

SCIENZA & MEDICINA



LA PIANIFICAZIONE DELLE CURE NELLE CURE PALLIATIVE PEDIATRICHE E NELLE MALATTIE NEUROMUSCOLARI

—
Sergio Amari
Paola Ercolano
Susanna Fantini

Centro di Riferimento
Regionale Terapia
del Dolore e Cure
Palliative Pediatriche
Fondazione Hospice
MT. Chiantore Seràgnoli,
Bologna

L'organizzazione mondiale della sanità definisce le Cure Palliative Pediatriche (CPP) come la cura totale e attiva del corpo, della mente e dello spirito del bambino, comprendono anche il sostegno alla famiglia. Iniziano quando la malattia viene diagnosticata e continuano indipendentemente dal fatto che un bambino riceva o meno un trattamento diretto alla malattia. Gli operatori sanitari devono valutare e alleviare il disagio fisico, psicologico e sociale del bambino. Le cure palliative efficaci richiedono un ampio approccio multidisciplinare che includa la famiglia e faccia uso delle risorse comunitarie disponibili. Possono essere fornite in strutture di assistenza terziaria, in centri sanitari comunitari e nelle case dei bambini.

Le CPP non sono sinonimo di fine vita o cure terminali, devono essere precoci o simultanee alle terapie curative, individuando precocemente i soggetti eleggibili alle CPP, cioè i soggetti affetti da patologie che minacciano la vita (life-threatening) o ne limitano la durata (life-limiting). La figura descrive il concetto, dinamico, di CPP simultanee e contemporanee alle terapie curative.

Secondo l'IMPACCT: Standard per le Cure Palliative Pediatriche in Europa (2022):

- Si definisce malattia "life-limiting" la patologia che determina morte precoce certa (es. distrofia muscolare di Duchenne).
- Si definisce "life-threatening" la malattia grave con possibilità di guarigione, ma che, quando la terapia curativa fallisce, può determinare

morte precoce (es. neoplasia, esiti di grave trauma).

- Si definisce "malattia terminale" la patologia in cui la morte è ormai inevitabile: è usato frequentemente per descrivere situazioni "life-limiting" o "life-threatening" quando la morte diventa prossima.

Il progresso medico e tecnologico ha di fatto ridotto la mortalità neonatale e pediatrica, con la conseguenza di aumentare la sopravvivenza di pazienti pediatrici portatori di malattia *life-limiting* e *life-threatening*. Si è pertanto creata, all'interno della specialità pediatrica, una emergente tipologia di pazienti con necessità di cure peculiari (spesso integrate, multispecialistiche ed interistituzionali) che vivono anche per lunghi periodi di tempo, attraversando fasi diverse della vita e dello sviluppo dall'infanzia all'adolescenza e, in alcuni casi, all'età adulta.

Da un punto di vista numerico si stima che nel mondo vi siano più di 20 milioni di bambini eleggibili alle CPP. In Italia un'indagine del 2021 mostra che almeno 30.000 bambini sono eleggibili alle CPP (di cui 18 minori su 10.000 abitanti di qualunque età sono eleggibili a CPP specialistiche), di questi, si stima che una quota non superiore al 15% abbia accesso alle CPP, e questo nonostante la Legge 38/2010 sancisca le CPP come diritto del bambino ed i successivi provvedimenti attuativi (condivisi ed approvati in Conferenza Stato Regioni) ne definiscano modalità e modelli di cura di riferimento.

È in questo contesto che si inserisce il concetto di Pianificazione Condivisa delle Cure (PCC), che può essere definita come un processo continuo di comunicazione tra il paziente, i

dell'autodeterminazione della persona malata e della sua famiglia, l'equa distribuzione delle risorse e, in generale, la gestione globale della cronicità in CPP.

La PCC in pediatria è raccomandata, ma la sua adozione rimane bassa. I pazienti, le famiglie e gli operatori sanitari non discutono abitualmente dei bisogni futuri, in gran parte a causa di una riluttanza condivisa ad avviare discussioni sulle cure di fine vita. In realtà il suo avvio sarebbe opportuno sin dal riconoscimento di una malattia che limita la vita poiché comprende i desideri durante la vita, nonché la pianificazione e le decisioni future e non deve essere incentrata esclusivamente sulla documentazione delle restrizioni alle cure e dei piani di fine vita. Nonostante la nota inevitabile progressione delle malat-

co è il **percorso relazionale**

tra l'equipe curante ed il paziente di minore età/famiglia, percorso che si snoda lungo il decorso della malattia ed è basato su: informazione sensibile, ascolto empatico ed attivo, condivisione delle scelte. Per concludere, la PCC nella pratica clinica pediatrica è ancora poco applicata, spesso tardiva e vissuta con elevato livello di stress dagli operatori



icpcn.org
International Children's
Palliative Care Network
(ICPCN)

caregiver e l'equipe curante al fine di identificare, considerare, discutere ed esprimere valori, credenze, obiettivi e priorità di paziente e famiglia, con lo scopo di guidare il processo decisionale sulle cure e i trattamenti, quando ci si confronta con una condizione medica *life limiting* o *life threatening*.

La PCC ha trovato una concretizzazione nel contesto italiano attraverso la Legge 219/2017 ed è ormai scientificamente riconosciuto come un valido supporto nel garantire il rispetto

tie neuromuscolari, non sono stati studiati (e pubblicati) i punti di vista e le preferenze dei pazienti: prevalgono i punti di vista dei genitori e degli operatori sanitari.

I ritardi nell'avvio di una pianificazione condivisa per questa popolazione, fanno sì che importanti discussioni avvengano in momenti di emergenza, senza il tempo e la serenità che sarebbero necessari e rendono ancora più difficile l'inclusione del paziente nel processo decisionale. Cardine della PCC in ambito pediatri-

sanitari. Sarebbe tuttavia uno strumento utile che può aiutare i bambini/adolescenti con malattie *inguaribili* e le loro famiglie a ricevere cure in linea con i loro valori e desideri durante tutto il percorso assistenziale, compresa la gestione del fine vita. È dunque importante favorire conoscenza e formazione sulla PCC tra gli operatori per aiutarli ad avviarla tempestivamente e con maggior competenza al fine di migliorare l'esperienza di cura, creare una relazione assistenziale empatica e migliorare l'alleanza terapeutica.

