

PARTONO I TRIAL CLINICI SULLA SMA

Arruolato il primo paziente italiano con atrofia muscolare spinale per il primo studio al mondo che utilizza su questo tipo di pazienti una molecola (Roche) che agisce a livello genetico intervenendo sulla mutazione alla base della malattia e aumentando la produzione di una proteina i cui bassi livelli sono responsabili del danno a carico dei motoneuroni e dei conseguenti segni clinici. L'Italia è coinvolta fin da questa prima fase dedicata a esplorare la non tossicità del prodotto in una fascia di età molto ampia. Lunedì 17 novembre è stato avviato lo screening e dalla settimana successiva è iniziata la somministrazione del farmaco. Lo studio viene condotto al Policlinico Gemelli, Università Cattolica Sacro Cuore, Roma.

Mentre chiudiamo questo numero di DM, fervono i preparativi per la partenza di un secondo studio che utilizza una molecola con azione simile a livello genetico (ISIS), che ha già superato le prime fasi di non tossicità negli Stati Uniti ed è pronta per la valutazione dell'efficacia nei bambini affetti dalla SMA di tipo I. Lo studio coinvolgerà gli Stati Uniti e l'Europa e in Italia verrà condotto al Policlinico Gemelli, Università Cattolica Sacro Cuore, Roma e all'Ospe dale Giannina Gaslini di Genova.

Per informazioni: Famigliesma.org.

GNAMM, IN ATTESA DEI FONDI

Non sono ancora arrivati i fondi per completare l'informatizzazione del *Questionario* previsto per la partenza del progetto GNAMM (Gruppo Neurolo-

gia Alimentazione Malattie neuro-Muscolari) che quindi rimane al momento ancora in sospeso. Ricordiamo che UILDM aderisce al progetto insieme ad altre associazioni nel campo delle malattie neuromuscolari, poiché scopo dello stesso è indagare possibili correlazioni tra diete alimentari diverse, qualità di vita e manifestazioni della malattia neuromuscolare.

I Soci UILDM verranno avvertiti dell'avvenuta pubblicazione online del *Questionario*, messo a punto da un gruppo di lavoro coordinato dalla neuropsichiatra infantile e presidente della Sezione UILDM di Bologna Antonella Pini insieme al Socio di UILDM Padova Aldo Bisacco, e invitati a compilarlo rispettando istruzioni e scadenza.

Rimandiamo a un approfondimento nel prossimo numero di DM.

MALATTIA DI POMPE, L'AGGIORNAMENTO

Con il sostegno della Sezione UILDM di Salsomaggiore e Parma, il 29 novembre si è svolto a Parma il convegno "La malattia di Pompe: aggiornamenti clinico-terapeutici". La malattia di Pompe o glicogenosi di tipo II è una patologia muscolare metabolica rara, cronica e disabilitante, caratterizzata dal mancato smaltimento del glicogeno. Nella forma infantile tipica interessa soprattutto il cuore e i muscoli respiratori e può essere anche fatale. Nella forma giovanile e adulta la malattia è meno severa, ma la diagnosi più complessa e, talora, tardiva. Dal 2006, può essere efficacemente trattata attraverso la terapia enzimatica sostitutiva somministrata per via endovenosa.

Sezioni UILDM, a voi la scelta

Di fronte al successo riscontrato all'ultima Giornata Scientifica Nazionale UILDM, svoltasi a giugno 2014 nell'ambito delle scorse Manifestazioni Nazionali associative a Lignano Sabbiadoro (UD), la Commissione Medico-Scientifica UILDM, riunitasi venerdì 31 ottobre nella sede padovana della Direzione Nazionale dell'Associazione, ha deciso che riproporrà la stessa formula anche per il 2015. Si tratta di prendere nuovamente spunto dalle esigenze dei Soci e costruire la scaletta degli interventi sulla base degli input arrivati dalle Sezioni, deputate a individuare e raccogliere i temi di maggiore interesse per i pazienti e le famiglie. L'idea, nuova per il 2014, è stata molto apprezzata dai Soci, che sono dunque invitati fin d'ora a contattare la Commissione suggerendo argomenti preferenziali da approfondire.

Basta mandare una e-mail a: commissionemedica@uildm.it.

Esplorando il DNA

a cura della Commissione Medico-Scientifica UILDM

Completiamo **la relazione** iniziata nello scorso numero di DM a proposito degli **interventi** della Giornata Scientifica Nazionale, svoltasi nell'ambito delle **Manifestazioni** UILDM 2014 a cura della Commissione Medico-Scientifica

Identificare il portatore

di **Luisa Politano**
Presidente CMS UILDM

La genetica è la scienza che studia le modalità di trasmissione dei caratteri ereditari. Nel 1865 un monaco boemo, Gregorio Mendel, pubblicò i risultati di varie sperimentazioni sulle piante, che permisero di formulare le leggi che stanno alla base dell'ereditarietà. Basta camminare per strada



CLAUDIO DE ZOTTI

per rendersi conto dell'estrema variabilità esistente tra gli individui. Questa diversità biologica è il risultato del patrimonio di geni che ogni individuo ha ricevuto dai propri genitori al momento della fecondazione. I geni sono sequenze compresse di DNA (acido desossiribonucleico, la molecola della vita) presenti in duplice copia (alleli), uno di origine materna e l'altro di origine paterna. Sono localizzati sui cromosomi, presenti nel nucleo di tutte le cellule che costituiscono il corpo umano. Ogni cromosoma contiene numerosi geni, ognuno responsabile della sintesi (produzione) di proteine che rappresentano "i mattoni" del nostro organismo.

