

# Un'importante base di **lavoro**

a cura di Stefano Borgato

Si tratta dell'**Accordo** sancito nel maggio scorso in **Conferenza Stato-Regioni**, riguardante la **presa in carico globale** delle persone con malattie neuromuscolari o malattie analoghe dal punto di vista **assistenziale**

**P**otrà diventare certamente un'importante base di lavoro quell'**Accordo** sancito il 25 maggio scorso tra il Governo, le Regioni, le Province Autonome di Trento e Bolzano e le Autonomie Locali, riguardante la *Presa in carico globale delle persone con Malattie neuromuscolari o malattie analoghe dal punto di vista assistenziale*. Esso aveva pienamente recepito il lavoro della **Consulta delle Malattie Neuromuscolari**, istituita il 27 febbraio 2009, con un Decreto dell'allora Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche



## La presa in carico

Una bella immagine realizzata da Paola Cominetta per il foto-libro *I Cinquant'anni della UILDM*

Sociali e della quale avevamo ampiamente riferito qualche tempo fa (DM 170, pp. 21-22).

Presieduta da **Mario Melazzini**, quest'ultima - lo ricordiamo - era nata principalmente allo scopo di fornire indicazioni per lo sviluppo di percorsi assistenziali appropriati ed efficaci per le persone con malattie neuromuscolari gravi e progressive e a comporla - oltre che a membri del Ministero, rappresentanti delle Regioni e tecnici del settore - vi era stata anche una folta rappresentanza di associazioni, dalla **UILDM** all'**AISLA** (Associazione Italiana Sclerosi Laterale Amiotrofica), dall'**ASAMSI** (Associazione per lo Studio delle Atrofie Muscolari Spinali Infantili) alla **FAIP** (Federazione Associazioni Italiane Parateraplegici), da **Famiglie SMA** a **Parent Project**.

Il dettagliato documento conclusivo prodotto dalla Consulta, pubblicato nell'estate del 2010, aveva dunque fornito le basi all'Accordo del maggio di quest'anno.

## Sistema omogeneo e integrato

Che cosa prevede in sostanza quell'Accordo? Il coinvolgimento diretto e l'impegno formale di tutti i suoi sottoscrittori a garantire, **in modo omogeneo** su tutto il territorio nazionale, varie azioni di supporto della condizione di disabilità e invalidità, percorsi di formazione e informazione, l'istituzione di centri di riferimento e di un **sistema integrato** per l'assistenza dei malati neuromuscolari, oltre alla valorizzazione strategica della ricerca e dell'innovazione.

Come ha poi efficacemente sintetizzato **Luisa Politano**, vicepresidente della Commissione Medico-Scientifica UILDM, «nelle intenzioni della Consulta (e dell'Accordo), il percorso per l'assistenza a un malato neuromuscolare dovrebbe articolarsi su tre livelli: *Centri di Riferimento* per la diagnosi e la certificazione; *Centro di Riabilitazione*, come punto di congiunzione tra Centro di Riferimento Diagnostico e Territorio, per l'individuazione della rete territoriale più idonea al paziente; *Territorio*, per la soddisfazione dei bisogni del paziente».

Dal canto suo, **Mario Melazzini**, al momento dell'Accordo in Conferenza Stato-Regioni, aveva definito quest'ultimo come «un documento importantissimo, grazie al quale i sottoscrittori hanno

chiaramente formalizzato il proprio impegno a garantire finalmente ai malati neuromuscolari, tramite atti concreti, una presa in carico globale e percorsi di continuità assistenziale adeguati alle loro necessità e omogenei su tutto il territorio nazionale». «La messa in pratica di quanto contenuto nell'Accordo - aveva aggiunto - potrà consentire il superamento delle criticità assistenziali attualmente presenti in diverse zone del nostro Paese e, dunque, un deciso miglioramento della qualità della vita dei malati e delle loro famiglie».

#### A costo zero

Un'importante base di lavoro, abbiamo scritto all'inizio, e tale va appunto considerato quell'Accordo, tenendo anche conto di alcuni fondamentali **problemi** con i quali dovrà scontrarsi per essere concretamente applicato.

Al di là, infatti, dell'attuale momento di crisi economica, finanziaria e politica - che può gravare non poco su qualunque provvedimento assistenziale e sanitario - il documento, nel suo ultimo articolo, dichiara testualmente che «dalle attività previste dal presente Accordo non devono derivare maggiori oneri a carico della finanza pubblica». Un intervento «a costo zero», quindi, da innestare per altro in una situazione assai diversa, Regione per Regione, e condizionata dalle azioni delle singole Amministrazioni Locali, con una **disparità di vedute** nella stessa gestione dei pazienti con malattie neu-

romuscolari. Bene fa l'Accordo, in tal senso, a porre in primo piano, tra i principali obiettivi, l'omogeneità dell'intervento.

#### Il lavoro della UILDM

A questo punto, dunque, riteniamo sia importante - se non altro da un punto di vista di crescita della "cultura medica e sanitaria" - l'azione di associazioni come la UILDM, che già un peso notevole hanno avuto all'interno della Consulta. E ciò è stato ben recepito, ad esempio, dalla Commissione Medico-Scientifica dell'Associazione, che all'inizio di novembre ha incontrato una cinquantina di Sezioni Provinciali, nel corso di tre riunioni svoltesi rispettivamente a **Milano, Napoli e Roma**, adottando, come base di lavoro, proprio il documento espresso dalla Consulta e il successivo Accordo della Conferenza Stato-Regioni.

Riferiremo dettagliatamente di quegli incontri, nei prossimi numeri di DM. Per il momento riteniamo utile anticipare la prima significativa proposta emersa a Napoli, sulla quale hanno concordato tutti i presenti, vale a dire «l'attivazione di **Tavoli di Consulta Regionale**, dei quali possano far parte anche le associazioni di pazienti, esprimendosi in merito alla distribuzione del budget».