SCIENZA&M.

LA FSHD PEDIATRICA, IL RUOLO DEL SISTEMA IMMUNITARIO E I NUOVI APPROCCI TERAPEUTICI DAL CONGRESSO INTERNAZIONALE DI RICERCA 2023

Jamshid Arjomand

Phd, FSHD Society

(adattato da Davide Gabellini, ricercatore IRCCS San Raffaele di Milano e coordinatore del progetto EpiThe4FSHD)

La comunicazione e la collaborazione a livello globale tra i ricercatori ha un ruolo importante nella ricerca sulla FSHD: così è stato anche per la 30a edizione del Congresso Internazionale della Ricerca (IRC), promosso FSHD Society, svoltosi il 15-16 giugno 2023 a Milano.

Quasi 270 tra ricercatori, medici e membri di compagnie farmaceutiche hanno partecipato in presenza o virtualmente per ascoltare gli esperti di FSHD sugli ultimi sviluppi e scoperte nel campo.

L'incontro è iniziato con una presentazione di Jaya Motta, studente universitario di 22 anni di ingegneria biomedica. Nato in Nepal, è stato adottato da una famiglia italiana e gli fu diagnosticata una forma di FSHD infantile. Ha condiviso la sua routine quotidiana di fisioterapia, la rete di professionisti che lo seguono e i suoi progetti per il futuro, incluso acquisire competenze che gli permettano di aiutare gli altri.

Il congresso è stato caratterizzato da due lezioni magistrali tenute da esperti di fama mondiale. Baziel van Engelen, medico ricercatore dell'Università Radboud di Nimegen in Olanda, ha fornito una panoramica sul lavoro all'avanguardia svolto dai ricercatori in indagini cliniche e di laboratorio sulla FSHD, sottolineando l'importanza di coinvolgere il paziente per aiutare a perfezionare la ricerca. Bénédicte Chazaud, Direttore dell'Istituto NeuroMyoGène di Lione in Francia, ha riassunto il suo ampio lavoro su come le cellule del sistema immunitario possono contribuire sia al danno che al riparo dei muscoli scheletrici.

Le presentazioni scientifiche, selezionate sulla base degli abstracts ricevuti dagli organizzatori, sono state suddivise in quattro sessioni: "Ricerca e Genetica", "Valutazione dei risultati", "Meccanismo della malattia e strategie di intervento", "Studi clinici e disegni di sperimentazione clinica". Le presentazioni hanno coperto un nuovo modello animale di malattia, il controllo dell'espressione del gene DUX4, i geni la cui espressione è attivata da DUX4, metodi utilizzati dai ricercatori e medici per valutare la progressione della malattia e la sua gravità, uno studio dell'evoluzione della malattia nel tempo, il ruolo del sistema immunitario nella FSHD, i partner proteici di DUX4, lo stato dei trial clinici tesi a testare possibili approcci terapeutici.

La sessione finale si è concentrata sulla FSHD pediatrica. Sono stati presentati i risultati di studi di storia naturale pediatrici, quindi un gruppo di neurologi ha discusso le lacune nella nostra comprensione di come la FSHD progredisce nei bambini e negli adolescenti. Il feedback del pubblico ha avallato la necessità di un lavoro più ampio quest'area.

Oltre ai discorsi sul podio, quasi 60 ulteriori studi di ricerca e progetti sono stati presentati durante le sessioni poster nelle quali i partecipanti al Congresso si sono riuniti attorno ai posters per uno scambio di idee, rafforzando e costruito collaborazioni. La stessa FSHD Society ha presentato un manifesto in cinque punti sul suo lavoro sui biomarcatori, test genetici, economia sanitaria, cure considerazioni e sul Progetto Mercury.

L'ultimo giorno il pubblico ha votato la miglior esposizione ed ha riconosciuto gli astri nascenti del settore.

Il Congresso si è concluso con l'invito a partecipare al Congresso Internazionale della Ricerca del prossimo anno, che si svolgerà nel giugno 2024 a Denver, in Colorado.

GRUPPO CLINICO ITALIANO PER LO STUDIO DELLA FSHD PER L'ASSISTENZA AI PAZIENTI E LA RICERCA CLINICA

PROGETTI E PROSSIMI IMPEGNI

Giulia Ricci

Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università degli Studi di Pisa; U.O. Neurologia Azienda Ospedaliera Universitaria Pisana, Pisa

Massimiliano Filosto

Dipartimento di Scienze Cliniche e Sperimentali, Università degli Studi di Brescia; Centro Clinico NeMO-Brescia per le Malattie Neuromuscolari, Brescia

Al fine di favorire unità di intenti tra tutti i ricercatori che in Italia si occupano di FSHD, nel 2022 è stata formalizzata la nascita del “Gruppo clinico italiano per lo studio della FSHD” afferente ad Aim (Associazione italiana di miologia). I vari progetti di questo primo anno sono qui di seguito brevemente elencati:

- Aggiornamento della scala clinica *Comprehensive Clinical Evaluation Form (CCEF)*, pubblicata dal gruppo clinico italiano nel 2016. L'importanza di tale classificazione viene ad oggi riconosciuta anche in ambito internazionale, motivo per cui è emersa l'esigenza di fornire alla comunità scientifica un aggiornamento per favorirne ulteriormente l'utilizzo.

- Definizione e realizzazione di un protocollo condiviso di risonanza magnetica muscolare. Lo studio sarà coordinato dal gruppo di Roma (dott. Mauro Monforti, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli).

- Applicazione di una piattaforma digitale multiparametrica nello studio della FSHD. Lo studio coordinato dalla dott.ssa Giulia Ricci e dal prof. Gabriele Siciliano (Pisa) e dal prof. Massimiliano Filosto (Brescia) in collaborazione con il CNR di Pisa (R. Conte, A. Tonacci), ha l'obiettivo di utilizzare la FSHD quale modello per implementare una piattaforma digitale per l'utilizzo dell'intelligenza artificiale.

