

# SCIENZA & MEDICINA

—  
a cura di  
**Barbara  
Pianca**

## ANALISI DI UN CAMBIAMENTO

orientarsi di fronte  
alle nuove terapie e  
a quelle in arrivo

Per alcune malattie neuromuscolari per la prima volta arrivano delle cure, pur non risolutive, e molte sono le terapie in fase avanzata.

**Valeria Sansone**, neurologa responsabile del **NeMO** di Milano, con lucidità e chiarezza ci aiuta a comprendere cosa sta succedendo.

**C**i troviamo di fronte a una svolta nello studio della cura delle patologie neuromuscolari. Per la prima volta la ricerca scientifica non rincorre una chimera: alcune sperimentazioni si sono concluse con esito positivo, producendo farmaci fruibili nel mercato che migliorano il quadro clinico di malattie fino a prima in irreversibile degenerazione. Per la prima volta molte altre sperimentazioni sono in dirittura di arrivo, cariche di speranze. Per orientarci in questa fase nuova, che genera grandi emozioni e anche il rischio di confusione, ci rivolgiamo alla neurologa Valeria Sansone, direttore del centro clinico NeMO di Milano.

### **Può descriverci il cambiamento in atto attraverso alcune parole chiave?**

La prima parola chiave a cui penso è **“standard di cura”**. Fondamentali. Le nuove terapie si aggiungono e non sostituiscono agli standard di cura, da garantire in modo ancora più meticoloso nei centri clinici: sono il presupposto per valorizzare gli effetti delle nuove terapie. Altra parola importante è **“case farmaceutiche”**. Capendo che le malattie neuromuscolari non sono così rare, poiché di fatto riguardano un numero considerevole di persone, hanno investito tempo e denaro nella ricerca per curarle. **“Raro”** è un altro termine del nostro elenco, perché per le case farmaceutiche è finalmente coinciso con “degno di interesse”. **“Evoluzioni tecnologiche in campo biometrico”**: ecco un altro concetto fondamentale. Tanto sta diventando possibile grazie a tera-

pie innovative con *editing* genetico e grazie alla stessa terapia genica. Altro concetto che mi sta a cuore è **“traslare”**: oggi, dove possibile, quanto compreso per una patologia viene traslato e diventa esperienza utile per un'altra al momento non suscettibile di cambiamento.

### **Come si stanno comportando i centri clinici di fronte a questo cambiamento?**

In Italia siamo fortunati perché sono molti i centri di eccellenza per la presa in carico delle persone con queste malattie. Ciascuno, oggi più che mai, deve basare la propria offerta sul concetto di multidisciplinarietà. I pazienti vivono più a lungo di prima e questo comporta il sopraggiungere di complicanze anche extramuscolari: il centro deve essere in grado di rispondervi, sovrapponendo altre competenze a quelle relative agli imprescindi-

bili standard di cura. Inoltre, stanno cambiando le descrizioni delle storie naturali e questo comporta per alcune patologie la necessità di rivedere le scale di valutazione e valorizzare certi nuovi fenotipi che si vengono a delineare con la cura. Certo, operiamo su una curva di apprendimento davvero rapida perché siamo sul campo, ma non deve essere un motivo per rimanere indietro. I bambini con SMA 1, ad esempio, ora crescono, stanno seduti e ci sono alcune modifiche sostanziali del loro assetto motorio. Questo cambiamento comporta per noi valutazioni diverse rispetto a quelle a cui eravamo abituati.

Nel cambiamento in atto, inoltre, i centri devono offrire non solo una infrastruttura adeguata ma anche personale formato longitudinalmente, in grado di capire chiaramente cosa implicano eventuali differenze nella raccolta di un dato in termini di impatto clinico e rilevanza per il paziente. Infine tengo a dire che l'impegno in questo momento non è richiesto solo ai centri e al personale medico ma anche ai pazienti e alle famiglie. È importante che capiscano che partecipare assiduamente e rigorosamente alla registrazione delle misure necessarie permetterà a loro stessi e ad altri di ottenere il meglio da quanto già a disposizione e da terapie a venire.

### **Cosa si possono aspettare le persone con atrofia muscolare spinale nel prossimo futuro?**

Oggi un bimbo che nasce con diagnosi di SMA ha delle possibilità terapeutiche farmacologiche che prima non esistevano. I primi risultati dell'utilizzo di Spinraza, il primo farmaco approvato per la SMA, ne indicano l'impatto positivo sul piano motorio soprattutto nei più piccoli, tanto da modificarne la storia naturale. In un futuro non lontano, inoltre, aspettiamo l'esito

positivo di altri trial in corso in fase avanzata, che potrebbero aggiungere altre terapie efficaci.

### **Per la distrofia di Duchenne invece cosa si può dire?**

Dall'ultimo anno esistono diverse possibilità terapeutiche sia genetico-specifico (cioè mirate al tipo specifico di mutazione) come il Translarna, primo farmaco approvato per i pazienti con una mutazione che interrompe la produzione di distrofina (nonsense), che trasversali, che cioè agiscono su processi generici (infiammazione, fibrosi, produzione energetica), comuni a tutti, indipendentemente dal tipo di mutazione. I concetti di *exon skipping* (in cui 'saltando' un tratto di DNA contenente un esone specifico si può ripristinare il codice di lettura per produrre una proteina distrofina più funzionante) e di terapia genetica con vettori virali (adenovirus inattivati in cui si 'carica' la proteina distrofina che tramite il vettore vitale viene veicolata ai tessuti target, quali quello muscolare) sono affascinanti e promettenti per il prossimo futuro. Anche per la distrofia di Becker, prima con ridotto coinvolgimento nelle sperimentazioni perché con un fenotipo clinico più lieve rispetto alla Duchenne, vi è oggi in corso una sperimentazione clinica con una molecola che agisce sulla composizione del tessuto muscolare (givinostat).