Tutti gli interessati, infine, alla lettura integrale dei documenti citati, possono naturalmente richiederli alla nostra redazione (**tel. 049/8024303, e-mail: [redazioneDM@eosservice.com](mailto:redazioneDM@eosservice.com)**). ■

## FONTANA CONSIGLIERE DI FAMIGLIE SMA

Oltre 100 operatori accreditati, 35 relatori tra genetisti e medici e 130 famiglie, per un totale di circa 400 persone coinvolte, hanno partecipato all'inizio di settembre a Roma al VII Convegno Nazionale di **Famiglie SMA e ASAMSI** (Associazione per lo Studio delle Atrofie Muscolari Spinali Infantili).

«Anche quest'anno - ha dichiarato al termine dei lavori **Daniela Lauro**, presidente di Famiglie SMA - il Convegno si è confermato soprattutto la principale occasione di aggiornamento sulle tematiche legate all'atrofia muscolare spinale, sviscerando i vari aspetti della ricerca e della riabilitazione, senza dimenticare, però, che giornate come queste costituiscono anche un prezioso momento d'incontro e di confronto per le nostre famiglie».

All'evento - nel corso del quale si è parlato sia di ricerca che di temi sociali - ha partecipato anche il presidente della UILDM **Alberto Fontana**, che in tale occasione è entrato a far parte del Consiglio Direttivo di Famiglie SMA. ■

C.N.

# Al lavoro con il **Trophos**

di Angela Berardinelli  
Istituto Neurologico Mondino di Pavia

È in corso **anche in Italia** una sperimentazione, tramite una **molecola** nota come «Trophos», che coinvolge pazienti **non deambulanti**, con atrofia muscolare spinale di tipo II e III. Vediamo di **che cosa si tratta**

**M**erita senz'altro un approfondimento informativo il protocollo sperimentale in ambito di **atrofia muscolare spinale** (o *amiotrofia spinale*, d'ora in poi SMA), con *olesoxime*, o **TRO19622**, familiarmente noto come *Trophos*, mutuando il nome dalla ditta farmaceutica che ha prodotto la molecola.

Lolesoxime è una molecola analoga al colesterolo, appartenente alla famiglia dei modulatori dei pori mitocondriali [i mitocondri sono "organelli subcellulari", N.d.R.]. **Studi preclinici** - cioè di laboratorio - hanno dimostrato che esso promuove la funzionalità e la sopravvivenza dei neuroni e di altri tipi cellulari, in condizioni di rilevante stress ossidativo, attraverso l'interazione con la permeabilità mitocondriale.

Nella SMA sono state riportate alterazioni degli enzimi della catena respiratoria, cioè di quelli che consentono ai mitocondri di far "respirare" la cellula. Non è noto, tuttavia, il ruolo di tali alterazioni nella patogenesi delle SMA e anzi alcuni lavori vedrebbero in esse solo uno degli effetti e non la causa della malattia. Lolesoxime si è comunque dimostrato efficace nel modello animale di SLA (sclerosi late-

rale amiotrofica), malattia per alcuni aspetti assomigliante, ma **non identica alle SMA**.

Il farmaco è già stato impiegato in un protocollo sperimentale in Francia, ma i risultati di questo studio non risultano al momento disponibili.

In **Italia** la ricerca, coordinata da **Enrico Bertini** dell'Ospedale Bambin Gesù di Roma, con la collaborazione di altri Centri, è attualmente in corso. Nel protocollo sono stati inclusi pazienti affetti da **SMA II** e **SMA III** non deambulanti, tra i 3 e i 26 anni, di ambo i sessi, con un quadro clinico e un'analisi molecolare che confermavano la diagnosi di SMA.

Tra i criteri di esclusione - oltre a varie patologie non associate alla SMA (disfunzione renale, difetti cardiaci congeniti ecc.) o a patologie acute in corso (ad esempio infettive) - vi è l'uso di farmaci per il trattamento della SMA (fenilbutirrato, steroidi anabolici), ad eccezione del *salbutamolo*, purché assunto per almeno sei mesi prima dell'ingresso nel trial. Altro criterio di esclusione è un intervento di correzione chirurgica della scoliosi nei sei mesi precedenti.

Il protocollo dovrebbe durare **due anni**, con una prima verifica dell'efficacia dopo un anno, momento nel quale, in mancanza di risultati positivi, esso potrebbe essere interrotto.

Il test dell'efficacia e della sicurezza del farmaco somministrato avrà luogo periodicamente, attraverso parametri sia clinici, sia laboratoristici, sia elettrofisiologici (elettromiografia con elettrodi di superficie).

L'**attesa principale** rispetto all'efficacia del farmaco - definita anche come *outcome primario* - è quella di un miglioramento della funzionalità motoria in base alle scale standardizzate utilizzate nella valutazione. Per quanto poi concerne altri *outcome secondari*, essi riguardano eventuali miglioramenti sia della funzionalità respiratoria, sia della qualità della vita dei pazienti, intesa in senso più generale. ■

## FSH tra risultati e cautele

Alcune **promettenti notizie** sono arrivate in questi mesi sul fronte della distrofia **facio-scapolo-omerale**, una delle più complesse forme di malattia **muscolare ereditaria**. Ma la cautela è quanto mai **d'obbligo**

**S**ono promettenti, due notizie giunte negli ultimi mesi, sul fronte della **distrofia facio-scapolo-omerale** (FSH), ma vanno anche valutate con grande cautela, soprattutto per alcune ragioni.