- Progetto Bando europeo EJP RD Epithe4FSHD, coordinato dal dott. Davide Gabellini dell'Istituto San Raffaele di Milano con la partecipazione del gruppo clinico di Pisa (prof. Gabriele Siciliano, dott.ssa Giulia Ricci). Anche la UILDM è attivamente coinvolta nel progetto. Si tratta di uno studio pre-clinico che valuterà l'efficacia in vitro di una nuova molecola nel modulare l'attività aberrante di DUX4, il gene coinvolto nella FSHD.

- Progetto PRIN-- Bando 2022 PNRR, titolo: Sviluppo di una metodologia diagnostica completa per lo studio della complessa architettura molecolare e correlazioni fenotipo-genotipo nella FSHD. Il progetto è risultato vincitore: coordinatore prof. Massimiliano Filosto (Brescia), in collaborazione con la dott.ssa Giulia Ricci (Pisa) e il prof. Emiliano Giardina (Università degli Studi di Roma Tor Vergata).

- Trial clinico Fulcrum Therapeutics. È attualmente in corso lo studio clinico multicentrico internazionale di fase 3 in doppio cieco con il farmaco Losmapimod. I centri italiani selezionati per il trial sono stati Milano (Istituto C. Besta, dott. Lorenzo Maggi; Centro Clinico NeMO-Milano, prof.ssa Valeria Sansone), Pisa (Neurologia AOUP, prof. Gabriele Siciliano, dott.ssa Giulia Ricci) e Napoli (Università Federico II, dott.ssa Lucia Ruggiero). Il reclutamento dei pazienti è stato chiuso prima del previsto, essendo stato raggiunto il numero target di pazienti per questa prima fase, e la sperimentazione è in corso, attualmente i pazienti che sono stati inseriti sono in carico all'Istituto Besta e al Centro NeMO-Milano.

- È stato organizzato il II Simposio dedicato alla FSHD, in data 18 novembre 2023 a Pisa. Il convegno vede, come la prima edizione di Brescia, la partecipazione di neurologi, genetisti, fisiatrici, ricercatori e fisioterapisti del network italiano per la FSHD, e sono coinvolti anche relatori internazionali, in un'ottica collaborativa. Partecipano le associazioni dei pazienti. Il 17 novembre 2023, in occasione del convegno *Pisa Muscle Award* (comitato scientifico prof. Gabriele Siciliano, prof. Michelangelo Mancuso e dott.ssa Giulia Ricci) è organizzata dalla Fondazione “Un Passo Per Te” per la Ricerca nelle Malattie Neuromuscolari (<https://unpassoperte.org>) una Cena di beneficenza presso gli Arsenali Medicei di Pisa, il cui ricavato è devoluto alla ricerca per le distrofie muscolari e le altre malattie neuromuscolari.

SCIENZA&M.

IL CONVEGNO FONDAZIONE UILDLM LAZIO – NEMO ANCONA: LE NUOVE FRONTIERE DELLA GENETICA

GLI ESPERTI A CONFRONTO

Cristina Sanricca

Direttrice sanitaria di Fondazione
UILDLM Lazio

Il 24 giugno scorso si è tenuto ad Ancona un Convegno sul tema della genetica delle malattie neuromuscolari, promosso da Fondazione UILDLM Lazio, con il suo Laboratorio di genetica, in stretta collaborazione sul territorio con il NeMO Ancona.

Il Convegno ha coinvolto 20 tra i maggiori esperti italiani tra clinici e ricercatori: genetisti, neurologi, fisiatristi, biologi e terapisti, insieme alla comunità dei pazienti, per condividere prospettive, limiti, implicazioni cliniche ed etiche delle nuove conoscenze sulle tecnologie diagnostiche avanzate in ambito genetico per le malattie neuromuscolari.

Il tema più caldo è stato quello delle tecniche di sequenziamento di nuova generazione, che rendono possibile analizzare potenzialmente migliaia di geni nello stesso momento e in tempi ridotti, mettendo idealmente fine all'odissea delle malattie senza diagnosi, ma che, allo stesso tempo, possono aprire le porte a grandi incertezze interpretative dal punto di vista clinico. Da qui la necessità della ormai nota collaborazione multidisciplinare, sempre più stretta e continuativa, tra team clinico, genetista e laboratorio: sono necessari caratterizzazioni, quesiti e conferme cliniche sempre più accurate, con la condivisione tra specialista e famiglie non solo per la fase diagnostica ma anche per possibili previsioni prognostiche e di counselling familiare.

Ci sono patologie come la SMA in cui il quadro genetico è noto e per cui la ricerca ha portato a nuovi trattamenti farmacologici: qui l'intervento tempestivo è indispensabile

e il tema dello screening genetico neonatale prioritario. Nuovi trattamenti sono all'orizzonte anche per la FSHD, con la necessità di una sempre maggiore caratterizzazione sia clinica che genetica.

Ci sono poi nuovi scenari clinici e di ricerca, come quello dei portatori asintomatici: l'esempio distrofinopatie è emblematico, con la necessità di una sempre maggiore attenzione alle mamme e alle sorelle dei pazienti, o quello dei portatori di mutazioni in un gene causativo di SLA come SOD1, che attendono specifici standard di cura, percorsi diagnostici tempestivi e conseguenti possibilità prognostiche.

Ma è soprattutto là dove ancora non si ha la possibilità di arrivare ad una cosiddetta *diagnosi genetica certa*, come molte miopatie/distrofie con quadri clinici complessi, che sono cruciali lo scambio e la continuità tra ricerca e pratica clinica, come unica opportunità per comprendere fino in fondo la storia naturale della patologia.

Il valore innovativo e prospettico di questo evento sul territorio marchigiano è stato in sintesi quello dell'inclusione e del team: professionisti sanitari e ricercatori, uniti con la comunità dei pazienti, si stanno ripensando come un nuovo Hub nella Rete virtuale, sempre più fitta a livello nazionale, dedicata alle malattie neuromuscolari. Più volte, nel corso della giornata, si è sentito ripetere da discenti e professionisti l'apprezzamento per un momento di scambio che a memoria di molti "ancora non era stato realizzato nella regione Marche". Il NeMO nel 2022 ha messo il primo seme su questo territorio, integrandosi con la comunità scientifica e con la rete di riferimento regionale. L'auspicio è che questo seme venga coltivato insieme agli specialisti regionali e anche alla Fondazione UILDLM Lazio, che proprio a questo scopo ha voluto promuovere l'evento. L'auspicio più grande, poi, è che questo seme possa essere portato anche all'attenzione delle istituzioni, affinché dalla diagnosi genetica avanzata si apra la strada verso la migliore gestione dei malati, con percorsi di cura sempre di più tangibili e a portata di mano.