### **Veniamo alla distrofia facio-scapolo-omerale.**

Qui la complessità dei fenotipi è maggiore per le caratteristiche genetiche della malattia e quindi più complesso indirizzare una terapia specifica sul meccanismo eziopatogenetico. Iniziano però a convergere interessi concreti, tanto che sono in implementazione gli studi osservazionali

di storia naturale. Sconsiglio di rimanere delusi: per il concetto di "traslazione" di cui parlavo prima, una volta raccolti in modo rigoroso i dati, alcuni risultati raggiunti per altre patologie potrebbero accelerare la ricerca di terapie adatte.

### **Rimangono le distrofie miotoniche.**

Nonostante la delusione di molti sui primi esiti di uno studio di sicurezza con oligonucleotidi antisense per ridurre gli esiti del difetto genetico alla base di questa patologia (l'espansione di un trinucleotide CTG sul cromosoma 19), perché non vi sono stati dati di efficacia incoraggianti, rimarrei positiva. Infatti lo studio conferma l'interesse delle case farmaceutiche anche per queste patologie, e a questo proposito attendiamo i risultati di uno studio appena concluso in Inghilterra su un gruppo di pazienti giovani e adulti. Anche in Italia sono in corso studi osservazionali sulla distrofia miotonica congenita, una forma grave che non aveva ricevuto finora l'attenzione dovuta, in preparazione di possibili sperimentazioni farmacologiche nel prossimo futuro. Sono anche in corso studi su specifici sintomi che impattano negativamente la quotidianità, come l'ipersonnia diurna, che contribuisce ai comuni sintomi di fatica e stanchezza.



## SCIENZA&amp;M.



# LA CMS: UN FIL ROUGE TRA PASSATO E FUTURO

di **Filippo Maria Santorelli**

Presidente CMS UILDM

*L'attuale presidente della Commissione Medico Scientifica UILDM Filippo Maria Santorelli intervista il suo predecessore **Luisa Politano**. Tema di approfondimento è la Commissione stessa, tra passato, presente e futuro.*

**L**a continuità negli intenti della Commissione Medico Scientifica UILDM è indice di solidità e sicurezza per i soci dell'Unione. Abbiamo voluto "utilizzare" l'esperienza della nostra past-president Luisa Politano per raccogliere attraverso la sua esperienza spunti capaci di irrobustire la nostra "mission". In un'epoca in cui nuove terapie si affacciano nella pratica clinica, le diagnosi a livello del DNA sono più rapide e precise e i livelli di assistenza si innalzano anche nel nostro Paese, la CMS deve informare i soci ma anche aiutare a costruire livelli assistenziali ancora più alti ed essere "costruttrice di sogni". Le indicazioni di Luisa Politano verso progetti favorevoli all'autonomia sono spunti da perseguire, anche perché permettono una migliore personalizzazione delle cure e nella riabilitazione, minori ricorsi all'ospedalizzazione e considerevoli risparmi di costi sociali e sanitari.

**Certo, è strano trovarsi a confronto in questi panni, nelle pagine di DM.**

Hai ragione, è strano. Per me ancora di più nel passaggio da intervistatrice a una persona come il professor Giovanni Nigro (DM 185, p. 46) a intervistata.

**Cosa ha significato guidare da vicepresidente e da presidente per due mandati consecutivi la CMS UILDM?**

Avendo respirato "aria UILDM" per decenni nella mia vita – sin da quando ero studentessa universitaria grazie al compianto professor Giovanni Nigro – mi è sembrato naturale seguire le sue orme e mettere a disposizione quanto appreso in favore dei pazienti e delle loro famiglie. Il primo impatto è stato difficile più per il difetto di supporto organizzativo che per problemi di ordine professionale. Tuttavia ci siamo rimboccati le maniche e abbiamo lavorato tutti, gomito a gomito, passo dopo passo, per venire incontro alle esigenze dei nostri pazienti. Se abbiamo agito bene ... "ai posteri l'ardua sentenza"!





Fotografia: Orazio Di Mauro

### **Che esperienze hai vissuto rivestendo questo ruolo di guida?**

Le stesse che capitano a chiunque svolga quotidianamente la propria attività di medico attento alle richieste dei pazienti. Arricchenti dal punto di vista umano, lo stimolo quotidiano per continuare il nostro lavoro. Poiché abbiamo a che fare con malattie inguaribili - anche se "curabili" - sono convinta che l'empatia che si crea con il paziente, la capacità di comunicare serenità, il sorriso sono spesso la migliore medicina.

### **Hai potuto procedere sempre in maniera dolce e condiziva o hai dovuto smussare incomprensioni e disaccordi?**

La CMS che mi ha supportata è stata una squadra affiatata per tutti i sei anni. Non abbiamo attraversato diverbi insuperabili e abbiamo sempre trovato un punto di incontro, pur partendo da posizioni diverse.