La specie umana possiede 46 cromosomi, 23 di origine materna e 23 di origine paterna, organizzati in coppie, inseparabili come i carabinieri. 22 di queste coppie sono costituite da cromosomi uguali tra di loro e sono detti "autosomi". La coppia 23 è diversa nei due sessi, in quanto è costituita da 2 cromosomi uguali "XX" nella donna e da 2 cromosomi diversi "XY" nell'uomo. Da questo si deduce che, al momento del concepimento e della formazione dello zigote derivante dalla fusione della cellula uovo con lo spermatozoo, è il padre a decidere il sesso del nascituro, trasmettendogli alternativamente il cromosoma X, con il risultato di una figlia femmina, o il cromosoma Y con il →

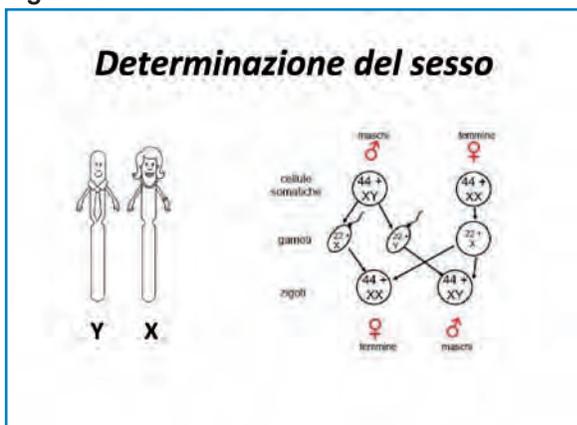
LA COMMISSIONE MEDICO-SCIENTIFICA IN VIA VERGERIO



Venerdì 31 ottobre la Commissione Medico-Scientifica UILDM si è riunita a Padova nei locali rinnovati della Direzione Nazionale dell'Associazione, di cui abbiamo scritto sopra (da p. 3). Presenti cinque componenti e tre collegati via Skype (Banfi, Cellotto e Messina).

Da sinistra in alto in senso orario nelle foto: Angela Berardinelli, Filippo Maria Santorelli, Federico Sciarra, Luisa Politano e Maria Elena Lombardo. In basso, tra Politano e Lombardo, Matteo Falvo, consigliere nazionale UILDM con delega ai rapporti con la CMS.

Figura 1



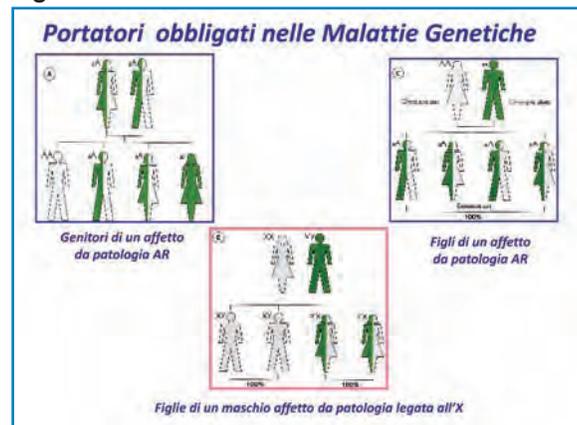
risultato di un figlio maschio (si veda Figura 1).

I caratteri ereditari si dividono in dominanti se si esprimono già in singola copia (carattere portato da un solo allele) e recessivi se necessitano, per esprimersi, della presenza di entrambi gli alleli. Pertanto distinguiamo un'ereditarietà autosomica dominante; un'ereditarietà autosomica recessiva; un'ereditarietà legata al sesso, cioè legata al cromosoma X.

Una malattia può insorgere in un individuo o perché ereditata da uno o entrambi i genitori, o per effetto di una nuova mutazione (variazione della sequenza del DNA rispetto a quella originaria), insorta al momento del concepimento. Mentre non si è in grado di prevedere e prevenire le nuove mutazioni, molto si può fare per evitare la nascita di un secondo affetto nella stessa famiglia, mediante l'individuazione dei portatori.

Va sottolineato che solo nelle malattie trasmesse con carattere autosomico recessivo o legato all'X esistono i portatori, cioè individui apparentemente sani che "portano" nel loro patrimonio genetico un gene mutato. La presenza dell'altro allele corretto non permette che la malattia si manifesti, ma se un portatore incontra un individuo portatore dello stesso difetto (patologie a trasmissione autosomica recessiva), questa coppia avrà il 25% di probabilità di mettere al mondo un figlio malato, indipendentemente dal sesso. È questo il caso dell'anemia mediterranea, della fibrosi cistica e, nel nostro campo, delle atrofie muscolari spinali, delle distrofie e miopatie congenite, delle tante

Figura 2



forme di distrofia dei cingoli. Se invece la malattia è legata al sesso (cromosoma X) sono di solito le madri a essere portatrici asintomatiche del gene, che possono trasmettere al 50% dei figli maschi che risulteranno affetti (con un solo cromosoma X, difettoso) e al 50% delle figlie femmine che risulteranno a loro volta portatrici del difetto. Le malattie di nostro interesse con questo meccanismo di trasmissione ereditaria sono le distrofie muscolari di Duchenne, di Becker, di Emery Dreifuss, la malattia di Kennedy.