DIAGNOSI PRENATALE E DIAGNOSI PRE-IMPIANTO NELLE MALATTIE NEUROMUSCOLARI

—
**Vincenzo Nigro
e Paola Castagna**

Commissione Medico-Scientifica
UILDM

Se si ha un familiare con una malattia neuromuscolare, sono giustificate le preoccupazioni per le coppie che vogliono avere un figlio o che già sono in attesa? Può nascere un bambino con la stessa malattia o anche più grave? Si può fare qualcosa per prevenire il rischio?

La consulenza genetica e le nuove tecnologie possono rispondere a tali domande ma è necessaria una collaborazione da parte delle famiglie su due punti cruciali.

Primo, chi ha una malattia genetica (il paziente!) deve eseguire un test genetico presso laboratori esperti di malattie

Genotipo

Allele	Gene	Coord. hg.19	variante	proteina	zigosità
materno	DMD	CHRX:31645789	NM_004006:c.8217+1G>T (esone 55)	Splicing?	HEM

Ecco un esempio di quello che è indispensabile conoscere in un caso di distrofia muscolare di Duchenne: la mutazione che causa la malattia con le coordinate numeriche. Senza questa informazione si può fare poco perché, per esempio, ci sono forme di distrofia muscolare che si somigliano clinicamente, pur essendo causate da geni differenti. Per le coppie che vogliono avere un figlio, l'incertezza renderebbe inutile ogni test prenatale.

neuromuscolari. Questa informazione è importantissima: non basta avere una diagnosi clinica ma è indispensabile conoscere la posizione esatta sul DNA!

In secondo luogo, è necessaria una consulenza genetica preconcezionale, cioè prima di concepire un figlio. Purtroppo, una buona parte delle gravidanze non è programmata e ci si ricorda del rischio riproduttivo spesso a gravidanza in corso, a volte addirittura dopo alcuni mesi.

Nel corso della consulenza si possono verificare le seguenti condizioni.

Se il familiare ha una malattia legata al cromosoma X (Duchenne, Becker, Emery Dreifuss, altro ancora), questa malattia è trasmessa per via materna e, quindi, i maschi sani non possono trasmetterla. In questo caso è importante che la mutazione del paziente sia cercata in tutte le donne della famiglia collegate per via materna. Per esempio, se la sorella del paziente non è portatrice, il rischio non c'è, mentre, se risulta portatrice, ha un rischio del 50% in caso di figlio maschio. La diagnosi prenatale è eseguibile sia dal prelievo dei villi coriali, sia dall'amniocentesi.

Se il familiare ha una malattia a trasmissione autosomica recessiva, come la SMA o una delle più comuni distrofie muscolari dei cingoli o una distrofia muscolare congenita, il paziente avrà una doppia mutazione trasmessa dai genitori portatori sani. Una sorella o un fratello del paziente devono eseguire comunque un test genetico perché, se non sono portatori, il rischio non c'è, ma se sono portatori il rischio dipende dal partner. A parte la SMA, questo rischio è molto basso a meno che il partner non sia un parente. La diagnosi prenatale ha luogo solo se il partner risulti portatore.

Se il familiare ha una malattia a trasmissione autosomica dominante, come la distrofia miotonica o la distrofia facio-scapolo-omerale o alcune rare forme di distrofia dei cingoli, la mutazione va cercata in chi ha la patologia e, se trovata, va ricercata nel futuro genitore. È particolarmente importante il caso della distrofia miotonica, in cui il figlio può avere una patologia molto più grave di quella del genitore, mentre nella FSHD esiste una forte variabilità nelle famiglie.

L'ultimo caso è quello in cui il familiare abbia una malattia senza diagnosi genetica. La diagnosi può essere stata avviata e magari il gene resta sconosciuto. È indispensabile ripetere il test con le nuove tecnologie più avanzate nella speranza di ottenere delle informazioni nuove.

Se invece il paziente è senza diagnosi perché deceduto, cosa resta da fare?

La consulenza genetica potrà solo fornire dei rischi statistici teorici.

Se c'è un rischio riproduttivo, cosa può essere fatto per programmare una gravidanza serenamente?

Una possibile strada è rappresentata dalla Diagnosi Genetica Preimpianto (PGD). Questa consente, ma solo a mutazione nota, di far partire un trattamento di procreazione medicalmente assistita (PMA). Occorre innanzitutto recuperare gli ovociti da fertilizzare con gli spermatozoi in vitro. Dagli embrioni ai primi stadi di sviluppo si preleveranno una o due cellule e su queste si testerà se è stato trasmesso il cromosoma con la mutazione nota o quello normale. Si trasferiranno in utero solo gli embrioni che risulteranno non affetti.

Se invece il rischio esiste, ma la gravidanza è già in corso?

Si può fare una diagnosi prenatale invasiva con il prelievo dei villi o più tardivamente con l'amniocentesi. È diventato consueto e molto utile per le donne gravide alla 10-12 ma settimana eseguire anche un test non invasivo dal sangue materno, noto come NIPT (Non Invasive Prenatal Testing). Per ora è già possibile identificare con un'accuratezza del 99% le trisomie dei cromosomi 21, 18, 13, X e Y e spesso anche tutte le altre aneuploidie e le duplicazioni e le delezioni parziali grandi. Ma certamente, per ora, la NIPT non è utile per la mutazione familiare e quindi è necessario un test invasivo.

Se, nel caso peggiore, il rischio non è determinabile perché il paziente in famiglia non ha una diagnosi genetica, la PGD o la diagnosi prenatale non sono utilizzabili. La consulenza indicherà la probabilità di avere un figlio con la patologia che, va ricordato, ha valore solo se modifica significativamente il rischio riproduttivo generale. Va sempre ricordato a tutti i futuri genitori, parenti o meno di un paziente, che il rischio zero non esiste perché si creano mutazioni de novo ad ogni concepimento in posizioni e proporzioni imprevedibili.