### **Secondo te quali sono stati i maggiori successi dell'operato della CMS e come può operare ora?**

Ho seguito la CMS sin dai primi anni della sua nascita. La sua costituzione è stata voluta per rappresentare la massima espressione scientifica e culturale dell'Associazione. Ha visto negli anni le figure professionali più qualificate a livello nazionale nel poliedrico quadro di un approccio multidisciplinare alla malattia muscolare, attente alle novità scientifiche, ai progressi terapeutici, alla protezione dei "più deboli" dalle lusinghe di terapie strabilianti. Mi riferisco alle millantate guarigioni mediante pranoterapia, magnetoterapia, manipolazioni ad opera di guaritori filippini o illustri medici sovietici per la distrofia di Duchenne negli Anni 80, e alle più recenti terapie con cellule staminali (caso Vannoni) per l'atrofia muscolare spinale. Ecco, per me la CMS deve tornare ad essere il faro dell'Unione, con un ruolo più dinamico e adeguato ai tempi correnti.

### **Che consigli puoi dare a me e al gruppo che coordino?**

Spesso i soci sono pazienti o famiglie di pazienti con malattie che durano da tanto tempo e quindi sono spesso stanchi e sfiduciati. Sugerirei di dare vita a una newsletter mensile che aggiorni i soci sulle attività della CMS, ma anche sulle ultime novità in campo diagnostico-terapeutico. Inoltre sosterrai l'avvio del progetto "Insieme con noi", per la nascita di strutture in cui i giovani adulti possano vivere in maniera autonoma ma in condizioni protette, come già accade in tante realtà internazionali, tenuto conto che l'aumento dell'aspettativa di vita in tante malattie neuromuscolari comporta un maggiore carico per le famiglie, a un'età che avanza anche per i genitori.

### **CMS e UILDM hanno voluto fortemente il CAMN, che ora vive una difficoltà strutturale e anche UILDM sta ripensando al proprio ruolo. Puoi dare ai soci e lettori di DM la tua visione sulla alleanza tra associazioni?**

Io come allora presidente, ma anche gli altri componenti della CMS avevamo condiviso immediatamente la proposta di Luigi Querini di creare un coordinamento tra le associazioni di malattie neuromuscolari per interloquire con le istituzioni e raggiungere gli obiettivi comuni. È stato un immenso piacere avere visto riunite intorno allo stesso tavolo associazioni in passato antagoniste, con l'unico intento di condividere "quello che unisce" per il bene di tutti. Il CAMN ha già dato evidenza di poter essere uno strumento di interlocuzione con le strutture pubbliche. Inviterei tutti a non dimenticare lo spirito unitario con cui si è partiti e a non perdere questa occasione "unica" per far sentire la nostra voce.

### **Come vedi il futuro di UILDM e della sua CMS nell'era della nuova genetica, dei nuovi trial, negli anni di "malattie muscolari ora curabili" e dei nuovi LEA?**

Ritengo che la UILDM e la sua CMS non abbiano esaurito la loro "mission". La nuova genetica, i nuovi trial, la cura per alcune malattie e i nuovi LEA sono opportunità da mettere a disposizione di tutti i pazienti, che facciano o meno parte di UILDM, senza dimenticare coloro che da queste opportunità potranno trarre più modesti benefici e a cui va dedicata ancora di più tutta la nostra attenzione.

—  
a cura di  
**Barbara  
Pianca**

# COME VENGONO IMPIEGATI I FONDI RACCOLTI

Torna la rubrica ideata nel 2016 dall'attuale presidente della CMS Filippo Maria Santorelli. Un momento di dialogo tra soci UILDM e i ricercatori che "lavorano per loro" tramite il bando Telethon-UILDM.

Incontriamo  **Davide Pareyson**, direttore del Dipartimento tecnico-scientifico delle Malattie neurologiche rare e dell'UOC Malattie neurodegenerative e neurometaboliche rare al dipartimento di Neuroscienze cliniche della Fondazione IRCCS, Istituto neurologico Carlo Besta di Milano.



## **Qual è l'aspetto più affascinante del suo lavoro?**

Il contatto con i pazienti. Mi occupo di assistenza e ricerca clinica e quindi sia in ambulatorio che in reparto ho a che fare con le persone. Da una parte vivo la frustrazione di non offrire una cura definitiva a malattie per cui ancora non è stata trovata una soluzione, dall'altra però mi sento utile quando posso comunicare una diagnosi, che è pur sempre un passo importante per una malattia prima senza nome, quando posso infondere coraggio e incanalare gli sforzi di presa in carico, e nel seguire e ascoltare i pazienti. Ho anche finalmente le prime soddisfazioni dal punto di vista dei risultati terapeutici, con l'arrivo di diversi farmaci per le malattie neuromuscolari.

Un altro aspetto affascinante del mio lavoro è osservare come funziona il corpo umano. È talmente complesso e perfetto che c'è da stupirsi che non si ammali più spesso. Le mutazioni genetiche hanno avuto effetti ambivalenti nella storia dell'umanità. Gli stessi cambiamenti che purtroppo portano alle malattie genetiche sono state le basi dell'evoluzione dai primi microrganismi sino all'uomo: ci siamo evoluti diventando via via più complessi proprio attraverso mutazioni del DNA.

