



Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale

Direttore Prof. Mario Petrini

**Dipartimento di Patologia Chirurgica, Medica, Molecolare e dell'Area
Critica Direttore Prof. Paolo Miccoli**

**Dipartimento di Ricerca Traslazionale e delle Nuove Tecnologie in
Medicina e Chirurgia**

Direttore Prof. Giulio Guido

**CORSO DI LAUREA MAGISTRALE IN PSICOLOGIA
CLINICA E DELLA SALUTE**

**“Indagine tramite questionari sull’influenza di stress ed
esposizione ambientali nell’insorgenza della Miastenia
Gravis”**

**Relatore:
Prof.ssa Lucia Migliore**

**Candidata:
Francesca Ruggeri**

Anno Accademico 2014/2015

Ringraziamenti

Desidero ringraziare la Prof.ssa Lucia Migliore e la Dott.ssa Roberta Ricciardi per avermi dato l'opportunità di intraprendere questo percorso, durante il quale ho potuto respirare l'amore per gli altri, la professionalità e la competenza che caratterizzano l'Ambulatorio Miastenia.

In particolare la mia gratitudine va al Dott. Michelangelo Maestri e alla Dott.ssa Gabriella Giuliano per i preziosissimi insegnamenti, ma soprattutto per aver aggiunto ogni giorno qualcosa in più nel mio bagaglio personale.

Un caloroso ringraziamento è per i volontari che hanno partecipato a questo studio, e ai meravigliosi ragazzi del Laboratorio di Genetica che hanno reso tutto più leggero con la loro simpatia e disponibilità.

Ringrazio inoltre i miei ottimi compagni di avventure e gli amici eccezionali.

Mamma, Lia e Giovanni, gli zii, i nonni e Amerigo, punti di riferimento da sempre.

Sono infinitamente grata a Fabietto che, tra un sospiro e l'altro, mi ha costantemente incoraggiata per realizzare i miei sogni e i miei desideri.

Infine vorrei ricordare Alessandra, che con fiducia e semplicità mi ha indicato la strada giusta.

Indice

1. La Miastenia Gravis.....	1
1.1 Epidemiologia	4
2. Tipi di Miastenia Gravis	5
2.1 Miastenia con anticorpi anti-recettore acetilcolinico positivi (AChR+).....	5
2.2 Miastenia con anticorpi anti Musk positivi.	5
2.3 Miastenia da anticorpi Anti-LRP4.....	6
2.4 Miastenia Sieronegativa.....	6
2.5 Miastenia Oculare	6
3. Fattori Genetici e Miastenia	7
3.1 Le Miastenie Congenite	7
3.2 Le Miastenie Acquisite	8
3.2.1 La miastenia neonatale	8
3.2.2 La Sindrome Miasteniforme di Lambert Eaton.....	9
3.2.3 Sindromi Miasteniformi conseguenti all'uso di farmaci	9
3.2.4 La Miastenia Autoimmune Acquisita.....	10
4. Fattori ambientali implicati nella Miastenia Gravis	11
5. Il concetto di stress	12
5.1 Stress e malattia	17
6. Scopo della tesi.....	19
7. Materiali e Metodi	19
7.1 Partecipanti	19
7.2 Procedura	20
7.3 Il questionario	21
7.4 Le scale self report.....	22
8. Elaborazione statistica	24
9. Risultati.....	25
10. Discussione	35
11. Conclusioni.....	40
Appendice.....	41
Bibliografia.....	45

Indice delle tabelle

Tabella 1: Caratteristiche dei campioni	20
Tabella 2: STAI, suddivisione in classi di punteggio e livello di ansia	23
Tabella 3: Scala SRRS, suddivisione in classi di probabilità.	23
Tabella 4: Confronto di omogeneità tra campioni	24
Tabella 5: Significatività statistica suddivisa per fattori di rischio	25
Tabella 6: Distribuzione percentuale dei fattori di rischio nei due gruppi	25
Tabella 7: Significatività statistica t di Student, età di concepimento	26
Tabella 8: Significatività statistica chi quadro, rischio prenatale	26
Tabella 9: Significatività statistica t di Student, delle scale self-report.....	26
Tabella 10: Scala SRRS, n° di item mediamente segnalati dai soggetti	28
Tabella 11: Scala SRRS, classi di probabilità.	29
Tabella 12: Scala SRRS, percentuale di frequenza di ogni item.	31
Tabella 13: Pazienti e timoma, significatività statistica delle misure psicologiche. ...	32

Riassunto

La Miastenia Gravis è una patologia autoimmune che colpisce la giunzione neuromuscolare. In questa malattia il normale meccanismo di trasmissione degli impulsi dai nervi ai muscoli risulta alterato, provoca debolezza e affaticamento muscolare, facendo perdere progressivamente tono e forza.

Si tratta di una patologia relativamente rara che colpisce entrambi i sessi e tutte le etnie. In molti casi è difficile da diagnosticare ed è necessario un trattamento personalizzato, a causa della sintomatologia poco specifica e del coinvolgimento di diversi autoanticorpi che influiscono sullo sviluppo di timomi o iperplasia timica.

La Miastenia Gravis è una malattia multifattoriale, dovuta all'interazione tra fattori genetici e ambientali; ad oggi sono stati identificati polimorfismi genici correlati sia alla Miastenia Gravis che ad altre patologie autoimmuni, indizi patogenetici specifici della malattia potrebbero essere forniti dal gene *CHRNA1*, tuttavia si ipotizza che tra le cause scatenanti vi siano stress ed agenti tossici.

L'obiettivo di questa tesi è di indagare fattori ambientali e variabili psicologiche legate alle stress coinvolti nell'insorgenza della Miastenia Gravis.

Attraverso l'utilizzo di questionari sono state indagate diverse variabili, tra cui: esposizione ambientale, familiarità e associazione con altre patologie autoimmuni, somministrazione di vaccini, e fattori di rischio prenatali.

La dimensione dello stress è stata studiata mediante i seguenti questionari: COPE-NVI, STAI, SRRS. Sono stati confrontati pazienti affetti da Miastenia Gravis con un gruppo di controllo costituito da pazienti sani, il presente studio non conferma le ipotesi formulate relativamente all'implicazione dell'ambiente sull'insorgenza della malattia, tuttavia sono stati ottenuti dati significativi relativamente ad eventi stressanti vissuti, strategie di coping e livello ansia. Dallo studio emerge che i soggetti più a rischio di sviluppare una malattia da adattamento appartenengono al gruppo di controllo ($p\text{-value}<0,01$), nei pazienti si osserva però maggiore tendenza all'utilizzo di strategie di coping non correlate con il benessere ($p\text{-value}<0,01$) e livelli superiori di ansia di tratto ($p\text{-value}<0,05$). Confrontando i pazienti non affetti da timoma con coloro che hanno sviluppato patologia timica si osservano differenze significative relativamente all'utilizzo di strategie di coping e livelli di ansia. Oltre a livelli di ansia più elevati ($p\text{-value}<0,01$), i soggetti affetti da tumore al timo tendono a mettere in atto strategie di coping disadattive più frequentemente rispetto agli altri pazienti ($p\text{-value}<0,01$).

Parole chiave

Miastenia Gravis, Fattori ambientali, Stress, Ansia, Coping.

1. La Miastenia Gravis

La Miastenia Gravis è una patologia autoimmune che colpisce la giunzione neuromuscolare, provoca debolezza e affaticamento (Cavalcante et al., 2013), in questa malattia il normale meccanismo di trasmissione degli impulsi dai nervi ai muscoli risulta alterato.

Il termine Miastenia deriva dal greco antico e significa debolezza muscolare, l'aggettivo latino Gravis è stato utilizzato per indicare una malattia difficilmente curabile.

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 di miastenia vengono descritti nella seconda metà del XVII secolo da Thomas Willis, le manifestazioni cliniche della miastenia vennero identificati da Erb e Goldflam alla fine del 1800, ma solamente nei primi anni del '900 ci furono i primi risultati ottenuti grazie al trattamento farmacologico e chirurgico, mediante timectomia, che determinarono il miglioramento della sintomatologia (Conti-Fine, Milani, & Kaminski, 2006).

Negli anni '60 del secolo scorso Simpson e Nastuck ipotizzarono, indipendentemente, che la Miastenia Gravis avesse un'etiologia autoimmune concentrandosi su diversi indicatori: analisi del siero, osservazione dei sintomi, implicazione del timo comune a molti pazienti, transitorietà della sintomatologia su neonati figli di madri miasteniche e associazione con altri disturbi autoimmuni (Conti-Fine et al., 2006).

Tale ipotesi è ad oggi confermata da numerosi studi, che rilevano la presenza di anticorpi contro recettori della giunzione neuromuscolare: recettori AChR, MuSK e LRP4 (Berrih-Aknin, Frenkian-Cuvelier, & Eymard, 2014).

Ad oggi la Miastenia Gravis è una patologia scarsamente conosciuta dalla maggior parte della popolazione, e solo pochi esperti si occupano di questi pazienti in attesa di una diagnosi corretta e della terapia adeguata. Tra gli aspetti fondamentali dell'approccio terapeutico è necessario sottolineare la personalizzazione della cura, e frequenti aggiustamenti farmacologici per controllare l'andamento fluttuante della sintomatologia, allo scopo di raggiungere uno stato di stabilizzazione e remissione della malattia (Ricciardi & Fontana, 2012).

L'eterogeneità osservata nei pazienti affetti da Miastenia Gravis è dovuta al coinvolgimento di diversi autoanticorpi, insorgenza precoce o tardiva (al di sotto o al di sopra dei 40 anni), e istopatologia timica, ovvero presenza di iperplasia o timoma (Zagoriti et al., 2013).

L'età di insorgenza è significativamente associata al genere, l'esordio precoce infatti si osserva molto più frequentemente nelle donne, le quali presentano iperplasia timica o timoma; negli uomini invece l'insorgenza della patologia è generalmente al di sopra dei 40 anni, e il timo si presenta normale o atrofico (Meriggioli & Sanders, 2009).

Nella maggior parte dei pazienti (80-85%), la malattia è dovuta ad anticorpi diretti verso il recettore dell'acetilcolina (AChR) situato nella giunzione neuromuscolare (Cavalcante et al., 2013), in altri casi il bersaglio degli anticorpi è il recettore MuSK, e in casi più rari il recettore colpito è LRP4 (Zagoriti, Kambouris, Patrinos, Tzartos, & Poulas, 2013).

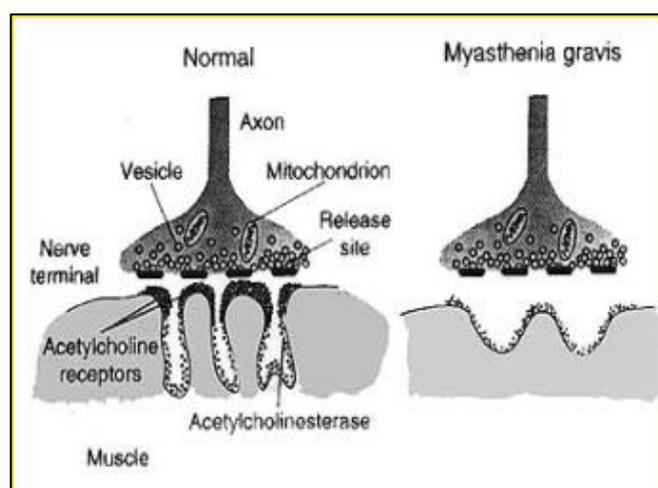


Fig.1: Giunzione neuromuscolare

A differenza delle Sindromi Miasteniche Congenite che seguono un principio mendeliano di ereditarietà, la Miastenia Gravis è una forma acquisita e, come la maggior parte delle malattie autoimmuni, è una patologia multifattoriale (Zagoriti et al., 2013), ad oggi però non sono ancora del tutto chiarite le relazioni tra fattori ambientali e genetici che determinano la Miastenia Gravis.

Nonostante rimanga ancora sconosciuto il fattore che determina la risposta immunitaria, si ritiene che il timo sia principalmente coinvolto nella produzione di anticorpi responsabili della malattia.

Questa ghiandola, situata dietro lo sterno, vicino a cuore e polmoni, è molto sviluppata nel feto, con l'avanzare dell'età va incontro ad una involuzione durante la quale modifica profondamente la sua struttura, fino al periodo della pubertà è l'organo responsabile delle funzioni immunitarie, successivamente la sua funzione generalmente viene perduta.

La patologia del timo è presente in più malattie autoimmuni (Shelly, Agmon-Levin, Altman, & Shoenfeld, 2011), e questa ghiandola sembra essere il sito di produzione primaria degli autoanticorpi responsabili della Miastenia Gravis (Weiss, Cufi, Le Panse, & Berrih-Aknin, 2013), soprattutto degli anticorpi diretti contro il recettore dell'acetilcolina (Cavalcante et al., 2013).

Alterazioni a carico di questa ghiandola si osservano quindi in pazienti AChR positivi, nei quali si riscontra frequentemente iperplasia o timoma (Cavalcante et al., 2013).

La diagnosi si basa sulla valutazione clinica, deve essere confermata attuando il protocollo diagnostico che prevede test farmacologici, elettrofisiologici, sierologici. Le indagini per immagini sono essenziali per la ricerca di un timoma; per confermare inoltre l'ipotesi diagnostica in pazienti con anticorpi non rilevabili, può essere utile monitorare la risposta ai trattamenti (Richman & Agius, 2003; Skeie et al., 2010).

La diagnosi differenziale si pone principalmente con le sindromi miasteniche, in particolare la sindrome di Lambert-Eaton e quella indotta da farmaci.

Il decorso della malattia è variabile, il peggioramento dei sintomi può avere un andamento intermittente, talvolta le gravi esacerbazioni sono conseguenti a infezioni, stress emotivo, interventi chirurgici o medicinali, in particolare durante il primo anno dall'insorgenza. La progressione verso il massimo livello di severità avviene generalmente entro due anni dall'esordio (Grob, Brunner, Namba, & Pagala, 2008).

1.1 Epidemiologia

La Miastenia Gravis è una malattia relativamente rara che colpisce entrambi i sessi e tutte le etnie.

Gli studi epidemiologici mostrano ampia variabilità sia in termini di incidenza che di prevalenza, questo può essere dovuto all'utilizzo di diversi criteri diagnostici, ricerche condotte su campioni scarsamente rappresentativi della popolazione, accertamento diagnostico inesatto. E' possibile infatti che il numero dei malati sia nettamente superiore, poichè molti di questi sono ancora in attesa di una diagnosi esatta, in quanto affetti da forme lievi difficilmente riconoscibili o non diagnosticati (McGrogan, Sneddon, & de Vries, 2010).

In Italia si stima che la Miastenia Gravis colpisca più di 10.000 persone, circa il 70% è al di sotto di trent'anni ma non esistono limiti di età per l'insorgenza (Ricciardi & Fontana, 2012). Studi più recenti indicano che negli ultimi anni si sia verificato un incremento nel numero di pazienti miastenici nella provincia di Trento e Ferrara, dovuto verosimilmente dalle forme di miastenia da insorgenza tardiva (Casetta et al., 2010; Pallaver et al., 2011).