Al fine di integrare la rete di professionisti esperti in tal senso si è creata per il prossimo triennio una Commissione multispecialistica UILDM con nuove figure professionali (tra le quali la ginecologa e la cardiologa), con lo scopo di discutere e attivare dei consensus sulla gestione della gravidanza e del parto.

CONOSCIAMO I DUE PROGETTI VINCITORI

Danila Baldessari

Program Manager area neuromuscolare,
Direzione Ricerca, Fondazione Telethon ETS

Finanziati, per un totale di 500 mila euro, hanno vinto il Bando Telethon-UILDM 2023 i progetti coordinati da Valeria Sansone del Centro clinico NeMO di Milano e Chiara Panicucci dell'Istituto Gaslini di Genova. Oltre venti centri clinici coinvolti, distribuiti sull'intero territorio nazionale.

Con il rientro dalla pausa estiva, Fondazione Telethon e UILDM hanno annunciato i due progetti selezionati per il finanziamento nell'ambito del bando Telethon-UILDM 2023, per un totale di circa 500 mila euro. Entrambi multicentrici, coinvolgeranno ben 22 centri clinici su tutto il territorio nazionale: un dato incoraggiante, dal momento che nel bando era stata evidenziata l'importanza di proporre progetti multidisciplinari e di rete, che coinvolgessero sia professionisti esperti di diversi ambiti, sia clinici più giovani, per favorirne la crescita professionale e la leadership nella ricerca clinica. Altrettanto incoraggiante, in vista di un sempre maggiore ampliamento della rete clinica neuromuscolare in Italia, è la forte presenza di ricercatori al loro primo finanziamento Telethon: quasi la metà (10 su 22), compresa la coordinatrice di uno dei due progetti (Panicucci).

Il focus di quest'anno, deciso da UILDM insieme alla sua commissione scientifica, è stata **la ricerca clinica per lo sviluppo di protocolli multidisciplinari e azioni preventive a supporto del percorso di cura della persona adulta con una distrofia mu-**

scolare. Le tematiche ammesse comprendevano studi per una migliore caratterizzazione della storia naturale di vari tipi di distrofia muscolare in età adulta; per approfondire problematiche complesse come la gestione cardiologica, le disfunzioni nel processo della nutrizione o del metabolismo osseo, gli aspetti cognitivi e comportamentali, così come i fattori e biomarcatori prognostici.

Complessivamente sono state sette le proposte giunte all'attenzione della commissione valutatrice, che si è avvalsa anche del supporto di revisori esterni e ha tenuto a sottolineare la buona qualità generale delle proposte pervenute.

I due progetti selezionati per il finanziamento sono stati quelli coordinati rispettivamente da **Valeria Sansone**, direttrice clinico-scientifica del Centro NeMO di Milano, e **Chiara Panicucci**, del Centro Miologia traslazionale e sperimentale dell'Istituto Gaslini di Genova.

Il primo, del valore di circa 300 mila euro, riguarderà la distrofia miotonica di tipo 1 e coinvolgerà i sette centri clinici NeMO, con due obiettivi principali: la messa a punto di nuovi e più

efficaci strumenti di valutazione per le prossime sperimentazioni cliniche farmacologiche su questa malattia e il rafforzamento della rete clinica, così da mitigare l'impatto sui pazienti e sulle loro famiglie, che da tutta Italia si spostano per prendere parte agli studi.

L'altro progetto, che si avvarrà di un finanziamento di circa 200 mila euro, vedrà quindici centri clinici coinvolti e sarà incentrato sulla distrofia muscolare di Duchenne. Il focus sarà lo studio dell'impatto della malattia sullo scheletro, in particolare sul rischio di sviluppare osteoporosi e andare incontro fratture da fragilità: un aspetto finora poco indagato ma molto rilevante visto l'aumento dell'aspettativa di vita di questi pazienti. I nuovi dati generati saranno utili per definire programmi di prevenzione primaria e studi clinici mirati alla protezione dell'osso, con benefici in termini di qualità di vita e di riduzione dei costi sociali ed economici legati alla gestione dell'osteoporosi. Maggiori dettagli sui progetti e i ricercatori coinvolti sono disponibili nelle pagine successive. Come sempre, quello che può sembrare un punto di arrivo è un nuovo inizio: la nuova edizione del bando clinico Telethon-UILDM si aprirà infatti già all'inizio del 2024, sempre sul tema della distrofia muscolare in età adulta per consolidare in percorso intrapreso nell'accendere i riflettori su questa tematica.



L'INTERVISTA

Da quanto tempo si occupa di malattie neuromuscolari?

Mi sono "innamorata" delle malattie neuromuscolari durante il mio tirocinio in Pediatria del corso Laurea in Medicina. Posso quindi dire che ho iniziato ad occuparmi di queste patologie ancora da studente, stimolata dalla forza e determinazione nell'affrontare quotidianamente queste malattie sia dei miei colleghi, ma soprattutto delle famiglie e dei ragazzi. Ho seguito progetti inerenti gli aspetti infiammatori presenti nelle distrofie muscolari, con studi pre-clinici su modelli animali e cellulari. Queste ricerche hanno permesso di approfondire i meccanismi immunitari che contribuiscono al danno muscolare e potrebbero aprire la strada a potenziali nuove terapie per i pazienti colpiti.

Dove lavora?

All'IRCCS Istituto Giannina Gaslini di Genova, nella UOSD Centro di Miologia Traslazionale e Sperimentale diretta dal Prof. Claudio Bruno (Presidente CMS UILDM, ndr)

Cosa le piace del suo lavoro?

L'aspetto più entusiasmante è affrontare le patologie neuromuscolari da diverse angolazioni, dalla gestione degli aspetti clinici e del rapporto con le famiglie, passando per la valutazione delle biopsie muscolari, fino ad arrivare allo studio dei processi patogenetici in laboratorio, grazie all'utilizzo di sistemi in vitro e modelli animali.

Quali ne sono gli aspetti più difficili?

La comunicazione di diagnosi severe, soprattutto riguardo a patologie per le quali ancora non vi sono trattamenti disponibili.