Lo stato di portatore può essere accertato attraverso la consulenza genetica, che ha lo scopo di fornire informazioni e supporto a persone che sono o possono essere a rischio di malattie genetiche, attraverso colloqui con il genetista clinico che, avvalendosi del contributo di un'equipe multidisciplinare, valuterà la possibilità di identificare la presenza del gene mutato nei familiari (genitori, fratelli, figli) di individui affetti da patologie autosomiche, dominanti o recessive, e nelle madri, sorelle, eccetera correlate a pazienti affetti da patologie legate all'X. Alcuni individui tuttavia sono geneticamente "portatori obbligati": sono i genitori e i figli di un affetto da malattie autosomiche recessive, e le figlie di un affetto da malattia legata all'X (si veda Figura 2).

Bisogna tenere conto del fatto che:

- per accertare lo stato di portatore è necessario che nell'affetto siano già stati individuati sia il gene che la mutazione responsabili della malattia;
- è importante accertare il proprio stato di portato-

re/portatrice prima di programmare una gravidanza, perché solo in questo caso sarà possibile accedere alla diagnosi prenatale di feto affetto, ove richiesta.

Nel prossimo numero di DM mi addentrerò nelle metodiche più idonee a evidenziare la presenza di mutazioni geniche nei familiari a rischio di soggetti affetti da malattie genetiche.

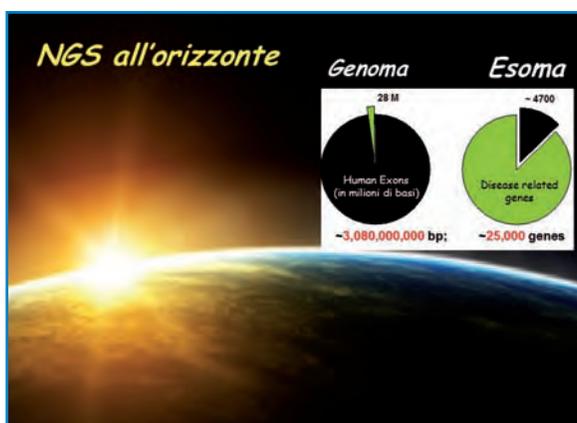
Il sequenziamento del DNA

di **Filippo Maria Santorelli**
IRCCS Fondazione Stella Maris di Calabrone (Pisa)
CMS UILDM

Il sequenziamento del DNA, ossia la lettura e l'analisi del nostro materiale genetico "mattoncino per mattoncino", è un ambito di ricerca in piena evoluzione e rappresenta la modalità di indagine che ha permesso negli anni l'identificazione di un gran numero di nuove cause di distrofie muscolari e miopatie (congenite o metaboliche) e offerto a molti pazienti una diagnosi molecolare sicura.



Tuttavia, una grande fetta di pazienti resta ancora senza diagnosi e tuttora le nostre conoscenze scientifiche lasciano senza nome circa il 30-40% delle malattie neuromuscolari. Durante l'ultima Giornata Scientifica Nazionale UILDM ho potuto discutere su come la tecnologia e la ricerca scientifica stiano offrendo nuove risposte per chi è ancora in cerca di diagnosi a livello del DNA.



Il rapido sviluppo delle tecnologie di sequenziamento di nuova generazione (metodologia NGS-Next Generation Sequencing) rappresenta uno dei futuri sviluppi del settore in quanto consente la lettura multipla e parallela di singoli frammenti di DNA, passando in rassegna milioni di paia di basi in poche ore. La disponibilità di algoritmi bio-informatici utilizzati ad hoc consente analisi efficienti di questa enorme mole di dati e facilita la sua traduzione in un dato utile per il medico e il paziente. Tali novità potrebbero trasformare la medicina nel prossimo futuro, offrendo nuove modalità di diagnosticare malattie.

Tali modalità di indagine stanno divenendo pratica comune nel laboratorio che mira a identificare le basi genetiche di una distrofia muscolare, ma rappresentano anche una modalità di ricerca avanzata in quanto permettono di analizzare molteplici geni causa di malattia muscolare (anche centinaia) in contemporanea in un singolo paziente. Uno studio guidato dal professor Vincenzo Nigro, un ricercatore Telethon della Seconda Università di Napoli ha di recente dimostrato come tale strumento possa consentire una diagnosi molecolare in circa il 30%

«Le tecnologie di sequenziamento di nuova generazione potrebbero definire molte delle malattie neuromuscolari ancora senza nome»

dei pazienti in maniera certa e in un altro 30% in maniera altamente probabile.