## **Qual è l'argomento della sua ricerca e quali gli obiettivi?**

Sono stato responsabile di un progetto finanziato dal bando Telethon-UILDM che si è appena concluso. Il suo obiettivo è stato quello di

creare un Registro per i pazienti con la malattia di Charcot-Marie-Tooth. I registri per malattia servono per individuare e analizzare una popolazione di pazienti ben caratterizzata, raccogliere informazioni e generare un bacino cui attingere per i trial clinici accelerandone la realizzazione. Proprio per la malattia di Charcot-Marie-Tooth, in tempi ragionevoli, aspettiamo la partenza di alcuni trial clinici.

## **Che risultati avete raggiunto e che sviluppi prevedete?**

Abbiamo utilizzato una piattaforma online invitando i pazienti a iscriversi e a scegliere un centro clinico di riferimento tra i nove della rete italiana che abbiamo messo a punto. Il centro prescelto invita il paziente a

una visita per raccogliere le informazioni sulla patologia in forma anonima, seguendo gli standard nazionali e internazionali. Ora che il finanziamento si è concluso il registro continua a funzionare e raccogliere adesioni. Il progetto finanziato dal bando, in particolare, prevedeva di agganciare al Registro dei questionari online rivolti pazienti iscritti su cinque argomenti controversi per la malattia: l'andamento della malattia in gravidanza, per capire se ci fossero delle complicazioni o peggioramenti della malattia; l'efficacia degli interventi chirurgici per le deformazioni scheletriche dei piedi e della colonna, raccogliendo informazioni sull'andamento della malattia dopo l'intervento per meglio capire il tipo di intervento più adatto, quando farlo e a chi farlo eseguire; le eventuali complicanze anestesologiche, per comprendere appunto se ce ne fossero; anomalie del sonno con analisi attraverso scale validate che esplorano anche fatica, ansia e depressione; infine abbiamo proposto un questionario sulla tollerabilità delle ortesi di caviglia, utilizzate da molti pazienti con il piede cadente.

### **In questo momento dunque non partecipa a progetti finanziati dal bando Telethon-UILDM?**

Partecipo, non come responsabile, ad altri due progetti legati ai Registri di malattia e finanziati dal bando Telethon-UILDM con partenza a novembre del 2016. Uno è dedicato alla malattia di Kennedy, che colpisce i motoneuroni dei maschi adulti, con un andamento per fortuna molto meno grave della sclerosi laterale amiotrofica. È una malattia rara di cui ci sono pochi dati epidemiologici. Potrebbe essere più frequente di quanto rilevato perché spesso viene riconosciuta in ritardo o confusa

con altre patologie. Nostro obiettivo è permettere ai pazienti italiani di rientrare nei trial internazionali di prossima partenza. Del terzo progetto cui partecipo è responsabile il professor Giuseppe Vita del Policlinico G. Martino di Messina. In questo caso si tratta di creare un Registro per la neuropatia amiloidotica da mutazioni della transtiretina, patologia una volta ritenuta rarissima in Italia, ma in realtà solo perché spesso non viene diagnosticata ed è scambiata con altre neuropatie. Sua caratteristica è l'evoluzione veloce e purtroppo letale. In Italia ci sono probabilmente alcune centinaia di casi. Sono proprio ora in corso di pubblicazione i risultati di due trial clinici di fase tre che, riducendo anche di oltre l'ottanta per cento la produzione della proteina difettosa, in circa un anno e mezzo dimostrano l'arresto della progressione della malattia e, a volte, il sorgere di miglioramenti. Fondamentale, in questi casi, sarà la diagnosi precoce ed è per questo che il progetto finanziato dal bando Telethon-UILDM svolge in questo momento un ruolo molto importante.

### **Come si collocano queste ricerche nel panorama internazionale e per i pazienti italiani?**

Si collocano in una rete. Con alcuni colleghi ho riflettuto in questi giorni sul fatto che la presenza di molti centri per le malattie neuromuscolari in Italia garantisce una buona copertura del territorio nazionale ma comporta anche una frammentazione eccessiva della ricerca e della clinica. Scherzavamo sul fatto che questa frammentazione risale "all'epoca dei Comuni". Ma ci siamo anche detti che in Italia vi sopperiamo con una capacità di fare rete, una nostra grande qualità riconosciuta a livello internazionale. La messa a punto dei Registri



per malattia è un esempio di questo sforzo. Per la malattia di Charcot-Marie-Tooth esiste un consorzio internazionale a cui il Besta partecipa. Il Registro per la neuropatia amiloidotica da mutazione della transtiretina cerca di affiancarsi a un database francese mentre quello per la malattia di Kennedy vorrebbe essere il punto di partenza per estendersi da altri paesi. Nostro obiettivo è quello di unificare dati europei e mondiali per dare vita a trial multicentrici.

### **Cosa significa fare ricerca Telethon-UILDM e cosa prova a pensare che la sua ricerca è finanziata da un'associazione di pazienti?**

Trovo importante l'alleanza tra le associazioni di pazienti, la fondazione Telethon e i ricercatori, uniti dal fine comune di trovare una terapia efficace. Da una parte questo tipo di finanziamento mi fa sentire ancora di più la responsabilità di portare dei risultati ai pazienti e, dall'altra, lo trovo gratificante perché esprime la fiducia che i pazienti stessi pongono nella nostra ricerca.