**A CHIARA PANICUCCI****Com'è una sua giornata tipo?**

Divisa tra attività assistenziale e attività di ricerca clinica e traslazionale.

Quali sono i suoi principali interessi fuori dal mondo lavorativo?

Adoro l'attività fisica in ambiente innervato, come lo sci di fondo, e mi appassiona l'arte figurativa, in particolare la pittura moderna.

Ha già vinto in precedenza altri bandi Telethon-UILDM?

No, è il primo bando Telethon-UILDM a cui mi sono presentata.

Cosa rappresenta il finanziamento ottenuto con questo bando?

Un'importante opportunità per migliorare la qualità di vita dei pazienti, grazie alla collaborazione con numerosi centri di eccellenza specializzati in questo campo.

Quali sono le caratteristiche principali della distrofia muscolare di Duchenne?

È una malattia genetica rara, dovuta a difetti del gene DMD, che risulta in una ridotta o assente espressione di una proteina chiamata distrofina. Questo difetto esita in una debolezza muscolare progressiva che porta a precoce perdita della deambulazione e si associa a complicanze ortopediche, respiratorie e cardiologiche. Meno studiate sono le complicanze endocrinologiche quali l'osteoporosi, che rappresenta il focus principale di questo studio.

Quali sono le aspettative e la qualità di vita per un paziente a cui viene diagnosticata oggi questa malattia?

L'aspettativa di vita si è protratta grazie ai nuovi standard di cura, raggiungendo i 30 e 40 anni. La qualità

di vita, però, è ancora fortemente condizionata dalla debolezza muscolare che limita le attività motorie e costringe all'utilizzo della carrozzina fin dall'età adolescenziale.

Cosa si aspetta di ottenere dal suo progetto?

Il progetto ha l'obiettivo di caratterizzare lo stato di salute dell'osso dei pazienti adulti con DMD. Ci aspettiamo di ottenere dati sull'osteoporosi e sulle fratture da fragilità in questi pazienti, aiutando i clinici a progettare programmi di prevenzione primaria e trial mirati alla protezione

dell'osso. Avrà una durata di 2 anni e si inserirà nell'ambito degli standard di cura, richiedendo per ogni paziente uno studio radiologico della colonna, una densitometria ossea (DXA) ed un prelievo di sangue.

Si tratta di uno studio multicentrico: quali altri centri sono coinvolti e qual è il ruolo di ciascuno?

Sono coinvolti 15 centri di terzo livello appartenenti al network italiano. Ognuno parteciperà con la raccolta dei dati clinici, radiologici e biochimici previsti dal protocollo.

Che impatto potrà avere questo progetto sulla vita delle persone?

Ci aspettiamo che i risultati ottenuti possano in un immediato futuro aiutare a definire percorsi di cura per la salute dell'osso, riducendo i costi sociali ed economici legati all'osteoporosi e migliorando la qualità di vita dei pazienti.

L'INTERVISTA A VALERIA SANSONE



Da quanto tempo si occupa di malattie neuromuscolari?

Dal 1994 mi occupo di persone con malattie muscolari, intendo con questo la presa in carico delle diverse problematiche e svolgendo quindi una ricerca clinica, prendendo spunto dalla ricerca di base dove ho iniziato. Le miotonie distrofiche sono state il mio primo interesse; da allora ho condotto diversi studi osservazionali soprattutto sull'andamento neuromotorio, cardiaco e cognitivo.

Dove lavora?

Al Centro clinico NeMO di Milano come direttrice clinico-scientifica e sono responsabile di una unità

complessa specialistica di neuroriabilitazione dedicata alle persone con malattie neuromuscolari di età pediatrica ed adulta.

Cosa le piace del suo lavoro?

Poter dare una risposta ai pazienti che non sia limitata alla diagnosi, ma accompagnata ad una presa in carico a 360 gradi. Ascolto e gestione dei bisogni, dunque, ma anche opportunità di partecipare a studi di ricerca clinica, osservazionale e farmacologica. E ancora, possibilità di accesso a sperimentazioni di Fase 1 della ricerca clinica, in cui viene coinvolto per la prima volta l'uomo nella valutazione di sicurezza di un potenziale farmaco in sperimentazione.

SCIENZA&M.

Quali ne sono gli aspetti più difficili?

Quelli di tipo organizzativo, perché la ricerca di efficacia implica formazione, procedure, rigore, esperienza ed è costosa, sia in termini di impegno di risorse umane, sia dal punto di vista dell'investimento economico. Spesso i ruoli dei ricercatori non sono valorizzati e riconosciuti per i compiti che svolgono.

Com'è una sua giornata tipo?

Prevede una parte clinica e assistenziale; una parte dedicata al comparto della ricerca e ai pazienti in trattamento; una parte organizzativa di tipo direzionale e, infine, soprattutto in alcuni periodi dell'anno, una parte formativa in quanto sono professoressa ordinaria all'Università di Milano.

Quali sono i suoi principali interessi fuori dal mondo lavorativo?

La mia famiglia e gli amici e alcune passioni tra cui il calcio, il rock e lo sport. Mi piace leggere e la musica in genere, cimentandomi con il pianoforte.

Ha già vinto in precedenza altri bandi Telethon-UILDM?

Ne ho vinti due come coordinatrice e diversi come partner.

Cosa rappresenta il finanziamento ottenuto con questo bando?

È importante per permettere di condividere l'esperienza del Centro nelle distrofie miotoniche con altri sei centri NeMO in Italia e, quindi, offrire a gran parte dei pazienti lo stesso livello di cure e accesso alle sperimentazioni.

Quali sono le caratteristiche principali della distrofia miotonica di tipo 1?

È molto variabile nella sua presentazione, interessando muscoli scheletrici, cuore, cervello, occhi e altro ancora. Può presentarsi a tutte le età ed è la distrofia muscolare più frequente della età adulta. Può colpire diversi membri di una stessa famiglia, con impatto notevole soprattutto quando vi sono forme neonatali gravi.

Quali sono le aspettative e la qualità di vita per un paziente a cui viene diagnosticata oggi questa malattia?