Tuttavia, non sono "tutti fiori" i risultati delle metodologie NGS. Le difficoltà a chiarire tra le diverse varianti genetiche quale (o quali) siano realmente determinanti la malattia restano alte, così come la fattibilità tecnica di gestire con sicurezza la mole dei dati generati o la loro trasmissione ai pazienti, e pure la possibilità che si identifichino in modo incidentale alterazioni genetiche predittive di malattie per cui non vi è richiesta da parte del paziente o non sono presenti sintomi clinici. Questi e altri limiti saranno migliorabili nei prossimi anni e la meto- ➔

dologia NGS diventerà parte della pratica clinica. In prospettiva futura, anche grazie allo svilupparsi della terza generazione di analizzatori del DNA, si potrebbe immaginare anche un uso più pratico estraendo dal DNA di un individuo le informazioni atte a valutare la risposta individuale ai farmaci. Una tecnologia oltremodo "intelligente", che consentirebbe di evitare l'uso inappropriato di farmaci costosi, se inefficaci, e di risparmiare inutili effetti collaterali ai pazienti.

Posso avere un figlio?

di Arianna Pagano
Medico Specializzato in Ginecologia
e Ostetricia, A.O. Città della Salute
e della Scienza di Torino



Grazie alle recenti acquisizioni mediche, chirurgiche e farmacologiche, la qualità di vita delle pazienti affette da malattie neuromuscolari è in continuo miglioramento, e non è raro che esse desiderino costruire una famiglia e quindi affrontare una gravidanza.

Di seguito cercherò di rispondere alle domande che più frequentemente queste donne si pongono pur considerando che, essendo le malattie neuromuscolari molto varie e differenti tra loro, è difficile fornire risposte univoche.

Potrò mai avere dei figli?

Per la maggior parte delle patologie neuromuscolari non esistono studi specifici sulla fertilità. La più studiata è la distrofia di Steinert, che è correlata a una riduzione della fertilità maschile (dovuta ad atrofia delle gonadi), mentre per quanto riguarda la fertilità femminile i risultati sono discordanti.

La gravidanza sarà influenzata dalla mia malattia?

Il tasso di aborto spontaneo nelle donne con malattia neuromuscolare non è aumentato, mentre è lievemente aumentato il tasso di parto pretermine, soprattutto nella DM1 (distrofia miotonica di tipo I), nella SMAIII (atrofia muscolare spinale III), nella GBS (Sindrome di Guillain-Barré) e nella Miastenia Gravis (correlato, in quest'ultimo caso, a un aumento della rottura pretermine delle

membrane). Nella DM1 è segnalata una maggiore incidenza di alcune patologie ostetriche (preeclampsia, polidramnios, placenta previa, infezioni delle vie urinarie). Il parto spontaneo è consigliato rispetto al taglio cesareo, ma è gravato da un maggior rischio di parto operativo (ventosa/forcipe) e di taglio cesareo urgente in travaglio. È stata segnalata un'aumentata mortalità neonatale nella DM1 (riguardante però i neonati affetti dalla malattia), nella Miastenia Gravis e nelle malattie infiammatorie idiopatiche (in queste ultime il tasso di mortalità fetale è strettamente dipendente dal grado di attività della malattia materna). La Miastenia Gravis è inoltre correlata a due rari ma complessi quadri neonatali (Artrogriposi multipla congenita e Miastenia grave neonatale).

La progressione della mia malattia sarà influenzata dalla gravidanza?

Riacutizzazioni o esacerbazioni della sintomatologia sono frequenti in gravidanza e/o in puerperio, ma raramente la gravidanza influisce sul decorso globale della malattia.

Come farò a sapere se mio figlio è affetto dalla mia stessa malattia?

Nelle malattie neuromuscolari ereditarie è possibile, attraverso le tecniche di diagnosi prenatale invasiva (villocentesi e/o amniocentesi), ricercare la presenza della mutazione direttamente sul DNA fetale, ma solo qualora la mutazione sia nota (già identificata sulla madre o altri familiari affetti). Con la sentenza del Tribunale di Roma del 2013, che ha parzialmente modificato la Legge 40/2004 sulla Procreazione medicalmente assistita, è possibile per le coppie fertili ma portatrici di anomalie genetiche accedere alla diagnosi preimpianto, cioè l'analisi genica degli embrioni coltivati in vitro, con impianto in utero solo di quelli non portatori dell'anomalia ricercata.

In conclusione, dal momento che le malattie neuromuscolari sono un insieme di malattie molto eterogeneo e complesso, è bene che la gestione della gravidanza e della diagnosi prenatale in donne affette da tali patologie sia il più possibile multidisciplinare, coinvolgendo specialisti di diverse branche che sappiano tuttavia parlare un linguaggio comune. ■

Te lo devo **dire** (ultima puntata)

di Jacopo Casiraghi

Psicoterapeuta dell'associazione Famiglie SMA

Con questo testo si conclude l'**approfondimento** iniziato in **DM 182** sulla comunicazione diagnostica di una malattia neuromuscolare. Emergono ulteriori aspetti che **l'équipe** dovrebbe valutare

La comunicazione diagnostica è il primo vero passo verso il trattamento terapeutico e la presa in carico. Ho già spiegato come l'importante sia creare una relazione tra medico e paziente, e ho fornito vari elementi di cui essere consapevoli durante il dialogo. Fin qui vi sembra difficile? E invece non lo è ancora per davvero!