Negli ultimi anni il numero di pazienti è quindi incrementato (Avidan, Le Panse, Berrih-Aknin, & Miller, 2014), per quanto riguarda il panorama epidemiologico europeo e mondiale, i dati evidenziano rispettivamente 6 casi su 100.000 e 90 casi ogni milione (Ricciardi & Fontana, 2012).

Altri studi suggeriscono che vi sia un aumento di casi di Miastenia Gravis negli Stati Uniti presupponendo ulteriore incremento per gli anni a venire (Phillips, 2004).

2. Tipi di Miastenia Gravis

Vi sono 5 forme di Miastenia Autoimmune, che si differenziano per sintomatologia, non tutte mostrano positività agli esami di laboratorio per la ricerca di autoanticorpi e necessitano di approcci terapeutici diversi (Ricciardi & Fontana, 2012).

2.1 Miastenia con anticorpi anti-recettore acetilcolinico positivi (AChR+)

E' la forma cosiddetta sieropositiva che colpisce circa l'80% dei pazienti con Miastenia Gravis generalizzata (Lang & Vincent, 2009). Frequentemente questi pazienti sviluppano iperplasia timica (50-60%), timoma (15%) e atrofia del timo (10-20%). L'iperplasia è maggiormente presente in casi di insorgenza precoce, mentre in soggetti che manifestano tardivamente la patologia si osserva timoma e atrofia del timo (Cavalcante et al., 2013).

2.2 Miastenia con anticorpi anti Musk positivi.

Nel 2001 sono stati individuati anticorpi che spiegano una particolare forma di Miastenia Gravis, che a differenza delle altre è caratterizzata da anticorpi diretti verso altre componenti della giunzione muscolare, ovvero i recettori MuSK (Muscle Specific Kinase), e non verso il recettore acetilcolinico come avviene nei cosiddetti positivi. Gli anticorpi vanno ad aggredire il complesso MuSK, la proteina stabilizzante del recettore (Hoch et al., 2001).

La presenza di anticorpi contro MuSK sembra definire un sottogruppo di soggetti sieronegativi, ma estremamente di rado si rilevano in pazienti AChR positivi. I pazienti mostrano spesso gravi sintomi bulbari (alterazioni della voce, rigurgito nasale, soffocamento o disfagia), è comune l'atrofia muscolare a carico dei muscoli facciali e della lingua con alta incidenza di crisi respiratoria (Vincent, Lang, & Kleopa, 2006).

Vi è inoltre una scarsa risposta ai trattamenti immunosoppressivi convenzionali. (Vincent, Bowen, Newsom-Davis, & McConville, 2003).

2.3 Miastenia da anticorpi Anti-LRP4

Gli anticorpi anti-LRP4 (low density lipoprotein receptor-related protein 4) sono stati individuati in pazienti negativi ad AChR e MuSK. Si tratta di pazienti miastenici che presentano manifestazioni cliniche simili ai pazienti AChR positivi, ma con diversa risposta ai farmaci (Ricciardi & Fontana, 2012).

Il recettore LRP4 è essenziale per mantenere l'integrità strutturale e funzionale della giunzione neuromuscolare, la perdita della funzionalità di LRP4 negli adulti è sufficiente a causare sintomi della malattia (Barik et al., 2014).

Sono ancora in corso gli studi per ulteriori approfondimenti, ma tale scoperta permette di ridurre la percentuale di pazienti che presentano forme sieronegative (Pevzner et al., 2012).

2.4 Miastenia Sieronegativa

Quei pazienti che manifestano la forma generalizzata, ma in cui non si rilevano anticorpi contro AChR, MuSK o LRP4 vengono definiti sieronegativi.

Si stanno accumulando prove che indicano chiaramente che altri autoanticorpi, non ancora identificati, sono responsabili di questa forma di Miastenia Gravis (Leite et al., 2008).

2.5 Miastenia Oculare

E' una forma abbastanza diffusa, nella forma pura vi è esclusivo interessamento della muscolatura oculare, è caratterizzata da diplopia e spesso è associata a ptosi palpebrale, tali sintomi sono riscontrati anche in forme di Miastenia Gravis generalizzata, ma in questo caso la malattia è diffusa anche in tutto il resto della muscolatura.

La Miastenia oculare è generalmente sieronegativa, il dosaggio degli anticorpi e l'esame elettromiografico rientrano nella norma. Vi sono però forme oculari positive all'esame sierologico e all'accertamento elettromiografico, si tratta dei sintomi iniziali

della forma generalizzata, o il sintomo apparentemente più rilevante. In questi pazienti è possibile riscontrare un timoma. (Ricciardi & Fontana, 2012).

3. Fattori Genetici e Miastenia

3.1 Le Miastenie Congenite

Le Sindromi Miasteniche Congenite (CMS) sono un gruppo eterogeneo di malattie dovute a mutazioni in geni che codificano proteine essenziali per l'integrità della trasmissione neuromuscolare (Cruz, Palace, & Beeson, 2014), vi sono alterazioni in diverse componenti della placca neuromuscolare, che determinano debolezza accentuata da sforzo fisico (Eymard et al., 2013). Si tratta di forme rare di miastenia, la prevalenza stimata è di 1/2-500.000 (Pavone et al., 2013).

La classificazione delle Miastenie Congenite si basa principalmente sulla localizzazione del deficit: pre-sinaptico, sinaptico, post-sinaptico e altre forme non caratterizzate (Pavone et al., 2013), il quadro clinico varia in relazione ai geni coinvolti, ad oggi ne sono stati identificati 20 implicati nelle diverse forme di malattia (Engel, Shen, Selcen, & Sine, 2015).

Più frequentemente le mutazioni riscontrate sono a carico dei geni che codificano proteine post-sinaptiche, con conseguente riduzione della funzione dei recettori in termini quantitativi e qualitativi (Pavone et al., 2013).

Le cause più comuni delle Sindromi Miasteniche Congenite sono dovute a deficienza enzimatica di acetilcolinesterasi, difetti di sintesi e liberazione di acetilcolina da parte dei recettori (Engel et al., 2015).

Tali forme di miastenia geneticamente determinate, delle quali si esclude la componente autoimmune, vengono trasmesse secondo i modelli di ereditarietà mendeliana (Lisak & Barcellos, 2015; Zagoriti et al., 2013): la sindrome del canale lento, classificata nei difetti post-sinaptici, segue un principio autosomico dominante,

tutte le altre Sindromi Miasteniche Congenite sono ereditate con meccanismo autosomico recessivo (Engel, 1999).

Le prime manifestazioni cliniche, comuni nelle diverse forme di miastenie congenite possono comparire in momenti diversi, dal periodo neonatale e molto raramente anche in età adulta. Generalmente interessano i muscoli oculari, ma vi sono anche forme generalizzate. La gravità e il decorso della malattia sono molto variabili, sintomi lievi possono peggiorare progressivamente fino a sviluppare debolezza di carattere invalidante. Alcuni sottotipi di Sindromi Miasteniche Congenite sono caratterizzati da manifestazioni cliniche lievi, ma contraddistinti da improvvisa debolezza, episodi di insufficienza respiratoria, esacerbati da febbre o infezioni. I principali sintomi nei neonati comprendono: difficoltà nella suzione, soffocamento, ptosi palpebrale e debolezza generalizzata. Durante l'infanzia in questi pazienti si evidenziano affaticabilità muscolare e *ritardo nel raggiungimento delle tappe fondamentali dello sviluppo motorio* (Abicht, Muller J & Lochmuller, 2003).

La maggior parte delle Sindromi Miasteniche Congenite sono curabili, nelle forme più lievi è frequente una remissione spontanea; è necessaria cautela nel trattamento dei diversi sottotipi in quanto alcuni farmaci hanno effetto benefico in una sindrome, ma sono potenzialmente dannosi o inefficaci in un'altra (Engel et al., 2015).

3.2 Le Miastenie Acquisite

3.2.1 La miastenia neonatale

E' una forma transitoria di malattia che colpisce i figli di madri miasteniche (1-2%) nei primi giorni dopo la nascita, è dovuta al passaggio degli anticorpi antirecettore muscolare attraverso la barriera placentale. Nonostante sia una condizione che si risolve spontaneamente nell'arco di poche settimane, questi neonati necessitano di particolari attenzioni e in alcuni casi di trattamenti specifici temporanei (Koenigsberger & Pascual, 2002) per controllare la sintomatologia caratterizzata essenzialmente da ipotonia generalizzata, risposta alterata al riflesso di Moro, disturbi della suzione, deglutizione e respirazione.

3.2.2 La Sindrome Miasteniforme di Lambert Eaton

La Sindrome Miasteniforme di Lambert Eaton è una malattia mediata da autoanticorpi diretti contro i canali del calcio della membrana presinaptica, questo provoca anomalie nel rilascio di acetilcolina con conseguente alterazione della trasmissione degli impulsi elettrici. E' una malattia piuttosto rara, si manifesta con ipostenia e marcata faticabilità degli arti, il decorso è caratterizzato da un andamento fluttuante e insidioso che causa ritardo nella formulazione della diagnosi. Successivamente si aggiungono sintomi neurologici quali disfagia, diplopia, disartria, dolori acuti, secchezza delle fauci (Evoli et al., 2014; Pourmand, 2009).

Nel 60 % dei casi la patologia è associata a tumore toracico, prevalentemente polmonare (80%), che si sviluppa entro pochi anni dalla diagnosi (Newsom-Davis, 2007).

L'esordio è prevalentemente in età adulta, a differenza della Miastenia Gravis si riscontra una tardiva manifestazione dei sintomi oculari, inoltre, caratteristiche della Sindrome Miasteniforme di Lambert Eaton sono la disfunzione autonoma e la severa riduzione dei riflessi tendinei (Wirtz et al., 2002).

3.2.3 Sindromi Miasteniformi conseguenti all'uso di farmaci

Numerosi farmaci, attraverso meccanismi diversi, possono interferire con la trasmissione neuromuscolare. Oltre agli anestetici e miorilassanti, beta-bloccanti, antibiotici e benzodiazepine, possono indurre la comparsa di eccessiva affaticabilità muscolare, o di vere e proprie sindromi che mimano il quadro clinico della Miastenia Gravis. Altri farmaci e integratori invece accentuano la debolezza in pazienti miastenici, ad esempio antistaminici, chinino, magnesio (Ricciardi & Fontana, 2012). E' necessario sospendere gradualmente il trattamento affinché la sintomatologia migliori (Thanvi & Lo, 2004).

3.2.4 La Miastenia Autoimmune Acquisita

La Miastenia Autoimmune Acquisita, rappresenta circa del 70% delle forme di miastenia, e include le cinque tipologie di malattia precedentemente descritte (AChR positivo, anti-MuSK, Oculare, Sieronegativa, Anti-LRP4).

Come nella maggior parte delle malattie autoimmuni è una malattia multifattoriale, causata cioè dall'interazione tra fattori genetici e ambientali (Ricciardi & Fontana, 2012).

Ricerche recenti hanno individuato alcuni geni del sistema HLA associati sia a Miastenia Gravis ad insorgenza precoce con iperplasia timica che a Miastenia Oculare. Geni non-HLA invece, sono presenti sia nella Miastenia Gravis che in altre patologie autoimmuni (*PTPN22*, *FCGR2*, *CHRNA1*), da un lato dunque vi è ulteriore conferma della componente autoimmune della malattia, dall'altro il coinvolgimento del gene *CHRNA1* potrebbe fornire indizi patogenetici specifici per la Miastenia Gravis, in quanto codifica per la subunità α del recettore dell'acetilcolina (Meriggioli & Sanders, 2009).

Sono state quindi identificate più regioni geniche implicate nello sviluppo di patologie autoimmuni, ma relativamente alla Miastenia Gravis, ad oggi, non sono stati identificati specifici polimorfismi genici strettamente correlati con l'insorgenza della malattia (Cavalcante et al., 2013).

4. Fattori ambientali implicati nella Miastenia Gravis

Allo scopo di determinare la componente genetica e la componente ambientale che contribuiscono allo sviluppo delle malattie complesse viene utilizzato il metodo dei gemelli. Alti tassi di concordanza tra gemelli monozigoti (MZ) supportano l'ipotesi di un maggior coinvolgimento di fattori genetici, livelli bassi invece, suggeriscono l'influenza prevalente dell'ambiente nell'insorgenza della malattia.

Studi sui gemelli sono stati spesso utilizzati nello studio delle malattie autoimmuni come artrite reumatoide o sclerodermia, che hanno una associazione genetica debole. Tuttavia molte ricerche sono limitate a poche coppie di gemelli e a report su singoli casi (Bogdanos et al., 2012).

Nonostante siano stati identificati diversi geni associati alla Miastenia Gravis, gli studi classici sui gemelli sono insufficienti a chiarire il contributo genetico che determina la patogenesi della malattia (Ramanujam, Pirskanen, Ramanujam, & Hammarström, 2011).

Emerge infatti un alto tasso di discordanza in gemelli monozigoti, suggerendo il ruolo centrale dell'ambiente nell'eziologia della malattia. Si rilevano inoltre differenti tassi di prevalenza in relazione all'area geografica, questo dato potrebbe riflettere divergenti metodi utilizzati nelle indagini, ma anche l'influenza di fattori ambientali sulla frequenza della malattia. I dati disponibili in letteratura, da una parte enfatizzano la predisposizione genetica alla malattia, dall'altra, gli studi su gemelli monozigoti suggeriscono il ruolo centrale dei fattori ambientali nell'eziologia della Miastenia Gravis (Avidan et al., 2014).

Sono stati individuati fattori di rischio ambientali che inducono alcune patologie autoimmuni, ad esempio i silicati, prodotti cosmetici e sostanze inquinanti rilasciate nei processi industriali. In Toscana si rileva un'alta concentrazione di miastenici in zone ad alto inquinamento ambientale, inoltre è sempre più avvalorata l'ipotesi che l'insorgenza della patologia sia dovuta a fattori stressogeni. Sono numerosi i pazienti che riconoscono importanti eventi stressanti accaduti precedentemente all'esordio della malattia e alle ricadute (Ricciardi & Fontana, 2012), molti di loro riferiscono la perdita di un parente stretto avvenuta prima dell'insorgenza della malattia (Cavalcante et al., 2013).

5. Il concetto di stress

Il termine stress è in uso già dal XVII secolo, con il significato corrente di “difficoltà, avversità”, nei secoli successivi il concetto si amplia al significato di “forza, pressione, tensione” che deforma l’oggetto a cui viene applicato.

I primi studi sullo stress sono stati realizzati da Hans Selye, fisiologo ed endocrinologo canadese che sviluppò i concetti di Bernard, il quale nel 1935 affermava che l’ambiente interno di un organismo è regolato in risposta ai mutamenti nell’ambiente esterno, e di Cannon, che sessanta anni dopo definì il processo di *stress fisiologico* introducendo il principio di omeostasi: il corpo ha una naturale tendenza a mantenere l’equilibrio tra i vari stati, come la temperatura e livello di glucosio (Roedkelein, 1998). Cannon afferma che *“ogniquale volta le condizioni sono tali da intaccare l’organismo nocivamente, ci saranno dei fattori all’interno che lo proteggono o che ristabiliscono l’equilibrio disturbato.”* (Giusti & Di Fazio, 2008).