Oggi un paziente ha possibilità di avere un counseling familiare, una presa in carico precoce, alcune terapie sintomatiche e può partecipare a studi osservazionali in preparazione di sperimentazioni o, con i dovuti criteri di inclusione, può partecipare a sperimentazioni farmacologiche. L'aspettativa di vita di queste persone si sta modificando andando oltre il dato dei 60 anni circa, risalente ad alcune decadi fa.

Cosa si aspetta di ottenere dal suo progetto?

Il progetto ha l'obiettivo di condividere protocolli di presa in carico a diversi livelli, che permetteranno ai pazienti di ricevere lo stesso inquadramento e, dal punto di vista clinico, ottenere gli stessi dati in modo uniforme e affidabile, in seguito ad una formazione adeguata in tutta Italia. Questo processo dovrebbe creare un pool di persone che potrebbe essere più facilmente selezionate per accedere alle sperimentazioni farmacologiche, avendo uno storico di riferimento e avendo chiari i dati per i criteri di inclusione. Lo studio avrà come focus la formazione, la condivisione e la verifica dei dati raccolti.

Si tratta di uno studio multicentrico: quali altri centri sono coinvolti e qual è il ruolo di ciascuno?

Lo studio è coordinato dal NeMO di Milano e coinvolgerà i pazienti afferenti alle sedi dei Centri NeMO di Brescia, Trento, Arenzano, Ancona, Roma e Napoli. Ognuno dovrà reclutare i propri pazienti secondo un protocollo condiviso e inserirli in un database comune, per ottenere nel tempo una storia naturale di malattia, nel suo interessamento dei diversi organi coinvolti.

Che impatto potrà avere questo progetto sulla vita delle persone?

Le persone che parteciperanno saranno prese in carico secondo i migliori standard di cura e, già questo, garantirà una migliore gestione della patologia, con impatto sul carico e sulla qualità di vita. Inoltre, avendo a disposizione i dati nel tempo e ben definiti, sarà più facile e veloce il percorso di accesso ai farmaci sperimentali. Il riconoscimento della rete NeMO, nelle distrofie miotoniche in particolare, dovrebbe portare a una presa in carico locale e a un accesso alle terapie, valorizzando le competenze e rispettando le difficoltà che possono incontrare i pazienti che devono affrontare lunghi viaggi per ricevere delle risposte o cogliere delle opportunità. Non sarà un percorso breve ma, per gli obiettivi del progetto del progetto, credo potremo raggiungerne un buono stato di avanzamento.

FACCIAMO... LA RIABILITAZIONE MOTORIA NELLE DISTROFIE MUSCOLARI!

IL PROGETTO ITINERANTE DELLA CMS NELLE SEDI UILDM SU TUTTO IL TERRITORIO NAZIONALE

Elena Carraro e Cristina Sancricca

Commissione Medico-Scientifica UILDM

La premessa

Come già anticipato nell'edizione del nostro giornale DM204 di giugno 2022, la Commissione Medico-Scientifica (CMS) UILDM, nell'ambito delle attività di condivisione e formazione a distanza, ha realizzato una mappatura delle attività sanitarie e riabilitative svolte dalle Sezioni UILDM sul territorio nazionale. È stato inviato un questionario online a tutte le Sezioni, per indagare sul personale sanitario operante presso le stesse, che ha permesso di ottenere preziosi riferimenti e informazioni sul territorio, ma anche di rilevare i bisogni formativi più sentiti: implementare le conoscenze in merito alle patologie dell'adulto, alle valutazioni e ai piani di trattamento riabilitativo e, in misura minore, anche alle patologie pediatriche. La CMS ha pertanto proseguito il lavoro su questa scia e ha avviato la

programmazione di sessioni di formazione in presenza sul territorio, presso le Sezioni UILDM, per rispondere ai bisogni territoriali emersi e diffondere la formazione in riabilitazione motoria e respiratoria, in coerenza con i lavori di Consensus effettuati negli ultimi anni e fortemente voluti da UILDM stessa.

Oggi

Siamo davvero orgogliosi di dirvi che dal 21 ottobre siamo partiti! Abbiamo nuovamente raccolto candidature e richieste particolari di tutte le nostre Sezioni, e il nostro primo viaggio sarà presso la sede UILDM di Pordenone che, con entusiasmo e disponibilità, ci ha accolto presso gli ambulatori e la palestra di sede per lavorare insieme, in questo primo incontro sulla Riabilitazione motoria delle distrofie muscolari.

Il lavoro di organizzazione è stato impegnativo ma elettrizzante e abbiamo realizzato un corso ECM dedicato ai professionisti sanitari che si occupano di distrofie muscolari sul territorio, patrocinato dalle più rilevanti società scientifiche e associazioni di pazienti. Abbiamo potuto contare sul prezioso supporto del Progetto E.RE, nonché sulla collaborazione delle officine ortopediche locali che ci metteranno a disposizione gratuita ausili e ortesi per rendere la nostra giornata di lavoro davvero real life: non solo lezioni frontali ma soprattutto sessioni pratiche di approfondimento in piccoli gruppi. A essere coinvolti non sono solo i membri della CMS coinvolti, ma anche i professionisti della riabilitazione che abbiamo scelto tra i maggiori centri di riferimento italiani della rete AIM. Benvenuti utenti e caregiver in una giornata preziosa di approfondimento e scambio per tutti.

Il nostro *tour* è appena iniziato, nel 2024 ci saranno altre *tappe* in giro per l'Italia, sia per la riabilitazione motoria che per quella respiratoria. Riprendiamo a lavorare insieme, a incontrarci, a scambiare esperienze sugli argomenti che ci stanno più a cuore.

SCIENZA&M.

LA 23ESIMA EDIZIONE DEL CONGRESSO NAZIONALE AIM

Federica Ricci

Neuropsichiatra Infantile, Dipartimento di Scienza della Sanità Pubblica e Pediatriche, SCU Neuropsichiatria Infantile, AO Città della Salute e della Scienza della Città di Torino, Presidio Ospedale Infantile Regina Margherita

L'iniziativa di quest'anno si è posta l'obiettivo di presentare le più recenti innovazioni in ambito diagnostico, terapeutico, riabilitativo e gestionale dei pazienti con patologie muscolari, con uno sguardo rivolto al futuro, in particolare alle innovazioni tecnologiche e scientifiche. Oltre 450 partecipanti tra relatori, moderatori, iscritti, soci Aim e aziende sponsor, attraverso relazioni di altissimo valore scientifico e la loro presenza, hanno contribuito alla realizzazione e al successo del congresso.