### **Qual è la sua giornata professionale "tipo"?**

Per buona parte è dedicata ai pazienti, comprendendo il giro quotidiano in reparto e le visite in ambulatorio. Mi dedico anche alla ricerca clinica applicata ai pazienti ma anche alla messa a punto dei Registri, cercando di rafforzare la rete, scrivendo sia risultati di studi conclusi che nuovi progetti.

## IL NETWORK EUROPEO PER LE MALATTIE NEUROMUSCOLARI

**A cura di  
Massimiliano  
Filosto**  
CMS UILDM

Continua la presentazione dei centri che afferiscono alla rete europea ERN EURO-NMD, iniziata nello scorso numero di DM (p. 47). Dopo Napoli, Brescia, Pisa e il Dino Ferrari di Milano, ora tocca a Messina, Padova e di nuovo Milano con l'istituto Besta.

**UOC Neurologia e Malattie Neuromuscolari, Dipartimento di Medicina clinica e sperimentale, Università di Messina, AOU Policlinico Gaetano Martino**

*Città: Messina*

*Responsabile: Antonio Toscano*

Il Centro svolge attività di diagnostica clinica, neurofisiologica, morfologica, biochimica e genetica. L'attività di ricerca è indirizzata allo studio delle cause delle malattie neuromuscolari. Il Centro accoglie numerosi pazienti dalla Sicilia ma anche da altre regioni del Sud Italia. Collabora con aziende ospedaliere su territorio nazionale e gruppi internazionali per la diagnostica, ricevendo campioni biotici di tessuto muscolare e nervoso. I risultati clinici e terapeutici ottenuti sono documentati da numerose pubblicazioni scientifiche visualizzabili su PubMed. Il NeMO Sud, parte integrante della struttura, svolge l'attività di presa in carico e *follow up* multidisciplinare dei pazienti con patologie neuromuscolari. Centro riconosciuto da SIN (Società Italiana di Neurologia), AIM (Associazione Italiana di Miologia), ASNP (Associazione Italiana per lo studio del Sistema Nervoso Periferico), Alleanza Neuromuscolare, Fondazione Telethon, CAMN (Coordinamento Associazioni Malattie Neuromuscolari) e, a livello internazionale, da WMS (World Muscle Society), PNS (Peripheral Nerve Society), EAN (European Academy of Neurology) e ICNMD (International Congress on Neuromuscular Diseases).

**Patologie trattate:** distrofie muscolari, miopatie congenite, metaboliche, miofibrillari, infiammatorie, malattie mitocondriali, canalopatie, patologie della giunzione neuromuscolare, paraparesi spastiche, patologie genetiche e acquisite del nervo periferico e patologie del motoneurone.

**Attività clinica:** ricoveri ordinari, day-hospital, day service, centro di riferimento regionale per ricerca, diagnosi e cura della miastenia e delle miopatie metaboliche, ambulatorio per le malattie del nervo periferico, per le malattie neurologiche rare e la SLA.

**Attività diagnostica e di ricerca:** laboratorio di neurofisiologia clinica, di morfologia, biochimica e biologia molecolare del muscolo e del nervo periferico.

**Didattica:** professori, ricercatori e dirigenti medici svolgono attività di didattica all'Università di Messina. I professori Antonio Toscano, Giuseppe Vita e Paolo Girlanda, ordinari di Neurologia, insieme ai collaboratori, svolgono ruoli rilevanti nelle società nazionali e internazionali che si occupano dello studio e della cura di varie malattie neurologiche.

## Clinica Neurologica dell'Azienda Ospedaliera – Università di Padova

Città: Padova

Responsabile: Elena Pegoraro

Il Centro è dedicato a diagnosi, cura e presa in carico, prevenzione e ricerca sulle malattie neuromuscolari, pubblicando oltre 50 lavori all'anno (PubMed). Il laboratorio diagnostico e di ricerca ospita una Biobanca neuromuscolare di tessuti e DNA (oltre 10 mila campioni biotipici muscolari e oltre 8 mila campioni di DNA di pazienti neuromuscolari), parte della rete delle Biobanche Genetiche Telethon e della rete EuroBioBank e BBMRI (Biobanking and Biomolecular Resources Research Infrastructure).

**Patologie trattate:** distrofie muscolari, miopatie congenite, metaboliche, miofibrillari, acquisite (infiammatorie), malattie mitocondriali, canalopatie, miastenia gravis, sindromi miasteniche, miastenie congenite, malattie del motoneurone, neuropatie periferiche acquisite e geneticamente determinate.

**Attività clinica:** ambulatori di terzo livello per distrofie muscolari, miopatie congenite e acquisite (infiammatorie), miotonie, miastenia gravis e sindromi miasteniche; malattie del motoneurone; neuropatie periferiche acquisite e geneticamente determinate. Presa in carico multidisciplinare dei pazienti e collaborazione con le Unità di cardiologia, fisiopatologia respiratoria, medicina fisica e riabilitativa, oculistica, ORL, osteoporosi, e nutrizione clinica dell'Azienda Ospedaliera di Padova. Day hospital per procedure diagnostiche (biopsia muscolare, rachicentesi) e terapie infusive e intra-rachide. Ricovero ospedaliero per casi ad alta intensità di cure e riacutizzazioni cliniche. Trial clinici randomizzati e studi osservazionali nell'ambito di distrofie muscolari, miastenia, miopatie infiammatorie, e malattie del motoneurone.