Selye, negli anni ’30 del secolo scorso, studiò la risposta fisiologica rispetto ai diversi fattori che minacciano l’omeostasi dell’organismo umano, come stimoli termici, raggi X e traumi meccanici. Osservò che la risposta organica era sempre la stessa indipendentemente dallo stimolo impiegato, ma oltre a questa vi è anche una risposta aspecifica, indipendente e uguale provocata da stimoli differenti (Giusti & Di Fazio, 2008).

Davanti ad un pericolo, il sistema passa in uno stato di difesa, cercando di ripristinare l’equilibrio in vari modi. Si tratta di un meccanismo di adattamento che predispone l’organismo all’attacco o ad una reazione di fuga, già descritto da Cannon nel 1929. Tuttavia, se tale stato di attivazione permane nel tempo possono verificarsi conseguenze negative che Selye definisce “Sindrome Generale di Adattamento” , costituita da tre fasi : reazione di allarme, fase di resistenza, fase di esaurimento (Falco et al., 2015; Giusti & Di Fazio, 2008; Soulimani, 2006).

La *fase di allarme* è spiegata da un evento che provoca l’attivazione sia del sistema simpatico e midollo-surrenale (liberando adrenalina e noradrenalina), sia del sistema

ipotalamo-ipofisi-surrene (stimolazione della secrezione di glucocorticoidi), se questi due sistemi risultano eccessivamente attivi si causa un sovraccarico e incapacità di adattamento dell'organismo (Soulimani, 2006).

In questa fase è importante disporre di maggiore energia, pertanto aumentano frequenza cardiaca, secrezione di cortisolo, tensione muscolare, e si riducono le funzioni le attività non necessarie per la difesa, come ad esempio la digestione e la sintesi proteica (Giusti & Di Fazio, 2008), se il pericolo scompare viene ripristinata l'omeostasi, altrimenti si entra nella fase successiva, dove le reazioni biologiche vengono modificate. (Falco et al., 2015)

L'aumento dell'attività della corteccia surrenale mobilita una sovrapproduzione di adrenalina che serve a preparare l'organismo all'azione attraverso la risposta di attacco o fuga, definiti come il riflesso a stimoli sconosciuti o ad un pericolo che permette di attivare i processi corporei necessari all'attacco o alla fuga. Sono le informazioni esterne che determinano se l'animale combatterà o fuggirà (Giusti & Di Fazio, 2008).

La *fase di resistenza* è caratterizzata dalle reazioni aspecifiche all'esposizione prolungata agli stimoli dannosi, ai quali l'individuo si è adattato nel corso della reazione di allarme (Soulimani, 2006), in questa condizione il dispendio di energie è finalizzato al recupero dell'omeostasi, il mancato ripristino dell'equilibrio porta l'organismo all'esaurimento (Giusti & Di Fazio, 2008).

La *fase di esaurimento* è contraddistinta dall'incapacità dell'organismo di adattarsi alla stimolazione predisponendo l'individuo alla malattia, portando addirittura alla morte (Soulimani, 2006). L'incapacità di difendersi impedisce all'organismo di adattarsi, compaiono quindi le "malattie dell'adattamento", ne sono un esempio il diabete o l'ipertensione arteriosa (Giusti & Di Fazio, 2008).

La Sindrome Generale di Adattamento nasce dall'ipotesi che in ogni malattia ai sintomi iniziali, faccia seguito una reazione ormonale dell'asse ipofisario-surrenalico con conseguente risposta della corteccia surrenale, dei linfonodi, e della mucosa gastrica e duodenale. Tale sindrome è provocata dalle cause più svariate, tra cui lavoro pesante, fatica, eccesso di caldo o freddo, ecc., e nel 1936 Selye definì lo stress

come risposta aspecifica dell'organismo a qualsiasi agente stressante (Di Nuovo, Rispoli, & Genta, 2000).

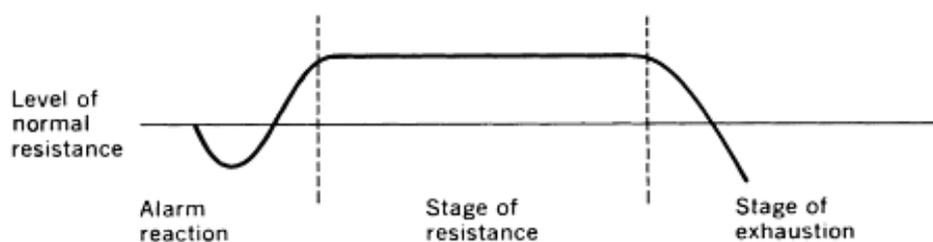


Fig.2: Le tre fasi della Sintrome Generale di Adattamento.

Le principali critiche alla teoria di Selye riguardano il ruolo dei mediatori implicati nella risposta fisiologica dell'organismo e la definizione del termine stress che indica l'agente aggressore e la reazione allo stesso tempo, inoltre è difficile quantificare lo stress e rintracciare le specifiche reazioni che ne derivano.

Oltre alle risposte fisiologiche individuate da Selye, Mason evidenziò il ruolo dei processi psicologici ed esperienze emotive implicati nella reazione allo stress. Dai suoi studi osservò che la risposta fisiologica a stressors "ambigui" è diversa da quella che otteniamo con stressors "specifici": tali reazioni sono mediate dal riconoscimento psicologico dell'individuo e integrate dal sistema nervoso centrale, determinate quindi da una componente genetica e una cognitiva (Mason, 1971), successivamente concluse inoltre che sia stimoli fisici che psicosociali possono attivare principalmente il sistema limbico il quale determina l'attivazione emozionale (Galardi, 2004)

L'importanza delle emozioni nella reazione di stress ha originato il concetto di "stress psicologico", dipendente dalla valutazione cognitiva del significato che il soggetto attribuisce allo stimolo (Galimberti, 1999); sviluppato da Lazarus sulla base di un processo di *interpretazione valutativa*, il significato soggettivo che ogni individuo attribuisce agli eventi permette di guidare i processi di adattamento all'ambiente. E' una valutazione che riguarda i giudizi più o meno consapevoli, le richieste esterne, le risorse interne e le scelte per gestire la situazione. Il concetto di coping, capacità di fronteggiare gli stimoli, è inserito nel modello teorico di Lazarus come l'insieme delle modalità con le quali si affrontano le richieste dell'ambiente, distinguendo due tipologie consecutive di valutazione: l'appraisal primario è il processo di valutazione

necessario per valutare la natura nello stimolo, benigna o minacciosa, nel quale struttura psicologica dell'individuo si confronta con le caratteristiche dello stimolo (grandezza, intensità, durata), l'appraisal secondario è una ulteriore valutazione della situazione che comprende l'esame delle proprie risorse e le capacità di far fronte allo stimolo, nel quale si mettono in gioco le strategie di coping e la valutazione dei loro effetti. Secondo Lazarus, affrontare un evento stressante significa compiere azioni finalizzate a modificare le condizioni dannose oppure ad agire o pensare in modo da alleviare la risposta emozionale, distinguendo problem-focused coping da emotion-focused coping (Galardi, 2004). Alcuni processi di coping possono esitare in comportamenti non adattivi, mentre altri potrebbero fungere da fattore protettivo.

Il concetto di coping indica lo sforzo messo in atto per fronteggiare la situazione stressante, non il suo esito, le persone che utilizzano risorse insufficienti o inefficaci sono definite "vulnerabili".

Si tratta quindi di un fenomeno complesso, molteplici fattori concorrono a segnalare una condizione di stress cronico, a partire da uno stress acuto.

Le differenti modalità che gli individui utilizzano per affrontare le situazioni quotidiane costituiscono un'eterogenea costellazione di stili e strategie di pensiero e comportamento che vengono abitualmente raggruppate nel costrutto di coping (Folkman & Moskowitz, 2004; Lazarus & Folkman, 1984).

Le strategie di coping sono state descritte e classificate in vari modi, e questo dimostra la molteplicità delle modalità a disposizione del soggetto; le risposte di coping comprendono sia tutte le decisioni e le azioni adottate da un individuo di fronte a un evento stressante, sia le emozioni a esse connesse.

Il tentativo di identificare le diverse dimensioni caratteristiche degli stili di coping non ha dato risultati definitivi; tuttavia, un certo numero di dimensioni fondamentali emerge da tutte le ricerche., la maggior parte degli studi indica che le strategie di coping svolgono due funzioni principali: da una parte vi è la necessità di ridurre il rischio delle conseguenze dannose che potrebbero conseguire ad un evento stressante (*coping focalizzato sul problema*), dall'altra lo scopo è quello di contenere le reazioni emozionali negative (*coping focalizzato sulle emozioni*).

Il coping centrato sul problema trova espressione in due fattori, denominati generalmente coping attivo e pianificazione.

Il coping focalizzato sulle emozioni si esprime in quattro diversi fattori: distanziamento (negazione del problema o distrazione), autocontrollo (non lasciarsi

trascinare dalle proprie emozioni), assunzione di responsabilità (ritenersi più o meno responsabili della situazione) e rivalutazione positiva (riconoscere i cambiamenti che provengono dalla modificazione di una situazione, vedere la realtà da un punto di vista positivo).

Un secondo filone di ricerca ha distinto strategie finalizzate all'approccio rispetto a strategie finalizzate all'evitamento.

In generale, maggiore è il senso di controllo esperito dall'individuo e maggiore è il ricorso a strategie finalizzate all'approccio. La strategia di coping finalizzata all'approccio è considerata più adattiva rispetto a un coping di evitamento, in quanto si ritiene che tale modalità potrebbe essere utile nel breve termine, nel caso di presenza di eventi incontrollabili; tuttavia, si rileva infatti che le risposte di evitamento, sul lungo termine, non permettano di raccogliere informazioni utili sul problema compromettendo il ricorso a risorse utili (Atala & Carter, 1992; Stanton & Snider, 1993).

Infine, una terza prospettiva ha enfatizzato soprattutto il ruolo della ricerca del *sostegno sociale*, che per Lazarus rappresenta una dimensione comune a molte strategie di coping (Sica et al., 2008).

Lo stress acuto, o eustress, è definito come una condizione positiva di modificazione momentanea della reattività dell'individuo in relazione agli stimoli esterni ed interni, lo stress cronico invece, chiamato anche distress, è una condizione negativa caratterizzata da modificazioni permanenti. Ciò significa che l'attivazione fisiologica di tipo adattivo, fondamentale per la difesa dell'individuo, può evolvere in una condizione disadattiva, mediata da contesto, struttura biologica dell'organismo e aspetto cognitivo-emozionale del soggetto (Di Nuovo et al., 2000).

Quando si affronta lo studio del meccanismo dello stress dobbiamo necessariamente fare riferimento alle manifestazioni "tipiche" di questo fenomeno, ovvero l'ansia. Spesso i termini stress e ansia vengono utilizzati come sinonimi, in realtà dobbiamo concettualizzare lo stress come una risposta dell'organismo, e l'ansia come una delle possibili manifestazioni psicologiche dello stress, caratterizzata da un'attivazione che va oltre la naturale e adattiva reazione di arousal, fondamentale per preparare l'organismo all'azione. Quando ci riferiamo al concetto di ansia, l'attivazione fisiologica è eccessiva, si tratta di una condizione d'attesa dai contenuti emotivi

intensi che altera la percezione del sé e le capacità razionali, provocando una serie di sintomi molto diversi tra loro (Di Nuovo et al., 2000).

Gli studi volti a ricercare le cause dello stress si sono concentrati sia sull'individuazione di eventi altamente stressanti, traumatici, sia all'accumularsi di eventi stressanti di minore entità, altri studiosi si sono orientati verso lo studio delle conseguenze dello stress, come le malattie del sistema immunitario. Nonostante i numerosi lavori da parte di diversi autori, la natura dei processi che portano alla cronicizzazione dello stress non sono chiaramente identificati.

Lo stress è concettualizzabile come un evento percepito da tutto l'organismo, il cervello può tradurre l'evento in termini di pericolo e di necessità di adattamento, tale percezione, reale o presunta, attiva l'organismo e le sue difese, le diverse modalità di risposta hanno lo scopo di ripristinare l'equilibrio.

In conclusione, ogni organismo è caratterizzato da un equilibrio dinamico, che deve essere mantenuto per garantire un buon funzionamento biologico e fisiologico; l'interruzione dell'omeostasi quindi può favorire l'esordio di una patologia. L'effetto prolungato di uno stress eccessivo e mal gestito si riflette negativamente sulla funzionalità del sistema immunitario diminuendone la capacità di proteggere l'individuo, favorisce la genesi del cancro e delle malattie autoimmuni, incide sul sistema emotivo all'interno del quale l'ansia gioca un ruolo fondamentale. Lo stress prolungato interferisce inoltre con il sistema cognitivo e risposta comportamentale, di conseguenza anche il funzionamento sociale dell'individuo può subire gravi conseguenze (McConville et al., 2004).

5.1 Stress e malattia

Sono molti gli studi che si pongono l'obiettivo di rintracciare relazioni causali tra stress e insorgenza di malattie, i dati ottenuti sono però contrastanti. Si ritiene che lo stress provochi disregolazione immunitaria esitando in infezioni virali, malattie autoimmuni croniche, sviluppo di tumori e metastasi (Powell, Tarr, & Sheridan, 2013).

La risposta allo stress è un processo molto complesso, mediato da sistema nervoso simpatico e asse HPA, strutture in grado di controllare numerose attività fisiologiche fondamentali come ritmo circadiano, funzione immunitaria e ripristino dell'omeostasi (Armaiz-Pena, Cole, Lutgendorf, & Sood, 2013).

Secondo alcune ricerche, lo stress a breve termine migliora la risposta adattiva dell'individuo, incrementando la resistenza alle infezioni e l'efficacia delle vaccinazioni, mentre lo stress cronico altera la naturale attività degli anticorpi e la proliferazione delle cellule NK, con conseguente esacerbazione della risposta immunitaria e insorgenza di alcuni tipi di cancro (Dhabhar, 2014).

Il cancro è una patologia che dipende da più fattori, tra cui geni, ambiente, alimentazione, stile di vita, eventi stressogeni e capacità di gestione degli stessi. La relazione tra stress e cancro si individua nell'incremento della produzione di neurotrasmettitori e specifici ormoni: da un lato aumenta la proliferazione cellulare indotta da adrenalina e noradrenalina, dall'altro vi è aumento del livello di cortisolo e attività di cellule T-helper, che oltre a non essere efficaci per distruggere le cellule maligne provocano disregolazione immunitaria. (Compare & Grossi, 2012)

Tuttavia, dobbiamo sottolineare che gli effetti dello stress psicologico sull'organismo sono ampiamente documentati su modello animale, mentre le evidenze sull'organismo umano sono ancora inconsistenti.