In tutto il colloquio le emozioni (*Emotions*) interagiscono nella relazione e influenzano quello che viene compreso e razionalizzato. È necessario lasciare a chi riceve la notizia il tempo di esprimere ed elaborare le emozioni negative che una cattiva notizia di questa portata elicit, posizionandosi in modo empatico alla "giusta" distanza dai soggetti coinvolti. Per un medico, gestire questa "giusta" distanza relazionale dal contenuto emotivo è uno degli aspetti più delicati dell'intera comunicazione. "Quanto partecipe si aspettano che io sia?", "Quanto vicino posso permettermi di sentire le loro emozioni senza esserne sopraffatto o risultare inevitabilmente sgradito, compromesso nella mia professionalità, turbato nel ruolo di guida che i familiari dovrebbero vedere nel loro referente medico?": sono domande importanti che ci riportano alla metafora della danza. Non possiamo rispondere a questi passi "dolorosi" in modo automatico, con una scontata (e falsa) rassicurazione, il suggerimento è invece quello di

esplorare per davvero cosa provano le famiglie "muovendosi al loro ritmo", chiedendo delucidazioni su come si sentono, su cosa stanno pensando, su quanto sono preoccupati.

Il medico dovrebbe aiutare la persona o le persone che si trova di fronte a dare un nome a quello che provano, legittimando come si sentono anche con domande circolari: "So che siete molto scossi, suo marito secondo lei cosa sta pro- →

Il riassunto dei testi precedenti

Nei precedenti articoli ho trattato alcuni aspetti inerenti la comunicazione della diagnosi, connessi alle linee guida internazionali del protocollo SPIKES (acronimo che sta per "Setting, Perception, Invitation, Knowledge, Emotion and Summary") e alle pubblicazioni dell'Istituto Superiore di Sanità, cercando di arricchire tali raccomandazioni con la mia esperienza professionale.

L'acronimo SPIKES mi ha già permesso di parlare (DM 182, p. 38) dell'importanza del *Setting* e di come è fondamentale ragionare e preparare il contesto dove avverrà la comunicazione diagnostica, dandosi il tempo di capire cosa la famiglia sa già e il suo punto di vista (*Perception*).

Solo a questo punto (DM 183, p. 48) è possibile "invitarla" (*Invitation*) alla "danza della comunicazione diagnostica", un complesso gioco relazionale nel quale il medico segue i passi a volte traballanti della famiglia, valutando il giusto linguaggio da utilizzare per essere compreso e la reale capacità di chi ha di fronte di capire la conversazione nonostante il "turbine emotivo". Personalizzare e parcellizzare le informazioni che possono essere ricevute, lavorare su entrambi i coniugi contemporaneamente nel caso della coppia, cercare di essere il più chiari e onesti possibile, sono tutte strategie che permettono l'accesso alla conoscenza della malattia (*Knowledge*).

vando adesso?”. Servono per permettere di abbattere il senso di solitudine sempre associato al dolore. In molti vorrebbero condividere le emozioni con il proprio team medico ma non si espongono perché ne hanno paura e non sanno se è possibile farlo. I medici, a loro volta, a volte “scappano” da questo compito perché li mette in gioco personalmente, esponendoli all’umanità delle persone e alla disumanità della malattia.

Prepararsi a questo tipo di comunicazione delle emozioni richiede tempo, attitudine, impegno. Non è un compito che può essere demandato agli psicologi dopo, è qualcosa che chi riceve una diagnosi, per sé o per i propri familiari, ha bisogno di esplorare durante la comunicazione diagnostica in quel momento.

Infine, quando quello che doveva esser detto è stato comunicato e il medico ha lasciato spazio alle emozioni dei presenti, legittimandole e affrontandole, tornando alla metafora della danza possiamo dire che l’orchestra manda i segnali che la danza si sta per concludere. È in questo momento che l’attenzione del team non deve venire meno. I medici sono stanchi, emotivamente scossi, ma è proprio ora che serve ricalibrare l’intervento in modo razionale per accompagnare gli interlocutori fuori dalla sala da ballo.

Il medico o il team di medici dovrebbero riassumere quanto detto (*Summary*) e discutere su quanto dovrà essere fatto e con quali passaggi, cercando di capire quanto dall’altra parte c’è il desiderio del coinvolgimento attivo. Sentire di poter fare qualcosa nonostante l’incredibile beffa del fato è molto importante già in queste prime fasi perché aiuta a riconquistare un minimo di controllo nella propria vita percepita ormai “a pezzi”.

L’opportunità offerta da questa fase finale è anche quella di comprendere cosa è stato capito e offrire uno spazio di riflessione, nelle successive giornate, con il medico stesso o con il team di specialisti (eventualmente citando la disponibilità dello psicologo). Fornire un chiaro programma per il (prossimo) futuro è di grande aiuto per ridurre l’ansia e la sensazione di essere “tramortiti in mezzo alla tempesta”.