Innanzitutto, per il fatto che si parla di una delle forme **più complesse** di distrofia. In tal senso, ad esempio, va ricordato che, pur essendo stato localizzato il difetto genetico responsabile (all'estremità del *cromosoma 4*), non c'è ancora l'accordo, tra i ricercatori, se il gene responsabile della malattia sia *FRG1* o *DUX4*. Inoltre, va detto che queste notizie riguardano sperimentazioni svolte sul modello animale o in laboratorio.

Per tutto ciò, sottolinea **Rossella Tupler** dell'Università di Modena e Reggio Emilia, una delle principali esperte a livello internazionale in questo settore, alla guida, nel 2002, del gruppo di lavoro che dimostrò il meccanismo patogenetico della malattia, «si tratta certamente di buoni “punti di partenza”, che però meritano senz'altro ulteriori approfondimenti».

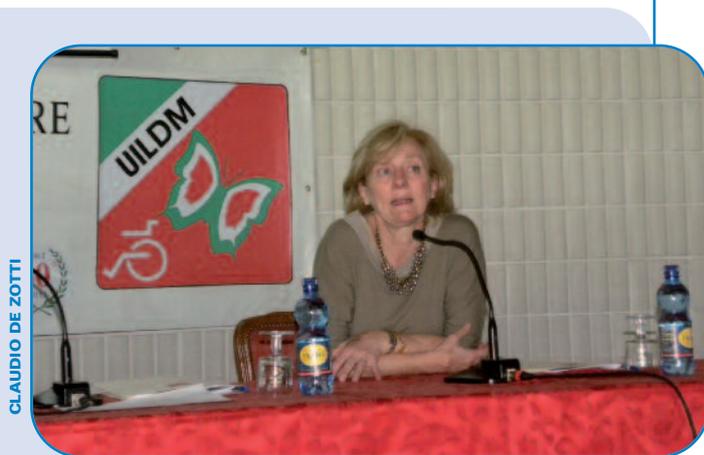
Ciò premesso, dunque, vediamo in che cosa consistono queste ricerche.

Il primo studio ha per protagonista **Davide Gabellini**, ricercatore dell'Istituto Telethon Dulbecco, che lavora all'Istituto San Raffaele di Milano e che ha reso noto come, nel modello animale (topo), una determinata tecnica di

“silenziamiento genetico”, che mima un fenomeno presente in natura, abbia portato a buoni risultati, riducendo significativamente l'attività del gene *FRG1*. Ora si cercherà di ripetere l'esperimento anche con *DUX4*, oltretutto di affinare e rendere sempre più sicura la tecnica, in vista di un possibile trasferimento sull'uomo.

L'altra ricerca, invece, coordinata da **Celine Vanderplanck**, presso il Laboratorio di Biologia Molecolare dell'Università di Mons in Belgio, ha portato a rendere normali, in laboratorio, cellule satelliti “infette” provenienti da alcuni pazienti, bloccando in sostanza l'espressione genica di *DUX4*. Un risultato che, secondo l'associazione europea **AMIS FSH**, che ha strettamente collaborato con i ricercatori per il “reclutamento” di pazienti volontari, potrà aprire la strada a promettenti trattamenti terapeutici.

Da segnalare infine, sempre in ambito di FSH, il nuovo incontro dedicato alla malattia, organizzato in ottobre a **Modena** dalla citata **Rossella Tupler** e centrato principalmente sul *Registro Nazionale FSH*, che ha visto l'attenta partecipazione di numerose componenti della UILDM. ■



### Rossella Tupler

È una delle principali esperte, a livello internazionale, in ambito di distrofia facio-scapolo-omerale

# Cerco di essere forte per lui

di Santa Parrello  
Università Federico II di Napoli

Cosa accade in una **famiglia** quando arriva un figlio con **seri problemi di salute**? Ne parliamo prendendo spunto da un **recente studio** che ha coinvolto a Napoli le madri di adolescenti con **distrofia di Duchenne**

**L**a nascita di un bambino è sempre un evento complesso che produce nei genitori trasformazioni importanti e intensi processi di elaborazione psichica, potenzialmente evolutivi. Ma cosa accade se il figlio ha **seri problemi di salute**? Come si organizza in quel caso l'intera famiglia?

La malattia è un "incidente evolutivo" che prende alla sprovvista e riattiva angosce profonde. Si tratta di una specie di "terremoto dell'esistenza" e le famiglie che ne sono colpite sembrano infatti attraversare delle vere e proprie fasi di assestamento: dopo un primo *shock*, caratterizzato dal senso di estraneità per la nuova inattesa realtà, passano spesso al *rifiuto*; provano poi *rabbia*, *senso di colpa*, *vergogna*, *paura*. Quando infine giungono alla necessaria *accettazione*, essa si configura quasi sempre come un equilibrio precario.

## Un marcatore temporale

Certo, esiste una gamma infinita di famiglie e di disabilità, e tuttavia riteniamo che in questo caso sia possibile in parte generalizzare, affermando che sempre la comunicazione della diagnosi di malattia grave diventa un **marcatore temporale** che spezza la vita familiare in un *prima* e in un

*poi* e apre una fase di smarrimento.

È innanzitutto la **madre** a smarrirsi: essendo infatti fortemente identificata con il bambino - come è normale nelle prime fasi di inevitabile dipendenza - ella non può che sentire la malattia del figlio come una vera e propria mutilazione di Sé e come qualcosa che imprigiona, impedendo l'evoluzione verso forme di autonomia reciproca.

Il **padre** può sentirsi escluso rispetto alla "diade madre-figlio", rinsaldato dal problema di disabilità, e cercare di svolgere a sua volta una funzione materna, provando a competere con la sua compagna; oppure può cercare delle vie di fuga, spostando altrove la scena della propria esistenza. Spesso il legame di coppia passa in secondo piano e dev'essere reinventato partendo da nuove basi.