6. Scopo della tesi

Come abbiamo sottolineato nella parte introduttiva, la Miastenia Gravis è una malattia complessa della quale non si conoscono le cause, ma tra i fattori di rischio per l'insorgenza si suppone che siano determinanti l'esposizione ad agenti tossici e stress. L'obiettivo di questo studio è quello di rintracciare fattori ambientali e variabili psicologiche legate allo stress predisponenti della malattia.

7. Materiali e Metodi

7.1 Partecipanti

Tutti i soggetti del gruppo sperimentale sono stati reclutati presso l'Ambulatorio Miastenia dell'Ospedale di Cisanello di Pisa nel periodo compreso tra Settembre 2014 e Aprile 2015, tutti hanno partecipato in maniera volontaria. I soggetti provengono da diverse aree geografiche del territorio italiano.

I criteri di inclusione nel gruppo di studio hanno previsto in primo luogo le reazioni emotive manifestate dal paziente durante la visita medica, la capacità di affrontare il compito autonomamente evitando sforzi eccessivi, e la disponibilità dei soggetti stessi.

I soggetti del gruppo di controllo hanno partecipato allo studio in maniera volontaria, sono stati reclutati tra la popolazione generale nel periodo Aprile 2015 e Luglio 2015, per poter essere inclusi nello studio sono stati ricercati individui con caratteristiche di sesso ed età omogenei al gruppo dei pazienti, non affetti da Miastenia Gravis.

I due gruppi esaminati sono composti da 99 pazienti per il gruppo sperimentale e 102 soggetti non affetti da Miastenia Gravis per il gruppo di controllo.

Il gruppo sperimentale è costituito da 47 maschi e 52 femmine, l'età dei partecipanti varia da un minimo di 20 ad un massimo di 79 anni, $M=59,2$ $DS=12,3$ per i maschi e $M=46,7$ $DS=14,3$ per le femmine.

Il gruppo di controllo è composto da 41 maschi e 61 femmine, l'età dei soggetti varia da un minimo di 19 ad un massimo di 75 anni, M=53,4 DS=13 per i maschi M= 45,6 DS=13,4 per le femmine (Tab.1)

	MASCHI			FEMMINE			N° TOT		
	n°	Età media	D.S.	n°	Età media	D.S.	Età media	D.S.	n°
Pazienti	47	59,2	12,3	52	46,7	14,3	52,6	14,7	99
Controlli	41	53,4	13,0	61	45,6	13,4	48,7	13,7	102

Tabella 1: Caratteristiche dei campioni

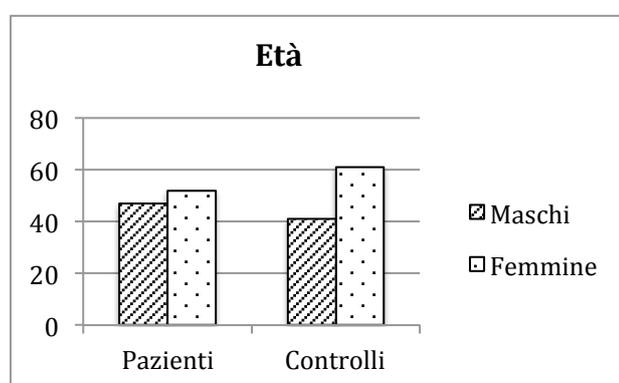


Figura 1: Distribuzione per sesso ed età dei campioni.

7.2 Procedura

Ai soggetti è stato proposto di compilare un questionario: dei 103 compilati e riconsegnati dai pazienti ne sono stati considerati nulli 4, in quanto compilati parzialmente; sono stati inseriti nello studio tutti i 102 questionari conclusi dai controlli. Ai fini della ricerca sono stati acquisiti 99 questionari di pazienti miastenici e 102 di soggetti sani.

Tutti i soggetti reclutati hanno collaborato volontariamente, è stata loro garantita la tutela della privacy, e ad ognuno di essi è stato assegnato un codice numerico.

La ricerca è stata illustrata ai partecipanti come un'indagine volta a cogliere fattori ambientali e variabili psicologiche probabilmente coinvolti nell'insorgenza della

Miastenia Gravis.

Solo dopo aver visionato con il paziente il questionario da compilare, e chiarito eventuali perplessità, si è proceduto completando il modulo per il trattamento dei dati. La raccolta dei dati anamnestici è avvenuta in presenza dello stesso sperimentatore, in modo tale da poter approfondire ulteriori informazioni necessarie. Per quanto riguarda i questionari self-report i partecipanti sono stati istruiti per compilare autonomamente le scale nel seguente ordine: COPE-NVI, STAI-Y1, STAI-Y2, SRRS (Social Readjustment Rating Scale).

La scelta di tale ordine è da ricercarsi nella caratteristiche dei test e dei soggetti: alcuni malati di Miastenia Gravis hanno la tendenza ad affaticarsi facilmente durante i compiti di lettura, pertanto si è ritenuto necessario permettere loro di compilare per primo il test più impegnativo.

La procedura di somministrazione ai volontari del gruppo di controllo segue i medesimi criteri utilizzati per i pazienti, i soggetti sani hanno partecipato in forma anonima e hanno compilato i questionari in setting differenti tra loro.

7.3 Il questionario

Per questo studio è stato costruito un questionario così strutturato (vedi appendice):

- consenso informato,
- variabili socio-demografiche (età, sesso, professione, domicilio);
- anamnesi personale (patologie fisiche autoimmuni, neurologiche e psichiatriche);
- anamnesi familiare (patologie autoimmuni);
- esposizioni ambientali;
- vaccinazioni eseguite;
- fattori di rischio prenatali (età, esposizione ambientali dei genitori durante il concepimento e la gravidanza);

Il questionario è stato costruito prendendo spunto da moduli in uso nel settore sanitario pubblico e privato.

7.4 Le scale self report

Per indagare le dimensioni dello stress psicologico sono stati utilizzati inoltre tre questionari: COPE-NVI, STAI Forma Y, SRRS.

Coping Orientation to Problem Experienced - nuova versione italiana (COPE-NVI), (Sica C, et al., 2008): è un questionario costituito da 60 item, lo scopo è rilevare le diverse strategie utilizzate abitualmente dal soggetto per fronteggiare lo stress.

Per ognuno degli item le possibili risposte sono quattro, su una scala di gradimento che va da “di solito non lo faccio” a “lo faccio quasi sempre”.

Nelle istruzioni è specificato di rispondere facendo riferimento a quello che abitualmente si fa di fronte a situazioni stressanti in generale, più che a un evento in particolare.

Lo strumento raggruppa cinque fattori:

- sostegno sociale*: ricerca di comprensione, di informazioni e di sfogo emotivo;
- strategie di evitamento*: utilizzo di negazione, uso di sostanze, distacco comportamentale e mentale;
- attitudine positiva*: atteggiamento di accettazione, contenimento e reinterpretazione positiva degli eventi;
- orientamento al problema*: utilizzo di strategie attive e di pianificazione;
- orientamento trascendente*: gli item si riferiscono alla pratica religiosa e l'assenza di umorismo.

State-Trait-Anxiety-Inventory (STAI - forma Y) (Spielberger, 1983; versione italiana Pedrabissi & Santiniello, 1996): è un questionario self-report composto da 40 item che riporta un indice dell'ansia di stato nei primi 20 item (forma Y-1), rilevando quindi uno stato emotivo transitorio di un individuo in una particolare situazione; gli altri 20 item (forma Y-2) rilevano l'indice di ansia di tratto, ovvero una dimensione relativamente stabile della personalità dell'individuo, che riflette la modalità più frequente con cui il soggetto reagisce agli stimoli. Per ogni item è possibile rispondere su una scala da 1 a 4, da “per nulla” a “moltissimo” nella forma Y-1, da “quasi mai” a “quasi sempre” nella forma Y-2.

Il punteggi ottenuti compresi tra 20 e 39 indicano un livello di ansia basso, tra 40 e 59 medio, tra 60 e 80 alto.

Punteggio rilevato	20-39	40-59	60-80
Livello di ansia	Basso	Medio	Alto

Tabella 2: STAI, suddivisione in classi di punteggio e livello di ansia corrispondente.

Social Readjustment Rating Scale (SRRS) (Holmes e Rahe, 1967): è una scala di 43 eventi che si pone l'obiettivo di individuare specifici avvenimenti che si sono verificati negli ultimi mesi. Ad ogni evento è assegnato un *peso*, ovvero un valore numerico che andrà a sommarsi con gli altri indicati dal soggetto: dal punteggio totale è possibile rilevare la probabilità di sviluppare un disturbo di adattamento allo stress nell'arco dei due anni successivi. Punteggi inferiori a 150 indicano la probabilità del 10% di sviluppare malattia, tra 150 e 200 il 40%, tra 201 e 300 il 50%, punteggi superiori a 300 comportano una probabilità dell' 80%.

Punteggio ottenuto	<150	150-200	201-299	>300
Probabilità di Malattia	bassa	media	moderata	alta
Probabilità di Malattia (%)	10%	40%	50%	80%

Tabella 3: Scala SRRS, suddivisione in classi di probabilità.

8. Elaborazione statistica

L'analisi dei dati è stata eseguita mediante il software statistico StatGraphics Centurion.

Per il confronto delle medie e per valutare la significatività della differenza tra le proporzioni nei due campioni è stato applicato il test t di Student.

Nel caso di variabili qualitative, la significatività delle differenze è stata verificata con il test del chi-quadro.

Allo scopo di dimostrare l'omogeneità dei due campioni sono state osservate e confrontate le variabili relative ad età ($t=1,91$, $p\text{-value}=0,057$), sesso ($\chi^2=0,80$, $p\text{-value}>0,05$), stato civile ($\chi^2= 9,54$, $p\text{-value}<0,08$) e titolo di studio ($\chi^2= 5,93$, $p\text{-value}>0,05$), quest'ultimo dato è stato ottenuto sommando le frequenze osservate relative al diploma superiore con le frequenze relative al titolo di laurea.

L'età media osservata nel gruppo sperimentale è lievemente superiore all'età media del gruppo di controllo, essendo un $p\text{-value}$ pari a 0,057 riteniamo tale differenza trascurabile. Si sottolinea l'impossibilità di rintracciare soggetti sani di età compresa tra 67 e 78 anni disponibili e in grado di concludere il questionario in maniera autonoma.

La Tabella 4 riporta i dati ottenuti, utilizzando il test χ^2 per le variabili non parametriche (sesso, stato civile, titolo di studio) e test t di Student per le variabili parametriche (età). Non si osservano differenze significative ($p<0,05$) pertanto possiamo concludere che i due campioni sono omogenei.

	Test*	$p\text{-value}$	gdl	Sign.
Età	1,91	0,06	199	$\cong 0,05$
Sesso	0,80	0,36	1	n.s.
Stato Civile	9,54	0,08	5	n.s.
Titolo di Studio	19,9	$<0,001$	3	Sign.
Titolo di Studio**	5,93	0,05	2	n.s.

Tabella 4: Confronto di omogeneità tra campioni

* per dati parametrici è stato utilizzato t-student, per dati non parametrici χ^2

** si sono raggruppate le frequenze osservate per soggetti diplomati e soggetti laureati

9. Risultati

Di seguito sono riportati i dati relativi ai fattori di rischio ritenuti potenzialmente responsabili dell'insorgenza della Miastenia Gravis: tra i due campioni non si osservano differenze statisticamente significative relative ad esposizioni ambientali (sono compresi inquinamento, fumi, gas e metalli tossici, amianto, radioattività, solventi), vaccinazioni (sono state registrate principalmente le immunizzazioni ad Epatite B, anti-influenzale, profilassi per malattie infettive e tropicali) avvenute prima dell'insorgenza della malattia. Infine, non si riscontrano differenze significative relativamente a familiarità ed associazioni con altre malattie autoimmuni. (Tab.5)

	χ^2	gdl	<i>p-value</i>	Sign.
Rischio espositivo	5,03	2	>0,05	n.s.
Vaccinazioni	2,88	1	>0,05	n.s.
Anamnesi personale (autoimmunità)	0,08	1	>0,05	n.s.
Anamnesi familiare (autoimmunità)	0,08	1	>0,05	n.s.

Tabella 5: Significatività statistica suddivisa per fattori di rischio (*p-value*>0,05)

	Esposizione ambientale (%)		Anamnesi personale - autoimmunità (%)		Vaccinazioni eseguite (%)		Anamnesi familiare - autoimmunità (%)	
	probabile	certa	si	no	si	no	si	No
Gruppo sperimentale	34,3	5,1	15,2	84,8	65,7	34,3	28,3	71,7
Gruppo di controllo	26,5	13,7	13,7	86,3	53,9	46,1	26,5	73,5

Tabella 6: Distribuzione percentuale dei fattori di rischio nei due gruppi.

Nonostante le differenze tra i gruppi non siano significative si può osservare che nel gruppo di controllo vi sono più soggetti sicuramente sottoposti ad esposizione ambientale, nei malati invece si riscontra maggior frequenza di patologie autoimmuni in anamnesi personale e familiare, e una maggior percentuale di soggetti che hanno effettuato vaccinazioni.

Sono stati indagati fattori di rischio relativi al periodo di concepimento e gravidanza: età, esposizione ambientale, stress di entrambi i genitori dei soggetti, non osservando differenze significative tra i due gruppi (Tab.7,8)

	Media Pazienti	Media Controlli	t di student	gdl	p-value	Sign.
Età Padre al concepimento	31,21	30,89	0,362	185	0,71	n.s.
Età Madre al concepimento	26,84	27,21	-0,44	185	0,65	n.s.

Tabella 7: Significatività statistica t di Student, età di concepimento ($p\text{-value}>0,05$)

	χ^2	gdl	p-value	Sign.
Stress padre	0,65	1	0,42	n.s.
Esposizione ambientale padre	0,43	1	0,51	n.s.
Stress madre	0,13	1	0,72	n.s.
Esposizione ambientale madre	1,81	1	0,18	n.s.

Tabella 8: Significatività statistica chi quadro, rischio prenatale ($p\text{-value}>0,05$)

In tabella 9 sono riportati i dati circa strategie di coping utilizzate, ansia ed eventi stressanti, si osservano differenze significative nell'impiego di coping *Orientato al Problema* ($p\text{-value}<0,05$), *Orientamento Trascendente* ($p\text{-value}<0,01$), ansia di tratto ($p\text{-value}<0,05$) e avvenimenti stressanti ($p\text{-value}<0,01$).

	Media Pazienti (Mp)	Media Controlli (Mc)	t-student	gdl	p-value	Sign.
Cope Sociale	26,6	27,3	-0,61	197	0,53	n.s.
Cope Evitante	24,1	24,4	-0,43	197	0,66	n.s.
Cope Positivo	30,5	31,5	-1,07	197	0,28	n.s.
Cope Problema	29,9	32,8	-3,06	197	<0,05	Sign.
Cope Trascendente	22,5	20,7	2,65	197	<0,01	Sign.
Ansia di stato-Y1	37,1	35,5	1,03	197	0,3	n.s.
Ansia di tratto-Y2	41,4	38,4	2,17	197	<0,05	Sign.
SRRS	137,3	199,0	-3,04	197	<0,01	Sign.

