anni mi ha sempre spronato e supportato soprattutto quando le cose non andavano per il meglio facendomi sentire superiore rispetto alle difficoltà che stavo riscontrando.

Un ringraziamento va ai miei amici che tra una battuta, una mano sulla spalla e innumerevoli complimenti mi hanno fatto sentire grande.

Ringrazio inoltre i miei coinquilini con i quali abbiamo affrontato questi due anni tra battute, risate ed incazzature.

Siamo giunti alla fine di questo percorso, posso dire di essere soddisfatto di me stesso e di aver raggiunto un obiettivo che mai avrei pensato di raggiungere, un ultimo ringraziamento va a chi è stato presente in questo capitolo della mia vita, il mio successo è anche il vostro.