

275° Workshop Internazionale dell'ENMC:

Luogo: Hoofddorp, Paesi Bassi

Titolo: MG Sieronegativa: Un paradigma aggiornato per la diagnosi e la gestione

Data: 9-11 Febbraio 2024

Organizzatori:

Prof.ssa Amelia Evoli (Italia)

Dott. Lorenzo Maggi (Italia)

Prof. Jacqueline Palace (Regno Unito)

Prof. Jan Verschuuren (Paesi Bassi)

Traduzione di questo report:

Olandese: Johan Voerman

Tedesco: Dott.ssa Sarah Hoffmann

Italiano: Maya Uccheddu

Spagnolo: Dott. Daniel Natera

Svedese: Dott.ssa Anna Rostedt-Punga

Norvegese: Prof. Nils Erik Gilhus

Danese: Prof. John Vissing

Partecipanti:

Prof. John Vissing (Danimarca), Dott. Anthony Behin (Francia), Dott.ssa Sarah Hoffmann (Germania), Prof. Ulrike Schara-Schmidt (Germania), Dott.ssa Marta Cheli (Italia), Dott.ssa Valentina Damato (Italia), Prof.ssa Amelia Evoli (Italia), Dott. Lorenzo Maggi (Italia), Dott. Renato Mantegazza (Italia), Dott. Gregorio Spagni (Italia), Maya Uccheddu (rappresentante dei pazienti, Italia), Dott. Erik Niks, (Paesi Bassi), Dott. Annabel Ruiter (Paesi Bassi), Dr Martijn Tannemaat (Paesi Bassi), Prof. Jan Verschuuren (Paesi Bassi), Johan Voerman (rappresentante dei pazienti, Paesi Bassi), Prof. Nils Erik Gilhus (Norvegia), Dott.ssa Jeanine Heckmann (Sudafrica), Dott.ssa Elena Cortes - Vicente (Spagna), Dott. Daniel Natera (Spagna), Dott.ssa Anna Rostedt Punga (Svezia), Dott.ssa Bettina Schreiner (Svizzera), Dott.ssa Jackie Palace (Regno Unito), Dott.ssa Sithara Ramdas (Regno Unito), Prof.ssa Angela Vincent (Regno Unito), Prof. Donald Sanders (USA).

L'ENMC ha ospitato un gruppo di esperti sulla Miastenia Gravis Sieronegativa (SNMG) dal 9 all'11 Febbraio 2024 a Hoofddorp, nei Paesi Bassi.

La Miastenia Gravis (MG) è una malattia autoimmune caratterizzata da debolezza muscolare e faticabilità, con ampia variabilità fenotipica che va dai sintomi oculari isolati alla forma generalizzata e alla insufficienza respiratoria potenzialmente mortale. La MG è causata da autoanticorpi che interagiscono con gli antigeni della giunzione neuromuscolare, più comunemente il recettore dell'acetilcolina (AChR, 80-85%) e la tirosin-chinasi muscolo-specifica (MuSK, 5-6%). Circa il 10-15% dei pazienti non ha autoanticorpi rilevabili (tramite test anticorpali comunemente disponibili), una condizione chiamata MG sieronegativa (SNMG). Il riconoscimento

clinico della MG e la diagnosi precoce sono cruciali per l'uso dei trattamenti appropriati, che sono molto efficaci e possono ripristinare la trasmissione neuromuscolare, con un significativo miglioramento clinico nella maggior parte dei pazienti. In generale, la diagnosi di MG autoimmune si basa su segni e sintomi clinici tipici e supportata da test elettrodiagnostici, che dimostrano la presenza di un disturbo della trasmissione alla giunzione neuromuscolare, o dalla presenza di autoanticorpi nel siero, che indicano la patogenesi autoimmune. Sono attualmente disponibili diversi test anticorpali, ognuno caratterizzato da una diversa sensibilità e specificità, nonché da vantaggi, limitazioni e disponibilità specifici. Tuttavia, anche con le tecniche di rilevamento più avanzate come i test basati su analisi su cellule vive (Cell-based assays-CBA), non possono essere identificati anticorpi in una piccola percentuale di pazienti con MG. In questi casi, gli studi elettrodiagnostici e in misura minore, la risposta agli inibitori della colinesterasi (ChE-I) o in alcuni casi un pattern molto tipico di debolezza muscolare clinica, sono molto utili per confermare un disturbo della trasmissione neuromuscolare. Tuttavia, stabilire una diagnosi di MG in pazienti senza anticorpi rilevabili può essere molto difficile, con un rischio sostanziale di diagnosi errata con alcune patologie con simili segni e sintomi, come le sindromi miasteniche congenite o le miopatie mitocondriali. Inoltre, il rilevamento degli anticorpi è anche molto rilevante per l'accesso a terapie innovative recentemente approvate per il trattamento della MG con anticorpi diretti contro AChR, come inibitori del complemento e bloccanti del recettore neonatale Fc.

Gli obiettivi del workshop erano di fare il punto sulle conoscenze attuali sulle caratteristiche cliniche e non cliniche della SNMG, compresa la prognosi e la risposta ai trattamenti, di stabilire criteri diagnostici per la SNMG e definire la gestione appropriata per la SNMG. Gli obiettivi principali del Workshop erano (1) fornire un algoritmo diagnostico per la SNMG, (2) riassumere le conoscenze attuali sulla fisiopatologia e la storia naturale della SNMG e identificare le domande aperte da affrontare in futuri studi di ricerca e (3) definire le esigenze cliniche insoddisfatte dei pazienti.

La riunione è iniziata con una serie di interventi che affrontavano i temi centrali del workshop: le principali preoccupazioni nella SNMG, le caratteristiche cliniche che differenziano la MG sieronegativa dalla MG con anticorpi positivi e una valutazione critica su se le linee guida attuali siano sufficienti per diagnosticare la SNMG. Successivamente, le relazioni e la discussione si sono concentrate sulla diagnosi differenziale della SNMG, delle CMS e della MG pediatrica. Il primo giorno del workshop si è concluso con un focus sulla prospettiva del paziente, inclusi i contributi di due rappresentanti dei pazienti. Durante il secondo giorno sono stati affrontati diversi aspetti della SNMG e discusso vivacemente dagli esperti, inclusi i test anticorpali, gli studi elettrodiagnostici e altri strumenti diagnostici, i dati demografici e clinici sulla SNMG, nonché i trattamenti convenzionali e i trattamenti mirati innovativi. Durante l'ultimo giorno, dopo aver esaminato le ultime evidenze con esperti provenienti da Europa, Sudafrica e Stati Uniti, il gruppo di lavoro ha sviluppato un algoritmo diagnostico per la SNMG con consigli chiari sui test anticorpali e su altri test, e un focus sui suggerimenti per la diagnosi differenziale della SNMG.

La disponibilità di un algoritmo diagnostico probabilmente porterà a una migliore diagnosi della SNMG e al riconoscimento di diagnosi alternative, come ad esempio la MG congenita o il Disturbo Neurologico Funzionale, con conseguente miglioramento delle cure dei pazienti.

I progetti futuri identificati sono di raccogliere più dati sulla storia naturale e sugli effetti dei trattamenti nella SNMG, di creare un gruppo di studio europeo sulla SNMG e di valutare e confrontare ulteriormente le prestazioni di diversi test anticorpali per la diagnosi sierologica della SNMG.

Un rapporto completo sarà pubblicato su "Neuromuscular Disorders".