Tabella 9: Significatività statistica t di Student, delle scale self-report.

Emerge che i soggetti sani, rispetto ai pazienti, prediligono in media le strategie di coping orientate al problema ($M_p=29,9$ $M_c=32,8$), viceversa, i pazienti utilizzano il *coping trascendente* più frequentemente ($M_p=22,5$ $M_c=20,7$). L'ansia di tratto (Y2) risulta più elevata nei pazienti ($M_p=41,4$ $M_c=38,4$), infine il punteggio rivelatore di eventi stressanti è maggiore nei controlli rispetto ai pazienti ($M_p=137,3$ $M_c=199$).

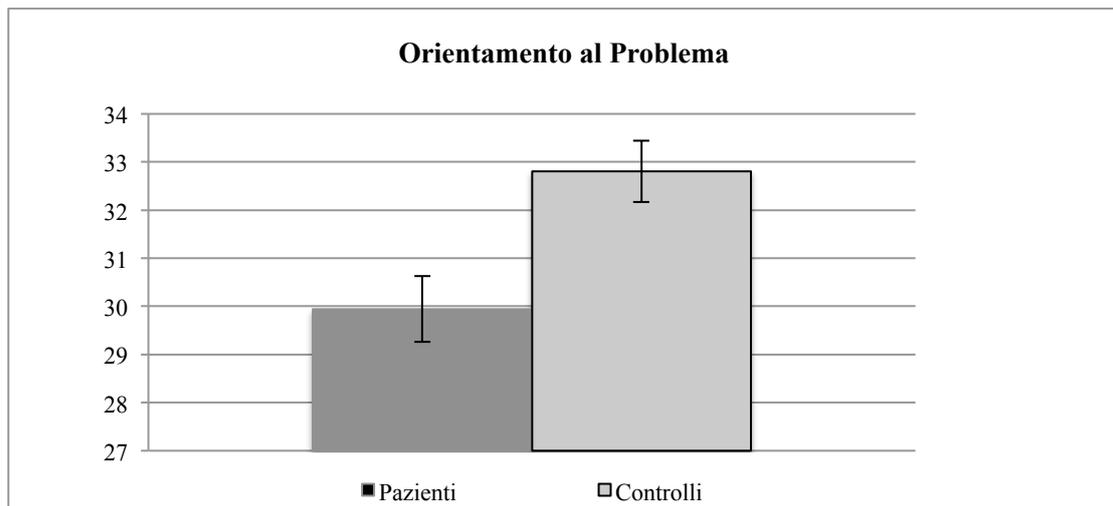


Figura 2: Cope-NVI: Coping Orientato al Problema, confronto tra i campioni ($p\text{-value}<0,05$)

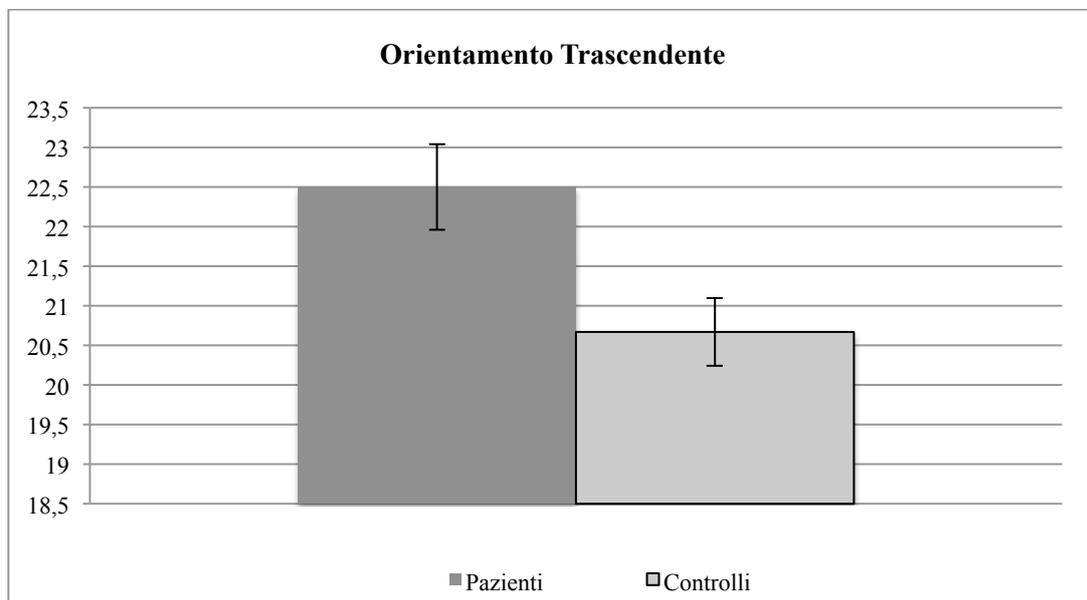


Figura 3: COPE-NVI, Orientamento Trascendente, confronto tra i due campioni ($p\text{-value}<0,01$)

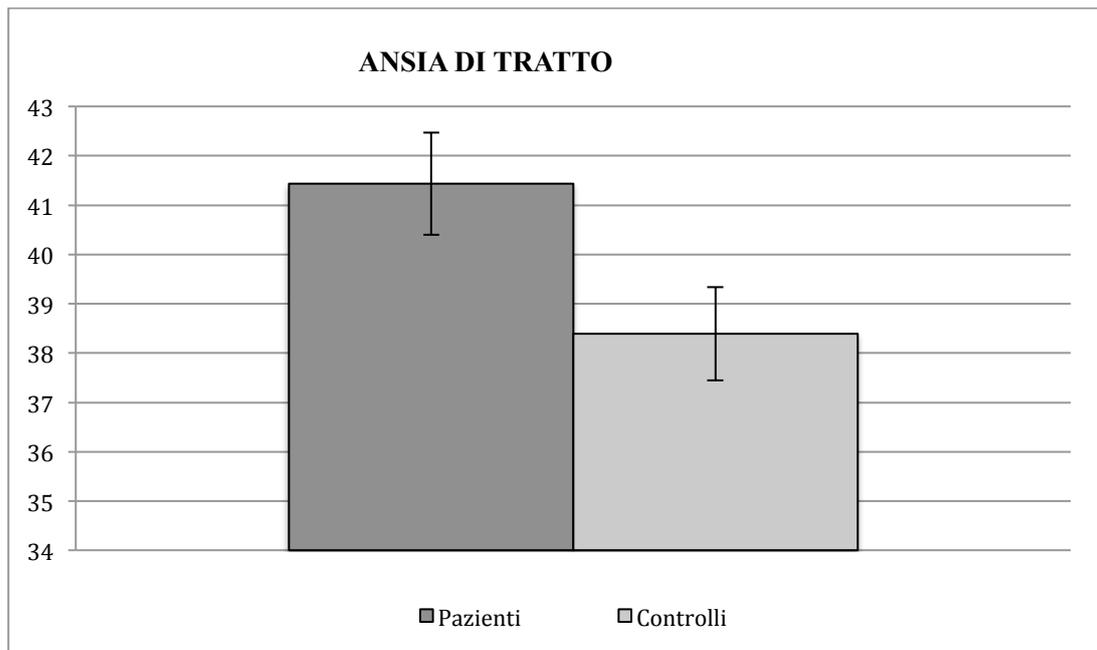


Figura 4: STAI Y2, punteggio medio dei due campioni ($p\text{-value}<0,05$).

Dalle osservazioni effettuate sulla scala SRRS emergono differenze significative tra i due campioni relativamente al punteggio medio totale ($t=-3,04$ $p\text{-value}=0,002$), e numero di eventi stressanti accaduti ($t = -3,29691$ $p\text{-value} = 0,001$), emerge che i controlli sono più vulnerabili a una patologia stress correlata (Tab.6 e Fig.5)

	n°	Media Item	DS
Pazienti	99	4,5	4,3
Controlli	102	6,7	4,9

Tabella 10: Scala SRRS, n° di item mediamente segnalati dai soggetti ($p\text{-value} = 0,001$)

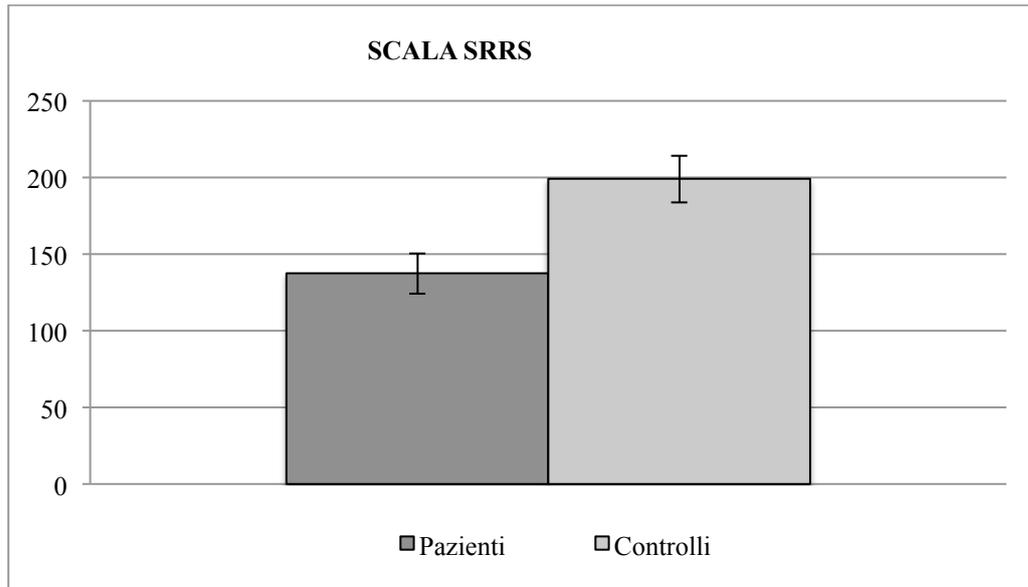


Figura 5: Scala SRRS, punteggio medio nei due campioni ($p\text{-value}<0,01$)

Dallo studio della distribuzione dei due gruppi nelle quattro classi di probabilità di sviluppare una malattia stress correlata, non si rilevano dati significativi ($p\text{-value}>0,05$), ma emerge che il 66% dei pazienti si colloca nella classe “bassa probabilità” (punteggio < 149), e solo il 10,3% rientra nella “probabilità alta” (punteggio >300).

Il 48% dei controlli si colloca nella classe “bassa probabilità”, mentre il 20,6% si inserisce nella “probabilità alta” (punteggio >300).

Di seguito si riporta nel dettaglio le percentuali di frequenza relative alla scala SRRS (Tab.11).

	t-Student	p-value	Sign.
<150	1,17	0,12	n.s.
150-200	0,75	0,23	n.s.
200-300	1,17	0,12	n.s.
>300	0,88	0,19	n.s.

Tabella 11: Scala SRRS, classi di probabilità.

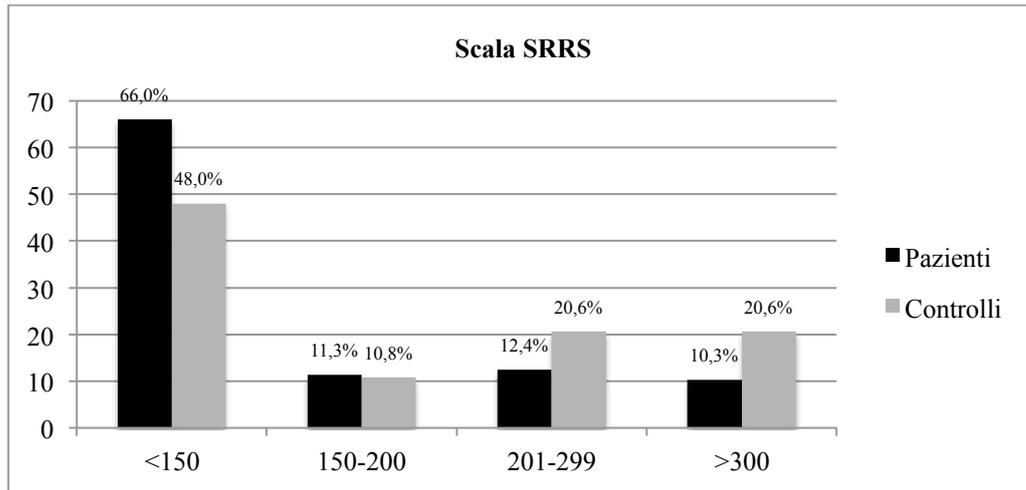


Figura 6: Scala SRRS, distribuzione delle classi di probabilità di malattia ($p\text{-value} > 0,05$).

N° item	pazienti		controlli			
	freq	%	freq	%	freq	%
1	0	0,00%	2	0,10%	3	0,14%
2	2	0,10%	4	0,19%	8	0,39%
3	6	0,29%	9	0,43%	18	0,87%
4	0	0,00%	3	0,14%	7	0,34%
5	18	0,87%	40	1,93%	63	3,03%
6	17	0,82%	20	0,96%	43	2,07%
7	5	0,24%	7	0,34%	19	0,91%
8	4	0,19%	9	0,43%	21	1,01%
9	1	0,05%	3	0,14%	13	0,63%
10	6	0,29%	4	0,19%	20	0,96%
11	26	1,25%	27	1,30%	64	3,08%
12	7	0,34%	3	0,14%	22	1,06%
13	9	0,43%	8	0,39%	30	1,44%
14	14	0,67%	12	0,58%	40	1,93%
15	5	0,24%	9	0,43%	29	1,40%
16	11	0,53%	22	1,06%	49	2,36%
17	9	0,43%	15	0,72%	41	1,97%
18	16	0,77%	28	1,35%	62	2,99%
19	19	0,91%	20	0,96%	58	2,79%
20	6	0,29%	14	0,67%	40	1,93%
21	3	0,14%	3	0,14%	27	1,30%
22	20	0,96%	20	0,96%	62	2,99%
23	15	0,72%	11	0,53%	49	2,36%
24	5	0,24%	10	0,48%	39	1,88%
25	9	0,43%	15	0,72%	49	2,36%
26	6	0,29%	4	0,19%	36	1,73%
27	9	0,43%	12	0,58%	48	2,31%
28	18	0,87%	24	1,16%	70	3,37%
29	20	0,96%	33	1,59%	82	3,95%
30	14	0,67%	18	0,87%	62	2,99%
31	18	0,87%	28	1,35%	77	3,71%
32	18	0,87%	19	0,91%	69	3,32%
33	4	0,19%	4	0,19%	41	1,97%
34	5	0,24%	18	0,87%	57	2,74%
35	3	0,14%	2	0,10%	40	1,93%
36	13	0,63%	20	0,96%	69	3,32%
37	2	0,10%	17	0,82%	56	2,70%
38	15	0,72%	24	1,16%	77	3,71%
39	3	0,14%	10	0,48%	52	2,50%
40	16	0,77%	31	1,49%	87	4,19%
41	24	1,16%	48	2,31%	113	5,44%
42	18	0,87%	35	1,69%	95	4,57%
43	11	0,53%	16	0,77%	70	3,37%

Tabella 12: Scala SRRS, percentuale di frequenza di ogni item.