Dopo la cerimonia di apertura ufficiale si è tenuta la lettura magistrale del prof. Francesco Muntoni di Londra dal titolo: "Translating knowledge on hereditary neuromuscular childhood diseases into therapies". Il workshop della mattina di venerdì 9 giugno sulle Malattie Mitocondriali, sfruttando anche la vicinanza del congresso Euromit dell'11-15 giugno a Bologna, ha visto la partecipazione di ospiti internazionali di grande importanza, tra cui il prof. Michio Hirano della Columbia University, con la lettura: "A Journey to Develop Therapy for Thymidine Kinase 2 Deficiency", dedicata al prof. Nereo Bresolin, direttore della cattedra di Neurologia del Policlinico di Milano, direttore Scientifico del Centro Dino Ferrari dell'Università degli studi di Milano e allievo dell'Ateneo padovano, recentemente scomparso.

Nel pomeriggio del venerdì si è tenuto il workshop dal titolo: "Novel therapeutic approaches in Limb Girdle Muscular Dystrophies", con interventi di relatori di fama mondiale, fondamentali per comprendere al meglio gli sviluppi futuri nella terapia per le distrofie muscolari dei cingoli. Il sabato mattina si è tenuta la lettura della prof.ssa Guglieri di Newcastle inerente alla distrofia muscolare di Duchenne "Update about steroid and vitamin D therapy in DMD", seguita dalla consueta tavola rotonda aperta alla partecipazione e confronto delle associazioni pazienti. I workshop e i simposi hanno permesso di presentare anche i positivi sviluppi della ricerca sulla terapia enzimatica sostitutiva nella malattia di Pompe, sulla terapia molecolare e genica dell'atrofia muscolare spinale, sulle terapie farmacologiche e molecolari per la distrofia muscolare di Duchenne e sui nuovi bersagli terapeutici nella miastenia gravis.

Queste sono solo alcune delle numerose relazioni presenti nel ricchissimo programma del Congresso Aim, che quest'anno ha ricevuto più di 200 abstract e contributi scientifici dall'alto valore scientifico, quale testimonianza di come questo settore sia in grande espansione e crescita. La viva progettualità è stata anche dimostrata dai nuovi Gruppi di Studio Aim presentati durante il congresso. Il prof. Comi, insieme al Consiglio direttivo, ha inoltre consegnato 7 premi alle migliori ricercatrici/ricercatori. Appuntamento al 2024 a Roma, per la 24esima edizione.

IL CONGRESSO NAZIONALE DELLA PNEUMOLOGIA ITALIANA AIPO-ITS

Dal 9 all' 11 giugno scorso si è tenuto a Bari il XXIV Congresso Nazionale della Pneumologia italiana AIPO-ITS, patrocinato anche da UILDM.

Andrea Vianello

Direttore della Struttura Complessa di Fisiopatologia Respiratoria, Azienda Ospedale-Università di Padova

Altissima l'affluenza di congressisti – quasi 2 mila presenze – che, conclusosi il periodo della pandemia, ha dimostrato un rinnovato interesse alla partecipazione diretta e al confronto di esperienze e di conoscenze, guardando all'innovazione come opportunità per la medicina respiratoria del domani. La grande partecipazione è stata un'indiretta conferma di come l'esperienza di Covid-19 abbia suscitato un nuovo e crescente interesse da parte dell'opinione pubblica e degli esperti per la salute respiratoria e, attraverso ciò, il riconoscimento dell'importanza della pneumologia nell'ambito del sistema sanitario italiano.

Durante il congresso si è parlato di malattie respiratorie quali asma e BPCO, tumori polmonari, disturbi respiratori del sonno e trapianto polmonare. Vi è stato un dibattito serrato su questi argomenti, in quanto si tratta di malattie che presentano un alto tasso di crescita dal punto di vista epidemiologico, con un grande impatto emotivo e una ricaduta altrettanto significativa da un punto di vista sociale e della sostenibilità. A tale riguardo, è sufficiente dare uno sguardo ai dati pre-pandemici dell'Oms, l'Organizzazione mondiale della sanità, i quali indicano come nelle nostre regioni europee si registrano ogni anno 41,3 milioni di casi

di bpcO (broncopneumopatia cronica ostruttiva) con 349 mila decessi, 43,5 milioni di casi di asma con 17 mila decessi, e 947 mila polmoniti e bronchiti con 273 mila decessi.

Durante i lavori si è dibattuto su alcuni argomenti di interesse anche per i malati neuromuscolari. In particolare, sono state esaminate le applicazioni della telemedicina nella gestione delle patologie respiratorie croniche, evidenziando come queste siano sempre più numerose e come in quest'ambito la tecnologia possa essere utilizzata con successo per il monitoraggio delle condizioni di salute del paziente e per la verifica della corretta assunzione dei farmaci, come pure per il teleconsulto tra specialista e medico curante. In particolare, durante la pandemia il telemonitoraggio ha consentito il controllo a domicilio dei soggetti più gravi, che richiedono ossigenoterapia o ventilazione meccanica non invasiva a lungo termine.

Di grande interesse è stata la discussione sulle vaccinazioni, che ha sottolineato come la recente pandemia Covid-19 abbia evidenziato definitivamente l'importanza di questo strumento di prevenzione. È emerso come la vaccinazione antipneumococcica debba essere presa in considerazione non solo per tutte le categorie di pazienti a rischio respiratorio, tra cui i malati neuromuscolari, ma anche per l'intera popolazione di coloro che abbiano superato i 60 anni di età. Dal dibattito è emerso infatti che nei soggetti vaccinati si registra un grado più elevato di protezione dalle infezioni respiratorie, con episodi meno gravi e riduzione della mortalità, seppure con alcune differenze tra soggetti immunocompetenti e pazienti con immunodepressione. Al termine dei lavori, i partecipanti si sono dati appuntamento a Milano per l'edizione del Congresso 2024.