Gli **altri figli**, infine, hanno grandi difficoltà a interrompere l'attenzione vigile dei genitori verso il fratello ammalato, quella specie di "incanto" che distoglie la madre e il padre dai loro bisogni, sperimentando frequenti ingiunzioni ad essere forti come piccoli adulti, addirittura a volte a "non esistere". Le loro pulsioni naturali, come la rabbia, la gelosia, la rivalità, vengono in genere sovracolpevolizzate e censurate e amplificano il senso di colpa per essere nati sani. La loro capacità di identificarsi con l'altro è un'arma a doppio taglio: mettersi nei panni del fratello ammalato o dei genitori feriti può infatti diventare **insostenibile**.

A risultare compromessa, in sostanza, è soprattutto la capacità familiare di vivere in modo *creativo*, ossia in modo *rilassato*, con la sensazione che la vita valga davvero la pena di essere vissuta.

Non mancano tuttavia situazioni familiari dinamiche, essendo la famiglia un sistema aperto, in costante comunicazione con il contesto socioculturale, che può attivarsi offrendo risorse di diverso tipo, per alleviare le fatiche della quotidianità e favorire l'elaborazione psichica di un trauma che spesso si rinnova ad ogni piccolo peggioramento di salute del figlio.

### L'importanza della narrazione

*Ascoltare le famiglie* è fondamentale per comprendere e provare ad intervenire. Di recente abbiamo provato a coinvolgere alcune madri di adolescenti con **distrofia muscolare di Duchenne**, raccogliendo una serie di interviste narrative nel Reparto di Cardiomiologia e Genetica Medica della Seconda Università di Napoli. Ne è nato un **piccolo studio**, presentato al Terzo Convegno di *Medicina Narrativa e Malattie Rare*, presso l'Istituto Superiore di Sanità (N. Giacco, S. Parrello, L. Politano, C. Solimene, *La distrofia muscolare di Duchenne nel racconto delle madri*, Roma, 13 giugno 2011).

La narrazione è uno strumento prezioso di costruzione di senso degli eventi: proporla e analizzarla consente di esplorare vissuti che spesso restano sepolti. In particolare, essendo la distrofia di Duchenne una malattia genetica a carattere progressivo, trasmessa dalla madre al figlio maschio, attualmente non curabile, le madri mostrano - oltre alla *fatica* dell'accudimento quotidiano, che spesso grava quasi esclusivamente su di loro - un forte senso di *solitudine*, acuti *sensi di colpa* che non si evolvono con il tempo, una dolorosa consapevolezza dell'*impossibilità di separarsi* da un figlio sempre meno autonomo durante il suo sviluppo, forti *difficoltà a immaginare il futuro*, gravato dall'ombra della separazione definitiva.

Dice una madre: «Io cerco di essere forte per lui, cerco di nascondere questa cosa, lo rassicuro quando dice “mamma, ma quando guarisco? L'hanno inventata la medicina?”», e poi piange. Il peso di questi vissuti induce spesso ad evitare possibili cambiamenti volti a migliorare la qualità della vita quotidiana, per il timore che quell'equilibrio familiare difficilmente raggiunto, per quanto precario, vada di nuovo in pezzi. È evidente, pertanto, la necessità di **non lasciare da sole** queste famiglie.

### Fratelli e sorelle sani

Al momento è in programma l'ampliamento di quello studio, nell'ambito di un progetto cui par-

teciperanno, oltre a chi scrive e a **Massimiliano Sommantico** - entrambi ricercatori e docenti del Dipartimento TEOMESUS (Teorie e Metodi delle Scienze Umane e Sociali) dell'Università Federico II di Napoli - anche **Luisa Politano** del Servizio di Cardiomiologia e Genetica Medica della Seconda Università di Napoli (vicepresidente della Commissione Medico-Scientifica UILDM), **Cira Solimene**, direttore operativo della UILDM, **Stefania Caruso**, psicoterapeuta del GIFFAS di Bagnoli (Napoli), **Antonella Zaccaro**, psicologa, dottore di ricerca e collaboratrice esterna del Dipartimento di Medicina Sperimentale della Seconda Università di Napoli e **Nunzia Giacco**, psicologa, volontaria della UILDM di Napoli.

In questa nuova fase verranno inclusi anche i fratelli e le sorelle sani - noti con il termine inglese di *siblings* - che troppo spesso sentono di dover essere forti sempre e comunque, come i genitori. Racconta infatti un'altra madre: «Ho un altro ragazzo di diciotto anni a casa e pure ci aiuta tantissimo... lui invece è sempre stato un bambino diverso dagli altri perché è sempre stato più grande rispetto alla sua età». ■



PAOLA COMINETTA

### Da non lasciare sole

Sono le famiglie in cui è presente un figlio con grave disabilità e nella fattispecie con distrofia muscolare

# La **malattia** di Charcot-Marie-Tooth

di Filippo Maria Santorelli

IRCCS Fondazione Stella Maris di Calambrone (Pisa)

Dedichiamo **un'ampia scheda** a questa **polineuropatia degenerativa sensitivo-motoria**, dovuta all'alterazione di uno dei **numerosi geni** - alcuni dei quali ancora non noti - che determinano la **formazione del nervo**

**P**er **neuropatia** si intende un qualsiasi processo patologico che colpisca un **nervo** e ostacoli il passaggio di informazioni dal cervello ai muscoli striati e lisci - portate dalle fibre motorie e vegetative - e dalla periferia (cioè da cute, articolazioni, tendini, muscoli, visceri ecc.) al centro (fibre sensitive).