In un secondo tempo sono state effettuate osservazioni interne al gruppo di controllo, una volta selezionati i soggetti AChR positivi (condizione associata a timoma), sono stati confrontati i pazienti affetti timoma (30 soggetti) con i pazienti che non hanno sviluppato patologia timica (48 soggetti). L'analisi statistica si è effettuata sulle seguenti misure: SRRS, STAI e COPE-NVI.

Si osserva che i soggetti affetti da timoma hanno subito eventi stressanti in maniera limitata ($Mt=109,1$, $Mnt= 161,9$, $p\text{-value}<0,05$), ma manifestano ansia di stato e di tratto in maniera più importante rispetto agli altri pazienti ($Mt=41,1$, $Mnt= 35$, $Y1p\text{-value}= 0,01$, $Y2p\text{-value}<0,01$), inoltre i pazienti con timoma tendono ad utilizzare meno le strategie di coping orientate al problema rispetto a coloro che non hanno sviluppato il timoma ($Mt=27,9$, $Mnt= 31,3$, $p\text{-value}<0,01$), di contro utilizzano maggiormente strategie trascendenti ($Mt=24,9$, $Mnt= 21,3$, $p\text{-value}<0,01$).

	Timoma (t)		No Timoma(nt)		t-Student	p-value
	Media	DS	Media	DS		
SRRS	109,1	98,8	161,9	153,9	1,67	0,049
Y1	41,1	12,8	35	10,7	2,28	0,01
Y2	45,5	10,8	39,2	9,2	2,77	0,003
Sostegno Sociale	27,1	7,2	26	7,8	0,61	0,27
Evitamento	25,2	5,1	23,8	6,5	0,99	0,16
Attitudine Positiva	30,3	7,8	31,3	5,52	0,65	0,25
Orientamento al Problema	27,9	7,31	31,6	5,9	2,41	0,009
Orientamento Trascendente	24,3	4,95	21,3	5,6	2,38	0,009

Tabella 13: Pazienti e timoma, significatività statistica t di Student delle misure psicologiche.

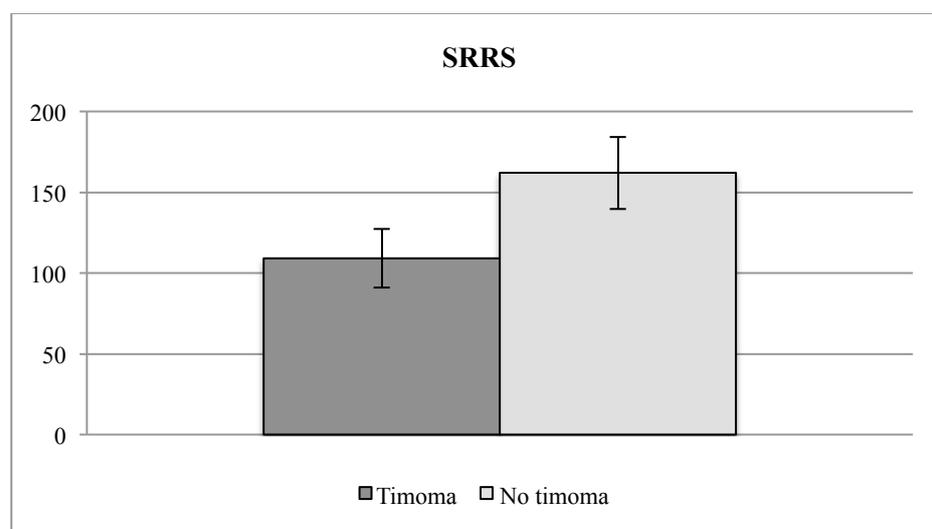


Figura 7: Scala SRRS, confronto tra punteggi ottenuti nel gruppo sperimentale ($p\text{-value}<0,05$)

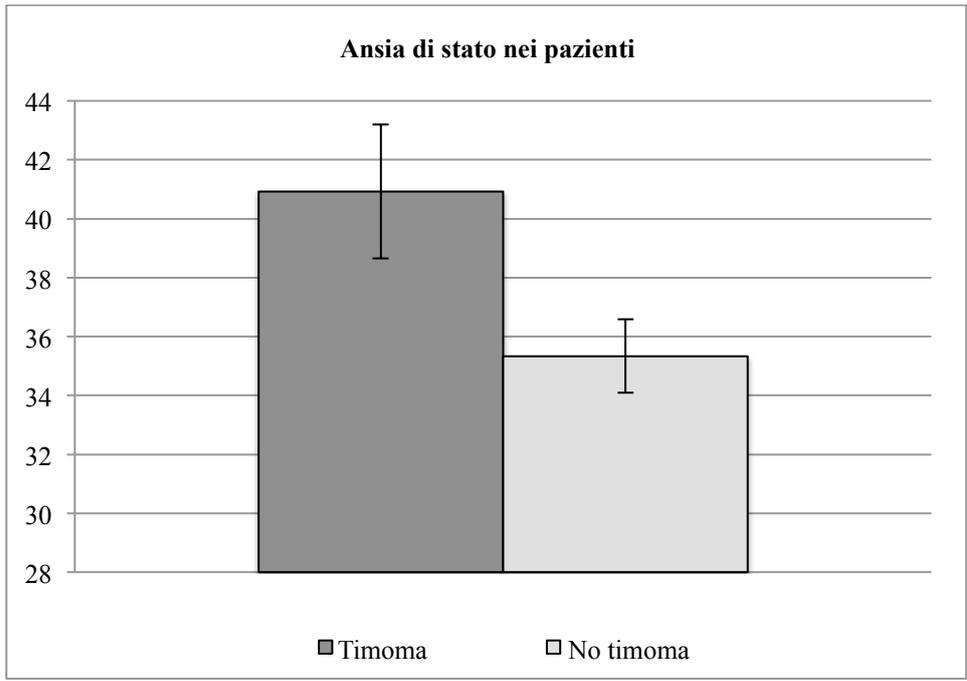


Figura 8: STAI Y1, ansia di stato nei soggetti Achr positivi (p-value=0,01).

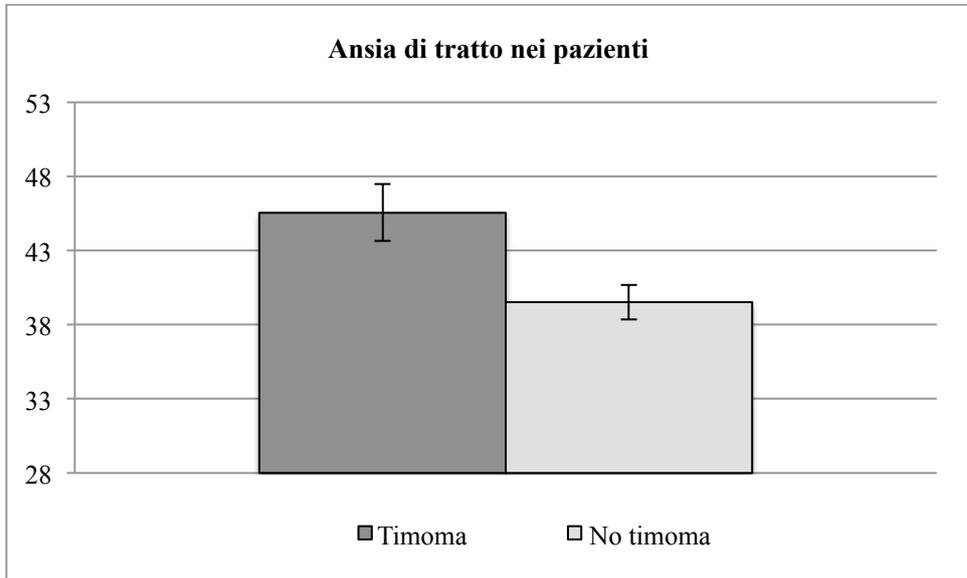


Figura 9: STAI Y2, ansia di tratto nei pazienti AChR positivi (p-value<0,01)

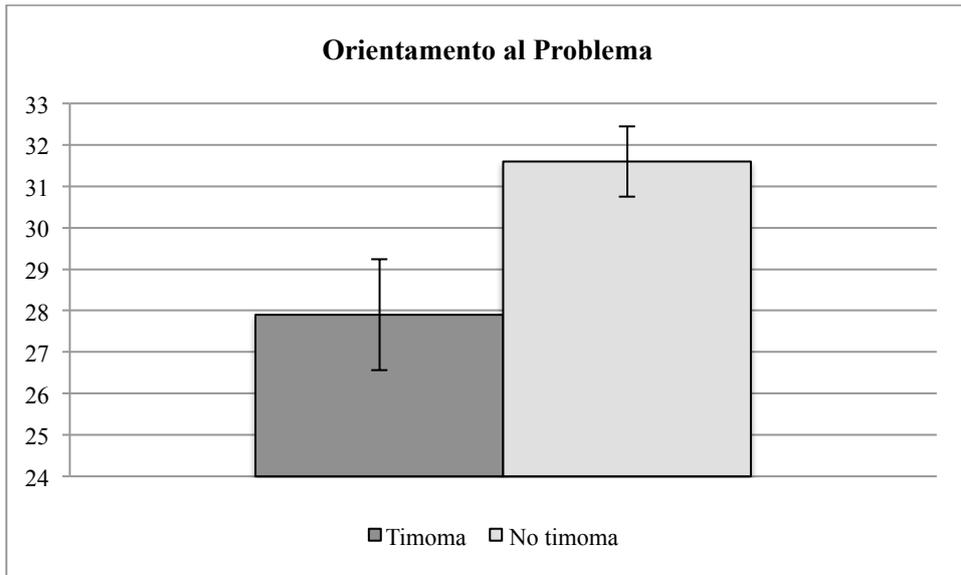


Figura 10: COPE-NVI, Orientamento al Problema nei pazienti AChR positivi ($p\text{-value}<0,01$)

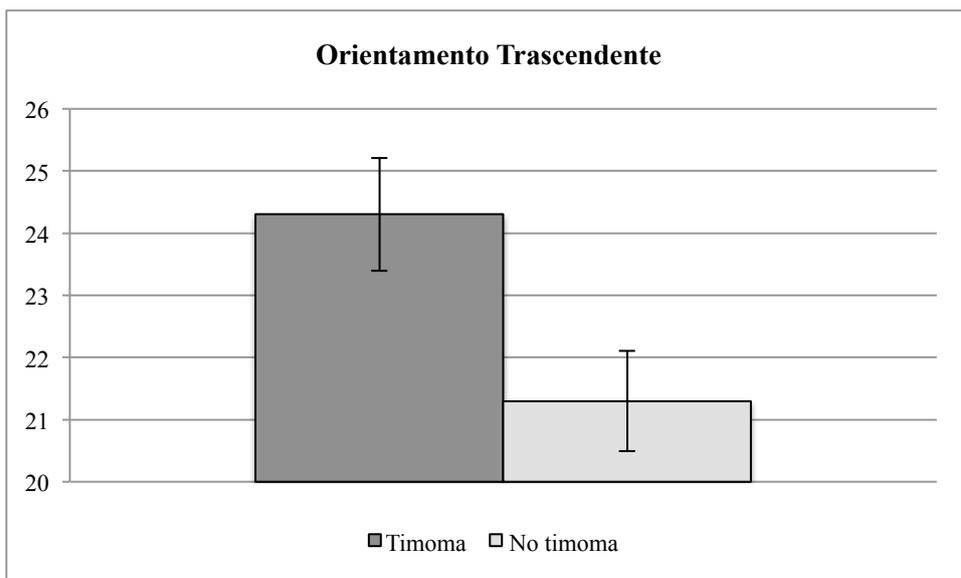


Figura 11: COPE-NVI, Orientamento Trascendente nei pazienti AChR positivi ($p\text{-value}<0,01$)

10. Discussione

In questo lavoro sono stati presi in esame alcuni tra i diversi fattori di rischio ritenuti responsabili dell'insorgenza della Miastenia Gravis, ovvero fattori ambientali e le diverse dimensioni dello stress.

Tra le possibili cause che potrebbero favorire l'insorgenza della Miastenia Gravis, si ipotizza che l'iperattivazione del sistema immunitario dipende da esposizione ad agenti tossici, predisposizione familiare verso l'autoimmunità ed eventi stressanti (Cavalcante et al., 2013; Ricciardi & Fontana, 2012). In questo studio non sono stati ottenuti risultati che convalidano tali ipotesi in maniera significativa, è importante evidenziare che relativamente all'esposizione ad agenti tossici (tra cui: sostanze volatili, radioattività, fumi, metalli, amianto) i pazienti dichiarano di essere stati sicuramente esposti nel 5,1% dei casi mentre i controlli nel 13,7%. Diversamente, si osserva che la probabilità di essere stati esposti è superiore nei pazienti (34,3%) rispetto ai controlli (26,5%).

Sono stati ricavati risultati non significativi in relazione alla predisposizione familiare verso l'autoimmunità, i pazienti riferiscono però una storia familiare di malattia autoimmune in percentuale superiore rispetto a soggetti sani.

Vi è generale accordo sulla tendenza ad associarsi delle malattie autoimmuni, non è raro infatti riscontrare più disturbi dello stesso tipo nel medesimo individuo. Nella Miastenia Gravis si riscontrano più frequentemente malattie della tiroide, nel 15% dei malati si riscontrano ad esempio Tiroidite di Hashimoto, Morbo di Basedow, ipertiroidismo. Meno frequente è l'associazione con Artrite Reumatoide (AR) e Lupus Eritematoso Sistemico (LES) (Ricciardi & Fontana, 2012). In questo studio non emergono dati significativi per confermare i dati della letteratura ma, dal confronto dei due campioni i pazienti presentano associazione con altre malattie autoimmuni in percentuale superiore rispetto ai controlli.

Sono stati riferiti numerosi casi di peggioramento della sintomatologia conseguenti alla somministrazione di vaccini (Ricciardi & Fontana, 2012); nonostante essi rappresentino un pilastro nel miglioramento della salute umana, molti di questi sono stati individuati come potenziale innesco per le malattie autoimmuni (Colafrancesco,

Perricone, Priori, Valesini, & Shoenfeld, 2014). Non sono del tutto chiare le relazioni causali tra immunizzazione e reazione immunitaria patologica (Shoenfeld & Aron-Maor, 2000). Più recentemente l'attenzione è rivolta non solo agli effetti indotti dall'antigene o tossina introdotta, ma dall'azione delle sostanze che possono coadiuvarne l'azione. E' comunque limitata l'evidenza degli effetti patogeni dei vaccini, e dai risultati di diverse ricerche emergono dati contrastanti (Van der Laan, Gould, Tanir, & Committee, 2015).