**Attività diagnostica e di ricerca:** laboratorio per diagnostica specialistica su biopsia muscolare. Colorazioni istologiche e istoenzimatiche, immunoistochimica e Western Blot per proteine muscolari, preparazione per microscopia elettronica, conservazione in vital freezing per colture cellulari primarie. Identificazione e caratterizzazione di meccanismi eziopatogenetici, modificatori genetici, aspetti di patologia molecolare, con finalità traslazionali quali valutazione dell'impatto di terapie o varianti molecolari sul fenotipo clinico, identificazione di target terapeutici per vari tipi di patologie neuromuscolari.

**Didattica:** attività didattica e tutoraggio in attività cliniche e di ricerca in corsi specialistici, di laurea e di dottorato dell'Università di Padova.

## Fondazione IRCCS

- Istituto Neurologico Carlo Besta

Città: Milano

Responsabile: Davide Pareyson

Il Centro copre tutti e cinque i gruppi di patologie neuromuscolari. È un istituto monospecialistico di neurologia e neurochirurgia per adulti e bambini (neuropsichiatria infantile) con oltre trecento ricoveri all'anno per le malattie neuromuscolari, dotato di Biobanche certificate. Svolge attività di ricerca traslazionale, dal laboratorio alla clinica, per tutte le malattie neuromuscolari, che negli ultimi cinque anni ha portato ad oltre 170 pubblicazioni sulle malattie neuromuscolari in cui il primo o l'ultimo autore è un ricercatore del Besta.

**Patologie trattate:** rete nazionale e internazionale della malattia di Charcot-Marie-Tooth, miastenia gravis, distrofie muscolari e diversi tipi di miopatia; malattie del nervo periferico, della giunzione neuromuscolare, del motoneurone, mitocondriali. Gruppi diagnostici trasversali: neuropatologia, neuroimmagini, neurofisiologia e genetica.

**Attività clinica:** il Besta è centro di riferimento regionale per miastenia e altre malattie. Ospita una cinquantina di ambulatori per le malattie rare, molti specifici per malattie neuromuscolari sia per adulti che per minori: neuropatie genetiche e immunomediate, malattia di Kennedy, SLA, SMA, malattie mitocondriali, miopatie, miastenia, consulenze genetiche, oltre al day service per le biopsie muscolari e a quelli per i pazienti pediatrici.

**Attività diagnostica e di ricerca:** biopsie di nervo, muscolo e cute con relativi laboratori per studi morfologici e immunoistochimici; esami elettrofisiologici, incluso lo studio della singola fibra per la miastenia; test genetici, anche con tecniche di next generation sequencing, per gran parte delle malattie neuromuscolari; dosaggi biochimici su sangue e muscolo; risonanza magnetica neuromuscolare; valutazione del sistema nervoso autonomo; ricerca di numerosi autoanticorpi per malattie autoimmuni; reparto day hospital; clinical trial center; servizio di plasmaferesi; unità di rianimazione.

**Didattica:** la Fondazione ha numerose iniziative didattiche e di formazione, e una convenzione attiva con l'Università di Milano; i suoi dirigenti svolgono ruoli rilevanti in società nazionali e internazionali per lo studio e la cura di varie malattie neurologiche.

# LE DISTROFIE MUSCOLARI DEI CINGOLI

Le distrofie muscolari dei Cingoli (LGMDs) costituiscono un gruppo eterogeneo di malattie geneticamente determinate, che coinvolgono in modo primitivo la muscolatura prossimale dei cingoli, pelvico e scapolare, con sottotipi classificati in base al meccanismo ereditario e al gene mutato responsabile della malattia.

## di Luisa Politano

Responsabile dell'UOSD di  
Cardiomiologia e Genetica Medica –  
AOU “Luigi Vanvitelli”, Napoli

### Classificazione

Le forme dominanti (LGMD1A-LGMD1G) sono di solito più benigne e relativamente rare, rappresentando meno del 10% di tutte le distrofie dei Cingoli. Le forme recessive (LGMD2A-LGMD2W) sono molto più frequenti e presentano una prevalenza globale di una persona affetta su 15 mila, con una diversa distribuzione geografica. Tutte le proteine codificate dai geni responsabili sia delle forme recessive che delle forme dominanti sono state identificate. La più recente classificazione utilizza la proteina carente per individuare la specifica forma di distrofia dei Cingoli: si parlerà quindi di calpainopatia per le malattie da deficit di calpaina 3, di disferlinopatia per le malattie da deficit di disferlina e così via.