Le neuropatie possono interessare un solo nervo (*mononeuropatie*) oppure essere diffuse e coinvolgere le fibre più lunghe, cioè quelle destinate ai segmenti distali degli arti (*polineuropatie*). Queste ultime possono essere dovute a svariate cause, tra cui quelle *genetiche* (degenerative o metaboliche), *tossiche*, *carenziali*, *infiammatorie*, *infettive* ecc.

## Le caratteristiche

La **malattia di Charcot-Marie-Tooth** (d'ora in poi CMT) è una **polineuropatia degenerativa sensitivo-motoria**, dovuta all'alterazione di uno dei numerosi geni - alcuni dei quali ancora non noti - che determinano la formazione del nervo. Si tratta in realtà di una *sindrome* (ossia di un insieme di malattie) progressiva, che peggiora con il tempo, potendo portare ad esiti completamente diversi tra loro: da insignificanti variazioni nelle capacità motorie, all'atrofia degli arti - che arrivano ad assumere una carat-

teristica forma assottigliata - con una serie di effetti correlati, da difficoltà di deambulazione e dolori muscolari, fino - in rari casi - alla necessità permanente della carrozzina. La progressione, però, è **molto lenta** e vi possono essere lunghi periodi di stazionamento.

Sebbene possa rivelarsi anche in età adulta, la CMT esordisce di solito prima dei 20 anni e può manifestarsi in forme più o meno invalidanti. La frequenza - probabilmente sottostimata - è di un caso ogni 2.500 persone. La gravità è variabile non solo tra famiglie differenti, ma anche all'interno di una stessa famiglia: si riscontrano infatti casi lievissimi, in cui l'unica alterazione è il *piede cavo* e casi (rari), in cui la capacità di camminare è persa o molto ridotta.

## Trasmissione e forme

Sono noti quasi **trenta geni malattia**, ma molti sono ancora da scoprire. La trasmissione avviene più spesso con modalità *autosomica dominante* (basta cioè ereditare una copia alterata del gene da uno dei genitori per manifestare la malattia), ma sono note anche alcune forme a trasmissione *autosomica recessiva* (i genitori sono portatori sani e ciascuno dei figli ha il 25% di probabilità di essere affetto) o legate al *cromosoma X* (le donne sono colpite in forma lieve e ciascuno dei loro figli maschi ha il 50% di probabilità di ereditare la malattia, che manifesterà però in forma più grave). Questi di seguito sono i maggiori **sottotipi**:

- **Tipo 1:** sono le **forme demielinizzanti**, in cui la guaina che riveste il nervo, detta *mielina*, si consuma lentamente, alterando la conduzione nervosa. L'ereditarietà autosomica è dominante (maggioranza dei casi) o recessiva o legata al sesso. Tra queste forme, si riconoscono: la **CMT1A**, che è la più frequente (80% dei casi di CMT) e il cui difetto genetico è sul cromosoma 17. In questo caso avviene una duplicazione del gene *PMP22* (della proteina mielinica periferica); la **CMT1B**, ove il difetto è dato da una mutazione del gene della *PO* situato sul cromosoma 1, anch'esso addetto alla mielina; l'**HNPP**,

neuropatia ereditaria con predisposizione alle paralisi da compressione, ciò che significa avere una predisposizione all'addormentamento degli arti in certe posizioni. Qui, nella maggioranza dei casi, invece di una duplicazione c'è una delezione (assenza) dello stesso gene *PMP22*; la **CMTX**, con una mutazione del gene della *connessina 32*, differenziata più che altro per il tipo di ereditarietà, legato al cromosoma X. Si trova anche raramente come forma assonale.

- **Tipo 2:** sono le **forme assonali**, in cui viene compromesso il "core" del nervo, cioè l'assone. Se ne distinguono anche qui diverse forme.

- La **sindrome di Dejerine-Sottas (DSS)** - che può essere dovuta a mutazione di almeno cinque geni - è considerata la variante più severa delle diverse forme demielinizzanti, dominanti o recessive, con un esordio entro i primi due anni di vita e con deficit motori gravi, spesso estesi anche prossimalmente, nonché con atassia e malformazioni scheletriche gravi (*piele cavo e scoliosi*).

### Gli esordi

L'inizio della CMT avviene per lo più **in maniera lenta** e spesso i primi sintomi vengono riferiti a cause non neurologiche, guardando cioè in prevalenza all'indebolimento dei muscoli, che consegue alla degenerazione delle fibre nervose motorie. Solo in pochi casi la malattia colpisce abbastanza rapidamente la muscolatura dei piedi e delle gambe, per poi rimanere stazionaria per qualche decennio.

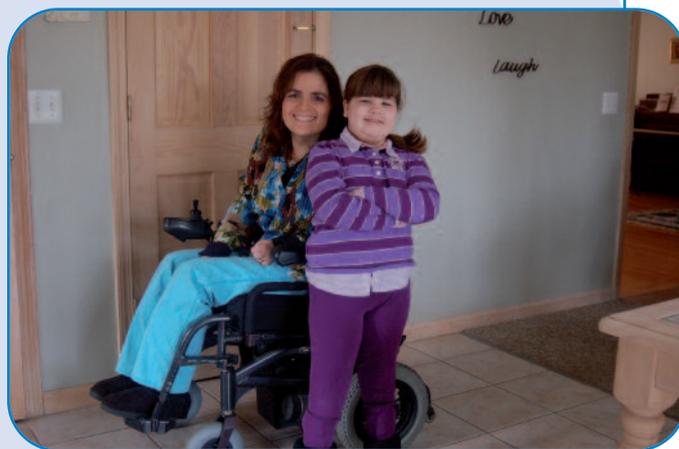
I primi sintomi sono: inciampo sull'avampiede o per piccoli gradini (più frequente a piedi nudi), distorsioni di caviglia, goffaggine nel camminare, crampi ai polpacci. Spesso il paziente migliora spontaneamente il cammino, utilizzando scarpe con il tacco e facendo rialzare la parte laterale della suola, ove si consuma di più. Con il passare del tempo, l'indebolimento della flessione dorsale dei piedi si accentua e il paziente è costretto a sollevare le ginocchia più del normale, per evitare di inciampare con la punta dei piedi: questo cam-

mino - che ricorda quello del cavallo - è detto deambulazione **"steppante" o equina**, ed è piuttosto stancante.