Tuttavia, in questo studio, abbiamo valutato la possibilità che le vaccinazioni siano implicate nell'insorgenza della malattia, nello specifico ci siamo concentrati su vaccinazioni contro l'Epatite B, anti-influenzali e profilassi per malattie infettive e tropicali. L'immunizzazione contro l' Epatite B è associata ad Artrite Reumatoide (Schattner, 2005); a seguito della vaccinazione anti-influenzale sono descritti sia casi di malattie neurologiche che complicanze autoimmuni, anche se in un numero esiguo di soggetti (Betterle & Zanoni, 2014); infine, tra le conseguenze di profilassi per malattie infettive e tropicali si riportano alcuni casi di manifestazioni neurologiche gravi a seguito della prima vaccinazione contro la febbre gialla (Thomas, Spragins, & Lorenzetti, 2013).

In questa ricerca non si evidenziano risultati in linea con la letteratura, ma tra i malati emerge una percentuale maggiore di soggetti vaccinati rispetto al gruppo di controllo.

Studi recenti suggeriscono che lo sviluppo di alcune patologie sia determinato da meccanismi epigenetici che influiscono sullo sviluppo embrionale (Lo & Zhou, 2014), tra i fattori responsabili della vulnerabilità del nascituro si ritiene ad esempio che l'esposizione agenti tossici, alimentazione e stress genitoriale siano coinvolti nello sviluppo di disturbi dello sviluppo neurologico (Spek, 2014). Inoltre, la dieta materna povera di folati e vitamina B12 è stata correlata ad alterazioni dello sviluppo del SNC e a diverse patologie psichiatriche, inclusi disturbi comportamentali nell'infanzia (Reynolds, 2006). Infine, un numero crescente di evidenze ottenute da studi su animali sostiene il ruolo dell'epigenetica nella predisposizione alla malattia (Jirtle & Skinner, 2007).

Alla luce di tali considerazioni, in questo studio abbiamo indagato alcune variabili legate al periodo prenatale dei soggetti, ovvero età dei genitori al concepimento, eventuali esposizione ad agenti tossici e stress genitoriali durante il periodo di gravidanza. I risultati non evidenziano differenze significative tra i due gruppi, sottolineiamo però che molti volontari hanno chiaramente specificato di non essere in grado di riferire con assoluta certezza alcune informazioni richieste.

Dati interessanti sono stati ottenuti analizzando le dimensioni dello stress, ovvero eventi stressanti accaduti prima dell'insorgenza della malattia, stili di coping utilizzati e livelli di ansia.

Con l'impiego della Social Readjustment Rating Scale emerge che i soggetti più a rischio di sviluppare una malattia da adattamento appartenengono al gruppo di controllo, questi risultati non collidono con le ipotesi che individuano lo stress come fattore scatenante della Miastenia Gravis avanzate recentemente in letteratura (Avidan, Le Panse, Berrih-Aknin, & Miller, 2014; Cavalcante et al., 2013; Ricciardi & Fontana, 2012).

L'utilizzo del COPE-NVI è volto a determinare le strategie di fronteggiamento di eventi traumatici o situazioni stressanti, si indagano cinque diverse dimensioni che riflettono la natura disposizionale dell'individuo, in relazione con variabili di personalità. Si tratta di processi che non dipendono dalla natura della situazione in esame, ma possono associarsi a disagio emotivo o benessere, dipendenti da caratteristiche stabili di personalità (Mc Crae & Costa 1986; (Carver & Scheier, 1994).

Le *Strategie di Evitamento* sono maggiormente correlate con il disagio emotivo, *Attitudine Positiva* ed *Orientamento al Problema* si associano a minor disagio e maggior benessere. *Sostegno Sociale* ed *Orientamento Trascendente* non correlano con il benessere (Sica et al., 2008), quest'ultimo indica la propensione a rifugiarsi nella religione e assenza di umorismo, ed è associato a scarsa capacità di gestione dell'ansia e delle preoccupazioni (Chiri & Sica, 2007).

Il coping focalizzato sul problema è ritenuto uno stile d'approccio di tipo adattivo, alcune ricerche in letteratura mostrano come l'utilizzo di strategie di coping

appropriate nella gestione dei problemi possano proteggere dagli effetti dannosi dello stress a livello psicofisiologico (Mancini et al., 2013).

Nel presente studio si osserva una maggiore tendenza dei pazienti, rispetto ai controlli, nell'utilizzo di strategie di *coping trascendente*. Al contrario i controlli favoriscono le strategie *Orientate al Problema*. Le altre possibili strategie rilevate dal COPE-NVI sono utilizzate in misura pressochè simile dai due gruppi di soggetti.

Non rilevando differenze significative in merito all'ansia di stato si può dedurre che le condizioni emotive relative alla somministrazione sono le medesime per entrambi i campioni.

Nei pazienti si rileva un livello di ansia di tratto (livello medio) significativamente maggiore rispetto ai controlli (livello basso), questo dato conferma ulteriormente la propensione dei pazienti all'utilizzo di coping di tipo disadattivo.

L'ansia di tratto è una caratteristica relativamente stabile della personalità, i soggetti che presentano un'elevata ansia di tratto hanno un'alta reattività (arousal) ad un alto numero di stimoli. Non necessariamente l'ansia è indice di disturbo o di disagio psichico, ma può manifestarsi in maniera sproporzionata agli stimoli assumendo connotazioni disadattive e compromettere il normale funzionamento dell'individuo.

Rispetto ai pazienti non affetti da timoma, coloro che hanno sviluppato patologia timica hanno ottenuto valori significativamente più alti in entrambe le scale di valutazione dell'ansia.

Da una parte questi risultati confermano i dati presenti in letteratura, si rileva infatti che la dimensione dell'ansia è strettamente correlata alla progressione del cancro (Dhabhar, 2014), dall'altra parte potrebbero suggerire una momentanea alterazione emotiva strettamente legata al momento del controllo medico e agli esiti dello stesso. E' comunque da tener presente che anche moderati livelli di ansia di stato potrebbero aver impedito al soggetto di esprimersi in una buona performance rendendo fasulli i dati riscontrati.

E' interessante notare che pazienti affetti da timoma si servono di strategie di coping trascendenti, mentre coloro che non lo hanno sviluppato propendono verso la strategia orientata al problema.

Si deduce quindi che, indipendentemente dagli eventi di vita stressanti, i soggetti che utilizzano coping disadattivo e mostrano moderati livelli di ansia di tratto sono più predisposti allo sviluppo della malattia; tra i malati invece, sembra che coloro che tendono ad utilizzare più concretamente le strategie di coping orientate al problema, siano meno esposti all'insorgenza del timoma.

Secondo il modello cognitivo, la scorretta elaborazione delle informazioni promuove la comparsa di ansia e depressione (Beck, 1967; Gotlib & Hammen, 1992): l'erronea interpretazione e percezione di eventi inoffensivi mantiene l'individuo in situazione di allarme, che di per sé non costituisce un problema, tuttavia la costante interpretazione di situazioni innocue come pericolose manifesterà verosimilmente un aumento del livello di ansia e una condotta evitante (Pretzer & Beck, 1996).

Tra i limiti di questo lavoro dobbiamo riconoscere la ridotta numerosità del campione sperimentale, si stima che il numero di persone affette da Miastenia Gravis in Italia si aggiri intorno a diecimila, di cui seimila sono in cura presso l'ambulatorio pisano che ha supportato questa esperienza.

Altri limiti sono relativi alla scala SRRS utilizzata: le istruzioni fornite ai pazienti richiedono di riportare gli eventi accaduti nei due anni precedenti l'insorgenza della malattia, da un lato vi è un maggiore impegno mnestico nei pazienti rispetto ai controlli, e dall'altro si riduce la probabilità di collocare correttamente lo specifico evento nel periodo richiesto; tra i pazienti reclutati infatti ve ne sono alcuni malati da più di dieci anni.

Inoltre, tutti i pazienti hanno eseguito il questionario nello stesso ambiente, mentre questo aspetto non è stato mantenuto per il gruppo di controllo, provocando potenziali fonti di errori.

11. Conclusioni

Alla luce di quanto emerso non sono confermate le ipotesi formulate relativamente all'implicazione dell'ambiente sull'insorgenza della malattia, futuri studi potrebbero estendere la ricerca su un campione più ampio. Inoltre sarebbe interessante replicare lo studio su pazienti provenienti da altre realtà e con disturbi di altra natura, allo stato attuale infatti non si può concludere che le variabili psicologiche disadattive osservate nei pazienti siano correlate specificamente all'insorgenza della Miastenia Gravis.

Con molta cautela si può solo affermare che strategie di coping efficaci sembrano ridurre la probabilità di sviluppare timoma in pazienti AChR positivi, a tal proposito si potrebbe valutare la possibilità di un intervento psicoterapeutico volto ad incoraggiare i pazienti verso l'utilizzo di strategie di coping adattive e tecniche efficaci per la gestione dell'ansia, allo scopo di prevenire lo sviluppo del tumore al timo.

Ha mai sofferto di patologie fisiche gravi? Se sì, specificare:

Malattie del sistema circolatorio _____
Deficit totale della visione _____
Deficit totale dell'udito _____
Paraplegia _____
Emiplegia _____
Malattie del sangue o del Sistema Immunitario _____
Malattie del sistema osteomuscolare _____
Malattie del sistema respiratorio _____
Malattie dell'apparato digerente _____
Malattie dell'apparato genitourinario _____
Malattie della cute o del tessuto sottocutaneo _____
Malattie endocrine o metaboliche _____
Malattie epatiche _____
Malattie infettive o parassitarie _____
Malattie renali _____
Tumori _____
Altro (specificare) _____

Ha mai sofferto di patologie psichiatriche e/o neurologiche? Se sì, specificare:

Disturbo depressivo maggiore _____
Disturbo bipolare _____
Disturbo di panico _____
Disturbo d'ansia generalizzato _____
Disturbo post-traumatico da stress _____
Fobie _____
Disturbo ossessivo-compulsivo _____
Dipendenza da alcol _____
Dipendenza da sostanze stupefacenti _____
Anoressia nervosa _____
Bulimia nervosa _____
Schizofrenia _____
Disturbi dissociativi _____
Disturbo borderline di personalità _____
Disturbo antisociale di personalità _____
Disturbo istrionico di personalità _____
Disturbo narcisistico di personalità _____
Altro (specificare) _____

Indicare eventuali esposizioni ambientali e/o lavorative a rischio a cui è stato esposto:

- | | |
|--|--|
| <input type="checkbox"/> Inquinamento | <input type="checkbox"/> Amianto |
| <input type="checkbox"/> Fumi | <input type="checkbox"/> Radioattività |
| <input type="checkbox"/> Metalli tossici | <input type="checkbox"/> Solventi |
| <input type="checkbox"/> Gas tossici | |
- Altro (Insetticidi, diluenti, vapori di benzina, catrame, smalti, ecc): _____

COPERTURA VACCINALE e PROFILASSI

- Prima dell'insorgenza della miastenia:** -ha eseguito vaccinazioni anti-epatite B? si no
Se si, quando? _____
- ha eseguito vaccinazioni antiinfluenzale? si no
Se si, quando? _____
- Prima dell'insorgenza della miastenia:** -ha eseguito profilassi per malattie tropicali si no
Se si, quando? _____
- ha eseguito profilassi per malattie infettive si no
Se si, quando? _____

ANAMNESI FAMILIARE

Una o più di una delle seguenti patologie/condizioni è stata riscontrata nella vostra famiglia?

- Lupus Eritematoso (LES) si no Grado di parentela: _____
- Artrite Reumatoide si no Grado di parentela: _____
- Tiroidite di Hashimoto si no Grado di parentela: _____
- Sclerodermia si no Grado di parentela: _____
- Altro _____ si no Grado di parentela: _____

Informazioni relative ai suoi genitori:

-Quale professione svolgevano i suoi genitori nel periodo del concepimento/gravidanza?

Padre: concepimento _____

Madre: concepimento _____ gravidanza _____

-Dove abitavano i suoi genitori all'epoca del concepimento/gravidanza?

concepimento _____ gravidanza _____

-E' a conoscenza di eventuali esposizioni ambientali / stress a cui sono stati sottoposti i suoi genitori nel periodo del concepimento e della gravidanza?

Esposizioni ambientali Padre: concepimento: _____

Madre: concepimento _____ gravidanza _____

Stress psicologico Padre: concepimento: _____

Madre: concepimento _____ gravidanza _____

-Quanti anni avevano i suoi genitori al momento del concepimento?

Padre: ____anni

Madre: ____anni

Bibliografia

- Abicht, A., Muller, J., & Lochmuller, H. (2003). Congenital Myasthenic Syndromes A. M. In: Pagon RA, Ardinger HH, Wallace SE, Amemiya A, Bean LJH, Bird TD, Dolan CR, Fong CT, Smith RJH, Stephens K (Ed.) GeneReviews® [Internet].
- Angelini, C., & Battistin, L. (Eds.). (2014). *Neurologia clinica*. Società Editrice Esculapio.
- Armaiz-Pena, G. N., Cole, S. W., Lutgendorf, S. K., & Sood, A. K. (2013). Neuroendocrine influences on cancer progression. *Brain Behav Immun*, 30 Suppl, S19-25. doi:10.1016/j.bbi.2012.06.005
- Atala, K. D., & Carter, B. D. (1992). Pediatric limb amputation: aspects of coping and psychotherapeutic intervention. *Child Psychiatry Hum Dev*, 23(2), 117-130.
- Avidan, N., Le Panse, R., Berrih-Aknin, S., & Miller, A. (2014). Genetic basis of myasthenia gravis - a comprehensive review. *J Autoimmun*, 52, 146-153. doi: 10.1016/j.jaut.2013.12.001
- Barik, A., Lu, Y., Sathyamurthy, A., Bowman, A., Shen, C., Li, L., . . . Mei, L. (2014). LRP4 is critical for neuromuscular junction maintenance. *J Neurosci*, 34(42), 13892-13905. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1733-14.2014
- Beck, A. T. (1967). *Depression: clinical, experimental, and theoretical aspects*. New York,: Hoeber Medical Division.
- Berrih-Aknin, S., Frenkian-Cuvelier, M., & Eymard, B. (2014). Diagnostic and clinical classification of autoimmune myasthenia gravis. *J Autoimmun*, 48-49, 143-148. doi: 10.1016/j.jaut.2014.01.003
- Bershad, E. M., Feen, E. S., & Suarez, J. I. (2008). Myasthenia gravis crisis. *South Med J*, 101(1), 63-69. doi: 10.1097/SMJ.0b013e31815d4398
- Betterle, C., & Zanoni, G. (2014). Malattie autoimmuni e vaccinazioni. *L'Endocrinologo*, 15(6), 260-279.
- Bogdanos, D. P., Smyk, D. S., Rigopoulou, E. I., Mytilinaiou, M. G., Heneghan, M. A., Selmi, C., & Gershwin, M. E. (2012). Twin studies in autoimmune disease:

- genetics, gender and environment. *J Autoimmun*, 38(2-3), 156-169. doi:10.1016/j.jaut.2011.11.003
- Carver, C. S., & Scheier, M. F. (1994). Situational coping and coping dispositions in a stressful transaction. *J Pers Soc Psychol*, 66(1), 184-195.
- Casetta, I., Groppo, E., De Gennaro, R., Cesnik, E., Piccolo, L., Volpato, S., & Granieri, E. (2010). Myasthenia gravis: a changing pattern of incidence. *J Neurol*, 257(12), 2015-2019. doi: 10.1007/s00415-010-5651-z
- Cavalcante, P., Cufi, P., Mantegazza, R., Berrih-Aknin, S., Bernasconi, P., & Le Panse, R. (2013). Etiology of myasthenia gravis: innate immunity signature in pathological thymus. *Autoimmun Rev*, 12(9), 863-874. doi: 10.1016/j.autrev.2013.03.010
- Chiri, L. R., & Sica, C. (2007). Aspetti psicologici, fisiologici e psicopatologici del costrutto di "worry". *Giornale italiano di psicologia*, 34(3), 531-554.
- Colafrancesco, S., Perricone, C., Priori, R., Valesini, G., & Shoenfeld, Y. (2014). Sjögren's syndrome: another facet of the autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants (ASIA). *J Autoimmun*, 51, 10-16. doi:10.1016/j.jaut.2014.03.003
- 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
- Cruz, P. M., Palace, J., & Beeson, D. (2014). Congenital myasthenic syndromes and the neuromuscular junction. *Curr Opin Neurol*, 27(5), 566-575. doi:10.1097/WCO.0000000000000134
- Dhabhar, F. S. (2014). Effects of stress on immune function: the good, the bad, and the beautiful. *Immunol Res*, 58(2-3), 193-210. doi:10.1007/s12026-014-8517-0
- Di Nuovo, S., Rispoli, L., & Genta, E. (2000). *Misurare lo stress : il test M.S.P. e altri strumenti per una valutazione integrata*. F. Angeli. Milano.
- Engel, A. G. (1999). Congenital myasthenic syndromes. *J Child Neurol*, 14(1), 38-41.
- Engel, A. G., Shen, X. M., Selcen, D., & Sine, S. M. (2015). Congenital myasthenic syndromes: pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Lancet Neurol*, 14(5), 461. doi:10.1016/S1474-4422(15)00010-1

- Evoli, A., Liguori, R., Romani, A., Mantegazza, R., Di Muzio, A., Giometto, B., . . .
 Syndromes, I. W. G. o. M. (2014). Italian recommendations for Lambert-Eaton
 myasthenic syndrome (LEMS) management. *Neurol Sci*, 35(4), 515-520.
 doi:10.1007/s10072-014-1637-4
- Eymard, B., Stojkovic, T., Sternberg, D., Richard, P., Nicole, S., Fournier, E., . . .
 Congénitaux, M. d. r. n. S. M. (2013). [Congenital myasthenic syndromes:
 difficulties in the diagnosis, course and prognosis, and therapy--The French
 National Congenital Myasthenic Syndrome Network experience]. *Rev Neurol*
 (Paris), 169 Suppl 1, S45-55. doi: 10.1016/S0035-3787(13)70060-2
- Falco, G., Pirro, P. S., Castellano, E., Anfossi, M., Borretta, G., & Gianotti, L. (2015).
 The Relationship between Stress and Diabetes Mellitus. *Journal of Neurology*
 and Psychology, 3(1), 1-7.
- Fischer G.N. (2006) Trattato di psicologia della salute. Borla, Roma.
- Folkman, S., & Moskowitz, J. T. (2004). Coping: pitfalls and promise. *Annu Rev*
Psychol, 55, 745-774. doi:10.1146/annurev.psych.55.090902.141456
- Galardi, A. (2004). Stress e lavoro nella società dell'informazione: identificazione,
 prevenzione, strategie di coping (E. U. Cattolica Ed.). Milano.
- Galimberti, U. (Ed.) (1999). Torino: UTET.
- Giusti, E., & Di Fazio, T. (2008). Psicoterapia integrata dello stress. Il burn-out
 professionale (Vol. 65). Sovera Edizioni.
- Gotlib, I. H., & Hammen, C. L. (1992). Psychological aspects of depression: Toward
 a cognitive-interpersonal integration. John Wiley & Sons.
- Grigor'eva, V. N., & Ruin, V. A. (2007). [The influence of psychic stress on the
 clinical manifestations and course of myasthenia gravis]. *Zh Nevrol Psikhiatr*
Im S S Korsakova, 107(6), 17-25.
- Grob, D., Brunner, N., Namba, T., & Pagala, M. (2008). Lifetime course of
 myasthenia gravis. *Muscle Nerve*, 37(2), 141-149. doi: 10.1002/mus.20950
- Hoch, W., McConville, J., Helms, S., Newsom-Davis, J., Melms, A., & Vincent, A.
 (2001). Auto-antibodies to the receptor tyrosine kinase MuSK in patients with

- myasthenia gravis without acetylcholine receptor antibodies. *Nat Med*, 7(3), 365-368. doi: 10.1038/85520
- Jirtle, R. L., & Skinner, M. K. (2007). Environmental epigenomics and disease susceptibility. *Nat Rev Genet*, 8(4), 253-262. doi:10.1038/nrg2045
- Koenigsberger, M. R., & Pascual, J. M. (2002). [Neonatal myasthenic syndromes]. *Rev Neurol*, 34(1), 47-51.
- Lang, B., & Vincent, A. (2009). Autoimmune disorders of the neuromuscular junction. *Curr Opin Pharmacol*, 9(3), 336-340. doi: 10.1016/j.coph.2009.04.005
- Lazarus R. S. e Folkman S., Transactional theory and research on emotions and coping, "European Journal of Personality", vol.1, pp. 141-169, 1987.
- Lazarus R. S., Coping theory and research: Past, present, and future, "Psychosomatik Medicine", 55, pp. 234-247, 1993.
- Lazarus R. S., Stress and emotion, Springer, New York, 1999
- Lazarus, R. S., & Folkman, S. (1984). Stress, appraisal, and coping. New York: Springer Pub. Co.
- Leite, M. I., Jacob, S., Viegas, S., Cossins, J., Clover, L., Morgan, B. P., . . . Vincent, A. (2008). IgG1 antibodies to acetylcholine receptors in 'seronegative' myasthenia gravis. *Brain*, 131(Pt 7), 1940-1952. doi: 10.1093/brain/awn092
- Lisak, R. P., & Barcellos, L. (2015). New insights into the genetics of autoimmune myasthenia gravis: an evolving story. *JAMA Neurol*, 72(4), 386-387. doi: 10.1001/jamaneurol.2014.4493
- Lo, C. L., & Zhou, F. C. (2014). Environmental alterations of epigenetics prior to the birth. *Int Rev Neurobiol*, 115, 1-49. doi:10.1016/B978-0-12-801311-3.00001-9
- MacKenzie, K. R., Martin, M. J., & Howard, F. M. (1969). Myasthenia gravis: psychiatric concomitants. *Can Med Assoc J*, 100(21), 988-991.
- Mancini, F., Santoruvo, A., Biondani, I., Battilana, E., Carolo, M., Carozzo, E., Cazzolli, G., Redolfi, A., Siviero F., & Stupiggia, C. (2013). La percezione di autoefficacia negli psicoterapeuti in formazione: un'indagine esplorativa. *Cognitivismo Clinico*, 10(2).

- Mason, J. W. (1971). A re-evaluation of the concept of "non-specificity" in stress theory. *J Psychiatr Res*, 8(3), 323-333.
- McConville, J., Farrugia, M. E., Beeson, D., Kishore, U., Metcalfe, R., Newsom-Davis, J., & Vincent, A. (2004). Detection and characterization of MuSK antibodies in seronegative myasthenia gravis. *Ann Neurol*, 55(4), 580-584. doi:10.1002/ana.20061
- McCrae, R. R., & Costa, P. T. (1986). Personality, coping, and coping effectiveness in an adult sample. *Journal of personality*, 54(2), 385-404.
- McGrogan, A., Sneddon, S., & de Vries, C. S. (2010). The incidence of myasthenia gravis: a systematic literature review. *Neuroepidemiology*, 34(3), 171-183. doi: 10.1159/000279334
- Meriggioli, M. N., & Sanders, D. B. (2009). Autoimmune myasthenia gravis: emerging clinical and biological heterogeneity. *Lancet Neurol*, 8(5), 475-490. doi: 10.1016/S1474-4422(09)70063-8
- Newsom-Davis, J. (2007). The emerging diversity of neuromuscular junction disorders. *Acta Myol*, 26(1), 5-10.
- Pallaver, F., Riviera, A. P., Piffer, S., Ricciardi, R., Roni, R., Orrico, D., & Bonifati, D. M. (2011). Change in myasthenia gravis epidemiology in Trento, Italy, after twenty years. *Neuroepidemiology*, 36(4), 282-287. doi: 10.1159/000328863
- Pavone, P., Polizzi, A., Longo, M. R., Romano, K., Vecchio, M., Praticò, A. D., & Falsaperla, R. (2013). Congenital myasthenic syndromes: Clinical and molecular report on 7 Sicilian patients. *J Pediatr Neurosci*, 8(1), 19-21. doi:10.4103/1817-1745.111416
- Pedrabissi, L., Santiniello, M., (1989). *Manuale dell'adattamento italiano dello STAI forma Y*. Firenze: Organizzazioni Speciali.
- Pevzner, A., Schoser, B., Peters, K., Cosma, N. C., Karakatsani, A., Schalke, B., . . . Kröger, S. (2012). Anti-LRP4 autoantibodies in AChR- and MuSK-antibody-negative myasthenia gravis. *J Neurol*, 259(3), 427-435. doi: 10.1007/s00415-011-6194-7
- Phillips, L. H. (2004). The epidemiology of myasthenia gravis. *Semin Neurol*, 24(1), 17-20. doi: 10.1055/s-2004-829593

- Pourmand, R. (2009). Lambert-eaton myasthenic syndrome. *Front Neurol Neurosci*, 26, 120-125. doi:10.1159/000212373
- Powell, N. D., Tarr, A. J., & Sheridan, J. F. (2013). Psychosocial stress and inflammation in cancer. *Brain Behav Immun*, 30 Suppl, S41-47. doi:10.1016/j.bbi.2012.06.015
- Pretzer J.L. e Beck A.T. (1996), *Cognitive theory of personality disorders*, in Lenzenweger, M. F., & Clarkin, J. F. (Eds.). (2005). *Major theories of personality disorder*. Guilford Press.
- Ramanujam, R., Pirskanen, R., Ramanujam, S., & Hammarström, L. (2011). Utilizing twins concordance rates to infer the predisposition to myasthenia gravis. *Twin Res Hum Genet*, 14(2), 129-136. doi:10.1375/twin.14.2.129
- Reynolds, E. (2006). Vitamin B12, folic acid, and the nervous system. *Lancet Neurol*, 5(11), 949-960. doi:10.1016/S1474-4422(06)70598-1
- Ricciardi, R., & Fontana, G. P. (2012). *Vivere la miastenia. Ovvero come innamorarsi di una malattia*. (F. Angeli.Self-help Ed.).
- Richman, D. P., & Agius, M. A. (2003). Treatment principles in the management of autoimmune myasthenia gravis. *Ann N Y Acad Sci*, 998, 457-472.
- Roeckelein, J. E. (1998). *Dictionary of theories, laws, and concepts in psychology*. Westport, Conn.: Greenwood Press.
- Schattner, A. (2005). Consequence or coincidence? The occurrence, pathogenesis and significance of autoimmune manifestations after viral vaccines. *Vaccine*, 23(30), 3876-3886. doi:10.1016/j.vaccine.2005.03.005
- Shelly, S., Agmon-Levin, N., Altman, A., & Shoenfeld, Y. (2011). Thymoma and autoimmunity. *Cell Mol Immunol*, 8(3), 199-202. doi: 10.1038/cmi.2010.74
- Shoenfeld, Y., & Aron-Maor, A. (2000). Vaccination and autoimmunity-'vaccinosis': a dangerous liaison? *J Autoimmun*, 14(1), 1-10. doi:10.1006/jaut.1999.0346
- Sica, C., Magni, C., Ghisi, M., Altoè, G., Sighinolfi, C., Chiri, L., & Franceschini, S. (2008). Coping Orientation to Problems Experienced-Nuova Versione Italiana (COPE-NVI): uno strumento per la misura degli stili di coping. *Psicoterapia cognitiva e comportamentale*, 14.

- Skeie, G. O., Apostolski, S., Evoli, A., Gilhus, N. E., Illa, I., Harms, L., . . . Societies, E. F. o. N. (2010). Guidelines for treatment of autoimmune neuromuscular transmission disorders. *Eur J Neurol*, 17(7), 893-902. doi: 10.1111/j.1468-1331.2010.03019.x
- Soulimani, R. (2006). Stress e malattia. In G. N. Fischer (Cur.), *Trattato di psicologia della salute*. Borla, Roma.
- Spek, A. A. (2014). [The influence of genes and environment on the development of autism spectrum disorders]. *Tijdschr Psychiatr*, 56(10), 660-667.
- Stanton, A. L., & Snider, P. R. (1993). Coping with a breast cancer diagnosis: a prospective study. *Health Psychol*, 12(1), 16-23.
- Thanvi, B. R., & Lo, T. C. (2004). Update on myasthenia gravis. *Postgrad Med J*, 80(950), 690-700. doi:10.1136/pgmj.2004.018903
- Thomas, R. E., Spragins, W., & Lorenzetti, D. L. (2013). How many published cases of serious adverse events after yellow fever vaccination meet Brighton Collaboration diagnostic criteria? *Vaccine*, 31(52), 6201-6209.
- Van der Laan, J. W., Gould, S., Tanir, J. Y., & Committee, I. H. V. a. A. S. P. (2015). Safety of vaccine adjuvants: focus on autoimmunity. *Vaccine*, 33(13), 1507-1514. doi:10.1016/j.vaccine.2015.01.073
- Vincent, A., Bowen, J., Newsom-Davis, J., & McConville, J. (2003). Seronegative generalised myasthenia gravis: clinical features, antibodies, and their targets. *Lancet Neurol*, 2(2), 99-106.
- Vincent, A., Lang, B., & Kleopa, K. A. (2006). Autoimmune channelopathies and related neurological disorders. *Neuron*, 52(1), 123-138. doi: 10.1016/j.neuron.2006.09.024
- Weiss, J. M., Cufi, P., Le Panse, R., & Berrih-Aknin, S. (2013). The thymus in autoimmune Myasthenia Gravis: Paradigm for a tertiary lymphoid organ. *Rev Neurol (Paris)*, 169(8-9), 640-649. doi: 10.1016/j.neurol.2013.02.005
- Wirtz, P. W., Sotodeh, M., Nijhuis, M., Van Doorn, P. A., Van Engelen, B. G., Hintzen, R. Q., . . . Verschuuren, J. J. (2002). Difference in distribution of muscle weakness between myasthenia gravis and the Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 73(6), 766-768.

Zagoriti, Z., Kambouris, M. E., Patrinos, G. P., Tzartos, S. J., & Poulas, K. (2013). Recent advances in genetic predisposition of myasthenia gravis. *Biomed Res Int*, 2013, 404053. doi: 10.1155/2013/404053