### Sintomatologia

Caratteristiche comuni sono la debolezza e l'atrofia dei muscoli dei cingoli degli arti. Età di insorgenza e decorso sono variabili, con forme gravi a insorgenza precoce e rapida progressione accanto a forme di minore entità che permettono una quasi normale aspettativa di vita e di autonomia motoria. I sintomi correlati alla debolezza muscolare degli arti superiori, benché presenti sin dall'inizio (scapole alate), sono di solito più tardivi. Si associa un aumento dei valori della creatinasi (CK o CPK), di entità variabile da tre-cinque fino a cento

L'avvento degli approcci di sequenziamento di nuova generazione ha accelerato negli ultimi anni la scoperta di sempre nuovi geni LGMD. Dieci anni fa la lista includeva 16 loci, mentre quelli identificati finora sono 31, 8 autosomici dominanti e 23 autosomici recessivi e il loro numero è destinato a crescere.

volte il valore massimo normale, a seconda delle varie forme. Altri sintomi, quali retrazioni articolari, crampi muscolari, ingrossamento dei muscoli del polpaccio e coinvolgimento dei muscoli distali del corpo possono essere presenti solo in alcuni sottotipi. Un coinvolgimento cerebrale, di variabile gravità e insorgenza, è presente nelle forme da alterata glicosilazione dell'alfadistroglicano, note anche con il nome di distroglicanopatie (LGMD2K, 2M, 2N, 2O).

### Progressione della malattia

La progressione è variabile; alcune tipologie più frequentemente portano alla perdita della deambulazione autonoma (sarcoglicanopatie gamma e delta), con conseguente comparsa di retrazioni a livello degli arti inferiori, scoliosi e necessità di ricorrere all'uso di dispositivi di mobilità assistita. Nei tipi 1B, 1E e 2R (Laminopatie e Desminopatie) il coinvolgimento cardiaco può presentare caratteristiche simili a quelle della distrofia di Emery-Dreifuss, con elevato rischio di morte cardiaca improvvisa aritmica, anche nelle fasi precoci della patologia. Nei tipi 2C, 2F, 2I, 2N il coinvolgimento cardiaco può presentare caratteristiche simili a quello delle distrofinopatie, con elevato incidenza di cardiomiopatia dilatativa. Il coinvolgimento respiratorio è più frequente nelle forme di tipo 2 (sarcoglicanopatie, LGMD2I, LGMD2V).

### Screening cardiologico e respiratorio nelle distrofie muscolari

È necessario che i pazienti si sottopongano a valutazione cardiologica e respiratoria almeno una volta l'anno, e più frequentemente in relazione alle

necessità, che comprenda una visita cardio-aritmologica, ECG standard e dinamico, ecocardiogramma e, in casi selezionati, valutazione invasiva con Studio Elettrofisiologico Endocavitario, per identificare i pazienti a rischio di morte improvvisa.

## Diagnosi e trattamento

La diagnosi – sospettata sulla base del quadro clinico – sarà confermata con la ricerca delle proteine interessate su biopsia muscolare o mediante l'analisi molecolare dei geni sospettati con pannelli genetici disegnati ad hoc. La percentuale di casi diagnosticati molecolarmente si aggira intorno al 60-65% del totale dei pazienti. Al momento non esiste una terapia causativa per nessuna forma a eccezione della forma 2V (dovuta al difetto di un enzima), per cui è disponibile un trattamento sostitutivo. I tentativi volti ad attenuare l'evoluzione della patologia con l'uso di steroidi, fisiokinesiterapia, chirurgia ortopedica ove indicata, hanno dato risultati discordanti. La terapia cardiologica è indicata nei casi di interessamento cardiaco; nelle forme a rischio di morte cardiaca improvvisa è utile l'impianto di un pacemaker o di un defibrillatore. La terapia preventiva antibiotica, l'uso di vaccini e della ventilazione meccanica assistita trovano indicazione nei casi di insufficienza respiratoria.

Risultati promettenti sono stati ottenuti in via sperimentale sui topi privi di alfa-sarcoglicano, mediante l'inoculazione dei mesangioblasti; tali risultati necessitano di ulteriori conferme prima di un'applicazione sull'uomo. Sono in sperimentazione tecniche di terapia genica con l'uso di oligonucleotidi antisense che dovrebbero favorire il ripristino della sintesi della proteina.

## Consulenza genetica e diagnostica prenatale

La consulenza genetica è indicata in tutti i sottotipi. Nei casi in cui sia stato messo in evidenza il difetto molecolare responsabile del particolare sottotipo, sarà possibile individuare i portatori asintomatici e allertarli della possibilità di avere un figlio affetto in caso di unione con un consanguineo o un soggetto portatore dello stesso o di altro difetto nello stesso gene. A possibile rischio anche i partner di uno stesso piccolo paese d'origine, dove la presenza di una mutazione nella popolazione ristretta potrebbe simulare una consanguineità. In tutti questi casi tuttavia è possibile se richiesta la diagnosi prenatale del feto affetto.