Raramente la malattia si diffonde ai muscoli delle cosce, con conseguente scarso controllo del ginocchio e cadute, che possono portare alla decisione di utilizzare la carrozzina. Per quanto poi riguarda le mani, l'inizio dei sintomi è più tardivo e spesso l'indebolimento è talmente lieve che non determina un deficit funzionale. I disturbi più frequentemente lamentati sono difficoltà ad abbottonarsi e a sbottonarsi, a usare chiusure lampo, a cucire, a scrivere calcando, a girare la chiave, a svitare tappi e coperchi di barattoli. Questi problemi si accentuano con il freddo, che comporta anche una sensazione molesta alle gambe, un peggioramento dell'equilibrio e della sensibilità fine.

Il dolore non è frequente e, a parte i crampi, non è dovuto alla neuropatia, ma alle sue conseguenze sull'apparato osteoarticolare (deformità dei piedi e delle ginocchia, artrosi, esiti di traumatismi).

Sebbene dopo i 50 anni di età si verifichi →



### Marybeth Calderone

La fonia americana è affetta dalla malattia di Charcot-Marie-Tooth, come la figlia Grace

un lento peggioramento, nella maggior parte dei casi la **disabilità non è grave**; inoltre, la durata della vita non è ridotta a causa della malattia.

L'indebolimento dei muscoli si accompagna al loro assottigliamento (*atrofia muscolare*). Una deformità tipica, ma non esclusiva della CMT, è il già citato *piede cavo*, presente nella maggioranza dei casi. Nel 10% dei casi vi è *cifoscoliosi*. Esistono infine forme rarissime in cui si indeboliscono anche i muscoli respiratori e quelli della fonazione, con paralisi delle corde vocali, come pure forme in cui sono compromessi altri organi e apparati (specie l'orecchio, con sordità neurosensoriale e l'occhio con atrofia ottica).

Certamente la ricerca dovrà percorrere ancora molta strada per avere un quadro completo e certo delle caratteristiche sintomatologiche della CMT, ma in ogni caso si può dire che essa solo di rado comprometta totalmente l'autonomia della persona e solo in poche situazioni presenti una disabilità grave, tanto da costringere all'uso della carrozzina.

### Esami e diagnosi

A seguito di una diagnosi di sospetta CMT, in genere si procede all'**esame elettrofisiologico** che permette di misurare la VCM (velocità di conduzione nervosa, rallentata nelle forme demielinizzanti) e l'ampiezza del potenziale composto motorio e sensitivo (ridotta in tutte le forme), fornendo quindi le indicazioni per le indagini genetiche. Segue il **test genetico**, con lo studio del DNA, dopo un semplice prelievo del sangue. La **biopsia** del nervo dovrebbe essere sempre l'ultima indagine, da considerarsi solo in casi particolari e quando gli esami precedenti non abbiano identificato alcuna delle forme di CMT rilevabili con i test a disposizione.

E tuttavia, la malattia può essere dovuta all'alterazione di tanti geni la cui lista è destinata ad allungarsi nel tempo. Fra qualche anno è probabile che le varie forme di CMT saranno classificate in base al gene e alla mutazione, anziché in base alla VCM e all'ereditarietà. Non essendo quindi stati ancora individuati molti difetti genetici, il risultato del test potrebbe solo escludere parte delle forme, senza però arrivare alla

diagnosi effettiva. Identificare le basi genetiche permette comunque al malato di pianificare il proprio futuro, decidendo ad esempio per un'interruzione di gravidanza con maggiore consapevolezza e gestendo meglio il trattamento riabilitativo.

Va detto per altro che quasi tutti i casi gravi noti sono figli di persone che, al momento del concepimento, non avevano ancora manifestato **alcun sintomo** (per il fenomeno dell'*anticipazione*) oppure erano **portatori sani** (*forme recessive*).

### Ricerche e trattamenti

Non esistono ancora cure per la CMT e anzi molti farmaci sembrerebbero dannosi al sistema nervoso. Uno studio sperimentale con **acido ascorbico** (vitamina C) ha mostrato buona tolleranza, ma nessuna differenza rilevante tra i gruppi valutati, né in termini di velocità di conduzione, né di forza muscolare, tempo di marcia o qualità della vita.

In realtà si ipotizzava un effetto migliore, pensando alla capacità dell'acido ascorbico di condurre all'inibizione del gene della PMP22 e dunque a una riparazione della guaina mielinica che circonda il nervo. Ciò nonostante, la dose di acido ascorbico a 3 grammi al giorno ha avuto un minimo effetto sui sintomi motori e sensitivi dei pazienti, per cui è possibile che **nuovi trial** di maggiore durata partano nel prossimo futuro. Va in ogni caso ricordato che la vitamina C **non dev'essere assunta** senza controllo medico, perché, pur essendo considerata innocua, è una medicina e può, in forte quantità, avere **effetti tossici**, particolarmente nei bambini e nelle donne in gravidanza.