Ovviamente è inutile concludere con un “non vi preoccupate”, sempre tentatore per cercare di dare un’iniezione di fiducia. Potrebbe essere invece maggiormente produttivo un “la nostra squadra è a vostra disposizione, non vi lasceremo soli” o un “oggi siete nel turbine degli eventi, ma se vorrete saremo al vostro fianco” per favorire la presa in carico, che come spesso viene corretta dai medici con cui mi sono confrontato sarebbe bello poter definire “presa in cura”. ■



Confrontarsi sulle distrofie

Tra settembre e ottobre si sono svolti alcuni importanti **convegni** nell'ambito delle **malattie** neuromuscolari, nel **Sud** d'Italia (Martina Franca) e al **Nord** (Venezia e Vicenza). Ecco come sono andati

LGMD DAYS

Si è svolto dal 15 al 17 ottobre al Lido di Venezia, Ospedale San Camillo

Grande successo per il convegno promosso dal Gruppo familiari beta-sarcoglicanopatie Onlus con la collaborazione del neurologo padovano Corrado Angelini. Oltre 30 i medici che si sono confrontati e che hanno relazionato a colleghi e pazienti sugli sviluppi della ricerca e su sintomi e diagnosi della malattia. «Ancora una cura non è stata trovata» ha sottolineato Beatrice Vola, presidente del GFB di Talamona (unica associazione al mondo che si occupa di questa malattia rara), «ma a darci speranza è il fatto che finalmente se ne parli. Anni fa era impensabile solo l'idea di riuscire a organizzare un convegno dedicato ai sarcoglicani e alle distrofie dei cingoli».

Oltre ad accendere i riflettori su questa rara forma di distrofia muscolare, l'associazione talamonese è tornata a casa con dei risultati storici: la nascita della LGMD EuroNET, una rete di lavoro internazionale sulle distrofie dei cingoli, e la sigla di una convenzione UILDM-GFB, firmata dal presidente nazionale UILDM Luigi Querini, che ratifica la collaborazione reciproca tra le due associazioni nella lotta alle distrofie muscolari, in cui il GFB si impegna nel settore specifico delle sarcoglicanopatie e delle distrofie dei cingoli.

Il meeting è stato l'occasione per conoscere le frontiere della ricerca su questa famiglia di malattie rare che colpiscono gli organi e il movimento. Nel corso dell'evento sono state illustrate alcune indagini cliniche innovative e un gruppo di pazienti è stato sottoposto ai test.

Alla neonata rete LGMD EuroNET parteciperanno 16 medici italiani e 4 medici stranieri, alcune associazioni ed esperti del settore che in questi mesi dovranno valutare le indicazioni fornite sui bandi europei da Laura Drigo, dell'Ufficio internazionale della ricerca per la Regione Veneto. Inoltre dovranno confrontarsi sui nuovi bandi attesi per il prossimo febbraio e incontrarsi di nuovo il 20 maggio 2015 a Napoli, per preparare il progetto europeo. «Si tratta di un lavoro lungo e laborioso» ha spiegato Vola, «ma sicuramente rappresenta un cambiamento che può aprire nuovi spiragli alla ricerca su queste malattie». Il GFB Onlus è stato nominato segreteria organizzativa a supporto della rete. Gli atti del convegno si trovano sulla rivista scientifica "Acta Myologica" del mese di dicembre. Intanto l'attività del gruppo talamonese, nato a febbraio del 2013, continua in particolar modo con "La spesa che fa bene", iniziativa promossa dalla società Iperal e che si concluderà a gennaio. Chi vorrà partecipare potrà farlo versando i punti della propria tessera Iperal al GFB con il codice 835.

(Elena Pescucci, Ufficio Stampa GFB Onlus)

Aggiornamenti in tema di malattie neuromuscolari nell'età evolutiva
Si è svolto sabato 20 settembre a Martina Franca, Taranto,
Auditorium Comunale Valerio Cappelli

Il convegno medico è stato organizzato dalla locale Sezione UILDM in occasione del ventennale della costituzione della stessa e si è incentrato sulle problematiche più ricorrenti nelle malattie neuromuscolari, dalla prevenzione alla diagnosi, ai problemi anestesiológicos e neurologici. Tra cardiologici, pneumologici, tecnici della riabilitazione e dell'home care, hanno partecipato circa 150 addetti ai lavori. Erano presenti inoltre numerose famiglie che hanno potuto contattare liberamente i relatori nelle pause dei lavori. Dopo i saluti di Franco Ancona, sindaco di Martina Franca, è intervenuto Franco Cappelli, presidente della UILDM locale. Sono seguiti gli interventi di Alberto Fontana, presidente della Fondazione Serena, e dell'assessore regionale alla Sanità per la Puglia Donato Pentassuglia.

I lavori sono poi iniziati con la moderazione affidata a un gruppo di medici vicini alla Sezione di Martina Franca, tra cui Tina Cafiero (genetista medica), Matteo De Luca (neurologo), Comasia Ricci (fisiatra), Alader Bruno Ianes (ortopedico) e Giuseppe Valerio (pneumologo). I relatori sono stati alcuni componenti della Commissione Medico-Scientifica UILDM e dei loro consulenti. La presidente della stessa, Luisa Politano, e il vicepresidente Filippo M. Santorelli hanno aperto la mattinata offrendo a una platea interessata aggiornamenti rispettivamente sugli aspetti cardiologici e per il follow-up attento anche di portatrici di distrofinopatie e sugli aspetti genetici di consulenza e di diagnosi mirata. Nella seconda parte della mattinata i docenti dell'Università di Padova Carlo Pietro Trevisan e Vincenzo Tegazzin hanno offerto una guida pratica all'anestesia sicura nelle malattie neuromuscolari (DM 183, p. 39 e in questo DM, p. 50).