## Lista dei geni responsabili dei sottotipi di distrofia muscolare dei Cingoli

| LGMD | Gene/Locus        | Proteina  |
|------|-------------------|---|
| 1A   | 5q22 – 34 (TTID)  | Miotilina   |
| 1B   | 1q11–21 (LMNA)    | Lamina A/C  |
| 1C   | 3p25 (CAV3)       | Caveolina 3   |
| 1D   | 7q (DNAJB6)       | HSP40   |
| 1E   | 6q23 (DES)        | Desmina   |
| 1F   | 7q32 (TNPO3)      | Transportina 3  |
| 1G   | 4q21 (HNRNPDL)    | Heterogeneous Nuclear Ribonucleoprotein D-like protein            |
| 2A   | 15q15–21 (CAPN3)  | Calpaina 3  |
| 2B   | 2p13 (DYSF)       | Disferlina  |
| 2C   | 13q12 (SGCG)      | $\gamma$ - sarcoglicano   |
| 2D   | 17q12–21 (SGCA)   | $\alpha$ - sarcoglicano   |
| 2E   | 4q12 (SGCB)       | $\beta$ - sarcoglicano  |
| 2F   | 5q33–34 (SGCD)    | $\delta$ - sarcoglicano   |
| 2G   | 17q11-12 (TCAP)   | Telethonina   |
| 2H   | 9q31–34 (TRIM 32) | Tripartite Motif containing 32                                    |
| 2I   | 19q13 (FKRP)      | Fukutin related protein   |
| 2J   | 2q (TTN)          | Titina  |
| 2K   | 9q34 (POMT1)      | Protein-O-mannosyl transferase1                                   |
| 2L   | 11p12-13 (ANO5)   | Anoctamina 5  |
| 2M   | 9q31 (FKTN)       | Fukutina  |
| 2N   | 14q24 (POMT2)     | Protein-O-mannosil transferasi 2                                  |
| 2O   | 1p34 (POMGnT1)    | Protein-O-linked mannose beta 1,2 Nacetylglucosaminyl transferase |
| 2P   | 3p21 (DAG1)       | Distroglicano   |
| 2Q   | 8q24 (PLEC1)      | Plectina  |
| 2R   | 2q35 (DES)        | Desmina   |
| 2S   | 4q35 (TRAPPC11)   | Transport protein particle complex 11                             |
| 2T   | 3p21 (GMPPB)      | GDP-mannoso pirofosforilasi B                                     |
| 2U   | 7p21 (ISPD)       | Isoprenoide sintasi domain  |
| 2V   | 17q25 (GAA)       | Alpha-1,4 glucosidasi   |
| 2W   | 2q14 (LIMS2)      | Lim and senescent cell antigen-like domains 2                     |



## SCOLIOSI, TRATTAMENTO CHIRURGICO E MAGEC

È pubblicato su Uildm.org (<http://www.uildm.org/scoliosi-e-malattie-neuromuscolari>) un accurato approfondimento sulla scoliosi a cura di Francesco Turturro e Luca Labianca. Abbiamo chiesto a quest'ultimo di proporne una sintesi fruibile su DM.

### di Luca Labianca

Ospedale di Sant'Andrea,  
Università Sapienza, Roma

**L**a scoliosi rappresenta il problema di maggiore rilievo dal punto di vista ortopedico dei pazienti con patologie neuromuscolari. Nella SMA II tutti i pazienti svilupperanno una scoliosi, spesso prima dei 5 anni di età. Nella SMA III insorge più tardivamente e la gravità sembra legata alla perdita della deambulazione. Nella distrofia di Duchenne insorge sempre dopo la cessazione della capacità di camminare. La curva scoliotica è solitamente unica a "C", a carattere evolutivo con coinvolgimento del sacro, che determina obliquità del bacino. Provoca una progressiva difficoltà a mantenere una posizione seduta; dolori dovuti al contatto delle coste con la cresta iliaca, dal lato della concavità della curva; dolori vertebrali; difficoltà nell'assistenza e nella cura della persona; peggioramento della funzione respiratoria. Il corsetto non ne impedisce l'aggravamento e l'intervento chirurgico è l'unico trattamento efficace di fronte a curve evolute oltre un certo grado. Non va procrastinato troppo (più la curva è grave e maggiori sono i rischi connessi all'intervento). Il trattamento è multidisciplinare e concordato con la famiglia che deve essere partecipe e presente, informata e di sostegno.

### Trattamento chirurgico

Mira a correggere l'obliquità del bacino, dare alla colonna il migliore assetto possibile sul piano frontale e sagittale e correggere le deformità della cassa toracica. Vi possono essere complicanze post-operatorie precoci o tardive e la peculiarità delle patologie neuromuscolari richiede anestesisti specializzati. La tecnica chirurgica prevede l'impianto di due barre ai lati della colonna vertebrale, fissate alle vertebre con delle viti. Questi strumenti mantengono la correzione della curva ottenuta dal chirurgo.

Dopo il breve soggiorno in terapia intensiva, se non ci sono complicazioni, il paziente ritorna nella stanza del reparto e dopo 3-4 giorni dall'intervento è in grado di mantenere la posizione che più gli è comoda. Può riprendere l'uso della carrozzina entro 7-10 giorni e viene dimesso entro due settimane dall'intervento (che è anche il momento della rimozione punti).

### Gli impianti allungabili per le scoliosi a esordio precoce (meno di 6 anni)

Per correggere la scoliosi e "accompagnare" la crescita del tronco fino alla età idonea per il trattamento definitivo occorre impiantare barre allungabili con un intervento ogni 6-8 mesi. Purtroppo questo trattamento è gravato da un'elevata percentuale di complicanze, soprattutto infezioni, legate alle ripetute procedure chirurgiche. Negli ultimi anni si sta affermando negli USA il nuovo strumentario MAGEC, disponibile già da aprile all'Università Sapienza di Roma, Ospedale Sant'Andrea, nella UOC di Ortopedia e Traumatologia diretta dal professor Andrea Ferretti, dall'équipe di cui faccio parte insieme ai colleghi Turturro e Montanaro. MAGEC una volta impiantato non necessita di altri interventi per l'allungamento, che avviene in ambulatorio in pochi minuti per mezzo di un semplice apparecchio portatile.



Radiografia della colonna prima e dopo l'operazione chirurgica.