Al momento, quindi, i pazienti possono convivere meglio con la CMT, grazie alla **riabilitazione** che ha dato ottimi risultati. Anche in questo campo, per altro, le conoscenze sono insufficienti a individuare percorsi mirati e utili a impedire l'eventuale progressione del male ed è necessaria una maggiore ricerca clinica. È importante, ad esempio, non sottovalutare i problemi legati all'equilibrio ed evitare di cadere, perché lunghi periodi di immobilizzazione possono essere deleteri per i pazienti. ■

## Tosse e malattie neuromuscolari

di Giancarlo Garuti e Mirco Lusuardi

Il **meccanismo** della tosse è di importanza vitale per la **funzionalità** e la protezione delle vie aeree. Per le persone con una **malattia neuromuscolare**, poi, questo processo fisiologico va seguito **molto attentamente**

**L**a tosse è un meccanismo importante per eliminare l'eccesso di secrezioni e corpi estranei dalle vie aeree, soprattutto in persone con una malattia intrinseca dell'apparato respiratorio o con debolezza dei muscoli respiratori. La **tosse inefficace** è una delle principali cause di mortalità e morbilità, in quanto può comportare la chiusura dei territori polmonari ai flussi ispiratori, per la formazione di tappi di muco denso che ostruiscono le vie aeree di piccolo e medio calibro, provocando ripetuti episodi di bronchite e broncopneumonia.

Dobbiamo inoltre tenere conto che - in pazienti con compromissione consensuale della deglutizione - tale deficit può favorire l'inalazione di **materiale alimentare**, in quanto, non agendo come riflesso protettivo, esso non può impedire l'ingresso di cibo nelle prime vie aeree.

### Tosse inefficace

La tosse è un riflesso complesso che inizia con i **recettori irritativi** a rapido adattamento, che si trovano in maggiore concentrazione nella parete posteriore della trachea, nella carena e nelle biforcazioni delle grandi vie aeree, diradandosi poi nelle vie aeree più piccole distali e scomparendo al di là dei bronchioli respiratori.

Essi sono composti sia da recettori *meccanici* che *chimici* e rispondono a una vasta gamma di materiale stimolante esterno.

Le **afferenze vagali** sembrano giocare il ruolo più importante nella trasmissione della stimolazione neurosensitiva dalle vie aeree al centro della tosse, che si trova diffusamente nel midollo allungato. L'arco riflesso è completato da efferenze che provengono dal gruppo respiratorio ventrale e che inviano i motoneuroni ai muscoli inspiratori ed espiratori, alla laringe e all'albero bronchiale. Il nervo frenico e i nervi motori spinali trasmettono quindi gli impulsi efferenti alla muscolatura respiratoria, così come i rami laringei ricorrenti del nervo vago alla laringe. Le interruzioni di questo arco riflesso attraverso la distruzione dei nervi afferenti - a causa di una malattia muscolare intrinseca o di malattie del sistema nervoso centrale - possono causare la tosse inefficace. →



### Tilly

Una giovane americana affetta da **amiotrofia spinale**, che usa una macchina per la tosse assistita

**Altri fattori di inefficienza**

L'efficienza della tosse non si basa solo sulla fisiologia intatta della funzionalità midollare e della muscolatura respiratoria, ma anche sulle **condizioni intrinseche** delle vie aeree, pensando ad esempio alla quantità e alla qualità delle secrezioni, a un epitelio respiratorio integro e a un adeguato calibro delle vie aeree.

I pazienti con debolezza muscolare inspiratoria ed espiratoria - e in particolare in casi di malattie restrittive, che come condizione principale associano una riduzione dei volumi polmonari - hanno **difficoltà di espettorazione**, soprattutto se vi è un eccesso di secrezioni associate a un'infezione del tratto respiratorio superiore. Come in un circolo vizioso, è stato dimostrato che le infezioni delle vie aeree superiori possono compromettere ulteriormente la tosse nei pazienti con malattia neuromuscolare: vi è infatti una riduzione della capacità vitale e della forza della muscolatura respiratoria, con conseguente aumento dell'anidride carbonica e riduzione dell'ossigenazione ematica, che ritornano a valori normali dopo adeguate terapie.

Altri fattori che influenzano direttamente l'efficienza della tosse e, di conseguenza, la *clearance* ["depurazione", *N.d.R.*] della secrezione di muco, riguardano la *viscoelasticità* e la *profondità delle secrezioni*.

L'infiammazione acuta o cronica, infine, può disturbare la funzione ciliare attraverso un danno diretto all'epitelio delle vie respiratorie.

**Fisiologia della tosse**

Dal punto di vista meccanico, la tosse è costituita da alcune **fasi distinte**: una di *irritazione*, in cui vi è uno stimolo che scatena l'arco riflesso, una di *inspirazione*, in cui si inspira aria fino all'85-90% della capacità polmonare totale. Tale fenomeno è seguito da una rapida chiusura della glottide per circa 0,2 secondi.

Contemporaneamente, in questa fase, vi è la contrattura dei muscoli addominali e intercostali (*muscoli respiratori accessori*), per la quale si consegue un aumento della pressione intrapleurica. L'apertura improvvisa delle corde

vocali porta normalmente a un flusso respiratorio che varia tra i 360 e i 1.200 litri al minuto (d'ora in poi l/min).

**I pazienti neuromuscolari**

Nei pazienti neuromuscolari l'inefficienza della tosse può essere la conseguenza della compromissione di ciascuna delle **tre seguenti fasi**:

1) La debolezza della muscolatura inspiratoria e la concomitante riduzione della *compliance* ["distensibilità", *N.d.R.*] polmonare - dovuta alla formazione di microatelettasie - impedisce un riempimento volumetrico adeguato, che causa la riduzione della forza di ritorno elastico della parete toracica e del parenchima polmonare e un'alterazione del punto ideale nella curva *lunghezza/tensione* dei muscoli addominali, due fattori essenziali alla generazione della pressione espiratoria nell'ultima fase della tosse.