Nel pomeriggio le tematiche dell'assistenza domiciliare globale (Giancarlo Garuti), della riabilitazione neuromotoria (Valentina Morettini) e dell'assistenza e delle complicanze respiratorie (Paolo Banfi) hanno permesso di portare alla Sezione le conoscenze più recenti degli standard di cura e delle nuove modalità assistenziali emerse dalla ricerca clinica Telethon-UILDM e di sollecitare un intenso dibattito. Soprattutto, si è instaurato un fruttuoso confronto tra pazienti, familiari e medici sulla quotidianità della condizione di una persona con una malattia neuromuscolare.

Un contatto continuativo con le Sezioni, via via sempre più sollecitato e ora formalmente promosso nel nuovo mandato della CMS e della Direzione Nazionale UILDM, ha trovato nella bella cornice di Martina Franca una riuscita concretizzazione.

*(Franco Cappelli, presidente UILDM Martina Franca e Brindisi
Filippo M. Santorelli, vicepresidente CMS UILDM)*

Attualità e prospettive per la presa in carico del paziente con patologia neuromuscolare

Si è svolto sabato 25 ottobre a Vicenza, Fiera, Centro Congressi

Organizzato da UILDM Vicenza con il patrocinio del Comune e dei locali Centro Servizio per il Volontariato e ULSS 6, ha accolto un'ottantina di persone tra medici, pazienti, familiari e studenti del corso di laurea in Fisioterapia di Vicenza.

Dopo i saluti dell'avvocato Everardo Dal Maso (consigliere delegato alle pari opportunità del comune di Vicenza), di Annamaria Busatta (presidente della UILDM locale) e di Maria Rita Dal Molin (presidente del CSV), i lavori sono proseguiti con la relazione di Elena Pegoraro, professore associato di Neurologia all'Università di Padova, che ha parlato di diagnosi e possibile futura cura delle malattie neuromuscolari. Il dibattito è proseguito con l'intervento di Stefano Borgato, segretario della redazione di Superando.it. Focalizzandosi sul "metodo Stamina" con una posizione molto critica, ha sottolineato il principio secondo cui l'informazione deve sempre essere avvalorata da persone competenti e corredata da dati riscontrabili.

Nella seconda sessione si è tenuta una tavola rotonda tra diversi specialisti (neurologi, pneumologi e altri) operanti nelle varie ULSS del vicentino, dal titolo "Esperienze e Prospettive per il Vicentino per la presa in carico dei pazienti". Si è notato come nelle varie ULSS l'approccio sia molto diverso. Problema comune a tutte risulta essere il fattore finanziario-amministrativo. A coordinare i lavori il neurologo Francesco Perini, lo pneumologo Rolando Negrin, il neurologo Luigi Bartolomei e il vicepresidente di UILDM Vicenza Renzo Grison.

Da rilevare un importante contributo da parte dei neurologi Valeria Sartori (Ospedale di Santorso), Elisa Albertini (Ospedale di Bassano) e Giacomo Maria Minicuci (Ospedale di Vicenza).

In seguito, Ivan Gallio, dell'U.O. cure Palliative di Thiene, ha illustrato il proprio lavoro che non si basa solo sull'assistenza di fine vita, ma interviene anche nelle fasi lunghe di sostegno e affiancamento nelle malattie più gravi quali la sclerosi laterale amiotrofica (SLA).

Alla fine del convegno, le varie domande dei presenti in sala hanno portato alla luce l'esigenza di un maggior interessamento da parte del territorio per le malattie neuromuscolari e soprattutto hanno evidenziato come l'aspetto fisioterapico locale sia totalmente trascurato, al contrario di quanto accade in province come Verona, Padova e Venezia.

Questo congresso è stato un successo!

(Emanuela Pozzan, Socia UILDM Vicenza)

Duchenne: uno studio promettente

di **Sonia Messina**
Ricercatore Universitario
e Direttore Centro Clinico NEMO SUD
Università di Messina e CMS UILDM

Nuove prospettive terapeutiche per la distrofia muscolare di Duchenne, grazie all'importante scoperta di un nuovo metodo per permettere la produzione di una forma di distrofina più corta, ma funzionante

Lo scorso settembre è stato pubblicato su "Nature Medicine", una delle più prestigiose riviste scientifiche al mondo, uno studio multicentrico internazionale a firma del professor Nicolas Wein (e collaboratori), che ha aperto nuove prospettive terapeutiche per una percentuale di pazienti con distrofia muscolare di Duchenne (DMD). Lo studio, coordinato dal neurologo Kevin Flanigan del The Research Institute at Nationwide Children's Hospital a Columbus, in Ohio, ha incluso ricercatori di prestigiosi centri di ricerca americani, svedesi, australiani e italiani.

Il ruolo dell'Italia

L'Italia ha avuto un ruolo rilevante grazie a osservazioni cliniche e di correlazioni genotipo-fenotipo che hanno contribuito al disegno del lavoro pubblicato. Il contributo italiano parte dalla dettagliata osservazione di un peculiare paziente effettuata dal nostro gruppo, coordinato dal neurologo Giuseppe Vita, docente all'Università di Messina, e il gruppo della Genetica Medica di Ferrara, guidato dalla neurologa e genetista Alessandra Ferlini, docente all'Università di Ferrara.