2) Quando compare un deficit bulbare, vi è un'incapacità di addurre la glottide e tale situazione non permette di ottenere un'adeguata pressione intratoracica, generata dalla concomitante contrazione dei muscoli addominali. La sola paralisi degli adduttori della glottide non rappresenta una causa di completa inefficienza della tosse: infatti, molto spesso, i pazienti portatori di cannula tracheostomica riescono a portare le secrezioni fino alla porzione prossimale della cannula mediante una manovra di espirazione forzata.

3) La riduzione di forza dei muscoli addominali ed espiratori accessori genera un'insufficiente pressione positiva intratoracica, fenomeno che riduce il flusso espiratorio.

Pertanto, le misure fondamentali per la valutazione della tosse sono quelle che misurano le pressioni, i volumi e i flussi in fase inspiratoria ed espiratoria, come le massime pressioni inspiratorie ed espiratorie (**MIP** e **MEP**), il picco di flusso espiratorio (**PEF**), il picco di flusso della tosse (**PCF**), la capacità vitale (**CV**) e la massima capacità inspiratoria (**MIC**).

**Come misurare una tosse efficiente**

La **MIP** valuta la forza prodotta dalla muscolatura inspiratoria e una sua riduzione implica

una riduzione della capacità di acquisire un volume pretussivo efficace. La **MEP**, invece, valuta la fase di compressione toracica e quindi la forza dei muscoli espiratori in grado di generare un flusso espiratorio efficace.

E ancora, il **PEF** è il flusso massimo ottenuto durante una manovra di espirazione forzata, a partire dalla capacità polmonare totale (**TLC**): esso indica quanto un paziente riesca ad effettuare una manovra di espirazione forzata massimale. Il **PCF**, invece, misura il flusso espiratorio dopo la fase compressiva a glottide chiusa. Se il rapporto PCF/PEF risulta essere maggiore di 1, la funzionalità della glottide si ritiene conservata.

Secondo alcuni autori (**Bach**), l'assistenza alla tosse è necessaria se il PCF è minore di 160 l/min, secondo altri (**Soudon**), se è minore di 180 l/min e in ogni caso è raccomandabile, se è minore di 270 l/min. Uno studio del gruppo di Bach ha dimostrato anche che un PCF minore di 160 l/min è associato al successo nell'estubazione o alla decannulazione nei malati neuromuscolari.

È possibile inoltre che durante episodi di infezioni respiratorie, un valore di PCF di 270 l/min non consenta al soggetto di proteggere le proprie vie aeree. Per questo motivo, le **Linee Guida** stilate nel 2008 dall'American College of Chest Physicians (ACCP), relative ai pazienti con **distrofia di Duchenne**, che devono essere sottoposti a sedazione o anestesia per interventi chirurgici, raccomandano l'assistenza manuale e/o meccanica alla tosse, in presenza di PCF minore di 270 l/min o di MEP minore di 60 centimetri H<sub>2</sub>O.

La **MIC**, infine, è il massimo volume di aria accumulabile passivamente nei polmoni per effetto di una determinata pressione di insufflazione: se è inferiore a 1.500 cc, occorrono tecniche supplementari alla sola assistenza manuale alla tosse.

Uno studio del 2005 (Tebbia e altri) ha dimostrato come queste misure (CV, MIP, MEP, MIC e TLC) siano strettamente correlate col picco di flusso della tosse (PCF), misurato con lo strumento *Peak Flow Meter*.

## A SCUOLA CON NEMO

Secondo posto, su sessantadue candidature pervenute, per il progetto *A scuola con NEMO*, nell'ambito del **Premio Alesini 2011**, *Buone Pratiche in Sanità*, promosso da Cittadinanzattiva-Tribunale per i Diritti del Malato: è stato questo l'ottimo risultato recentemente ottenuto dal **Centro Clinico NEMO** di Milano.

«*A scuola con NEMO* - spiega la neuropsichiatra infantile **Ksenija Gorni**, responsabile del progetto - è un'iniziativa educativo-assistenziale riservata ai caregiver [“*assistenti di cura*”, *N.d.R.*] di bambini affetti da **patologie muscolari**, concepita per aiutare a far fronte alle comuni esigenze clinico-gestionali quotidiane, quali il momento del bagnetto o della pappa, l'educazione sulle possibili problematiche respiratorie e cardiologiche, la gestione degli interventi preventivi di situazioni critiche, in un'ottica di miglioramento della situazione medica, e socio-emotiva, dei pazienti e delle loro famiglie. La nostra speranza è che, al termine di questa esperienza, la tipologia di approccio da noi applicata possa essere **replicata** in strutture simili al Centro NEMO, dotate quindi di un team multispecialistico». ■ **C.N.**

Esiste infine uno stretto rapporto tra il PCF e il rischio di soffrire di un ingombro delle vie respiratorie, a causa del catarro prodotto in seguito a un'infezione.

In conclusione, con queste rapide note, abbiamo voluto soprattutto dimostrare che la tosse risulta essere di **importanza vitale** per la funzionalità e la protezione delle vie aeree e che chiaramente i pazienti con una malattia neuromuscolare devono avere cura e fare attenzione alla funzionalità di tale processo fisiologico. ■

*Gli Autori del presente testo (Struttura Operativa Complessa di Riabilitazione Respiratoria dell'Ospedale San Sebastiano di Correggio, AUSL di Reggio Emilia) hanno anche indicato una **bibliografia** sull'argomento che tutti gli interessati possono richiedere alla nostra redazione (tel. 049/8024303, [redazione@eosservice.com](mailto:redazione@eosservice.com)).*