Il paziente coinvolto nello studio presentava infatti un rarissimo quadro clinico asintomatico, pur in presenza di una mutazione nel gene della distrofina predetta causare una forma grave di DMD. Da questa peculiare osservazione clinica è nato il progetto caratterizzato da analisi sofisticate a livello genetico, proteico e di modulazione terapeutica su cellule e su un modello animale.

IRES

La DMD è causata da alterazioni in un gene localizzato nel cromosoma X, il quale sottintende alla produzione di una proteina chiamata distrofina. Lo studio ha dimostrato che il paziente è asintomatico poiché è in grado di correggere "naturalmente e spontaneamente" la mutazione, innescando la sintesi di una nuova distrofina, più corta, ma perfettamente funzionante. Questa nuova "isoforma" della distrofina ha evidenti ripercussioni terapeutiche.

La distrofina svolge un ruolo primario nella stabilizzazione della membrana delle fibre muscolari. Senza una quantità sufficiente di proteina, le fibre muscolari durante la contrazione sono particolarmente suscettibili al danno. Nel corso del tempo, le fibre muscolari degenerano e vengono lentamente sostituite da grasso e tessuto connettivo. Molti e diversi tipi di mutazioni possono portare alla DMD, alcuni dei quali bloccano del tutto la produzione di distrofina, mentre altri si traducono in una proteina più piccola ma ancora funzionante.

L'RNA messaggero, che è la matrice genetica in cui vengono trascritte le informazioni contenute negli esoni del gene, è contrassegnato al suo inizio da un "check point molecolare" che è fondamentale per i ribosomi di reclutamento, le strutture cellulari responsabili della traduzione del gene in una proteina. La maggior parte dei casi di DMD è dovuta a mutazioni che interrompono l'attività traduzionale a livello dei ribosomi.

Lo studio ha ora dimostrato che la distrofina può venire prodotta da un meccanismo cellulare alternativo in cui il "check point" dell'RNA messaggero è spostato più a valle. Questo meccanismo si avvale di un sito che consente l'ingresso

all'interno del ribosoma da parte dell'RNA messaggero. Si chiama IRES (Internal Ribosome Entry Site) ed è stato trovato all'interno dell'esone 5 del gene distrofina, consentendo l'inizio della traduzione della proteina a partire dall'esone 6.

Questo elemento di controllo tradizionale alternativo è codificato all'interno del gene della distrofina in sé, in una regione altamente conservata evolutivamente. Questo suggerisce che la proteina distrofina che risulta dalla traduzione ha un ruolo fisiologico nelle cellule muscolari (assenza di fenotipo distrofico). L'IRES è inoltre "stimolato" dai glucocorticoidi, che sono attualmente il "gold standard" della terapia della DMD.

Futuro prossimo

In questo studio è stato dimostrato anche che metodiche di exon-skipping che omettono l'esone 2 in pazienti con duplicazioni, porta all'attivazione dell'IRES e quindi alla produzione della isoforma corta e funzionante.

Il prossimo traguardo della ricerca è trovare altri modi per attivare l'IRES, ciò potrebbe indurre la produzione di una distrofina funzionale che

L'exon-skipping

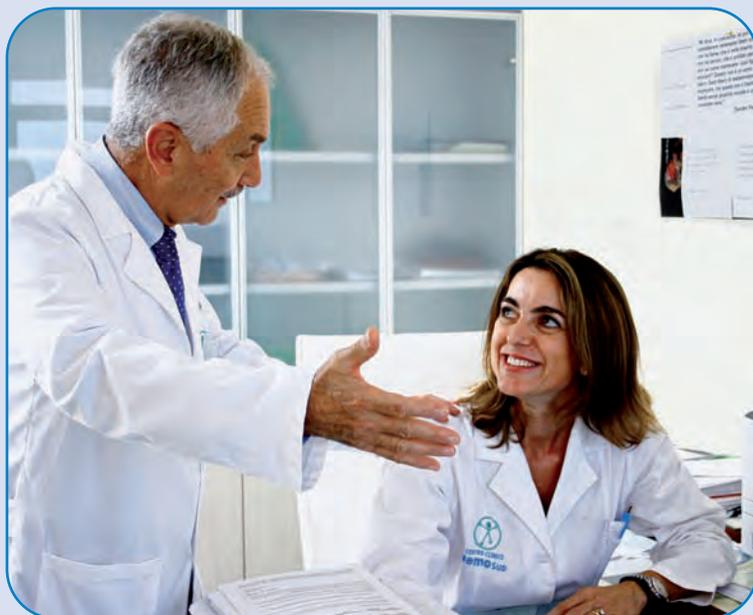
È una terapia in fase di sperimentazione che, con l'aiuto di piccole molecole di RNA che si legano a specifiche regioni dei geni, dette esoni, può risolvere il danno, delezione, modificando l'RNA messaggero atto a tradurre la distrofina. In pratica non si agisce sul DNA difettoso ma sull'RNA messaggero copiato da esso, rimuovendone la regione mutata e rendendolo di nuovo capace di produrre una proteina, un po' più corta, ma ancora funzionante.

eviti o riduca la degenerazione muscolare.

Questi risultati aprono significative prospettive terapeutiche per i pazienti con DMD che hanno specifiche alterazioni genetiche e in particolare duplicazioni dell'esone 2 (la duplicazione più frequente nella DMD).

Il nostro gruppo sta continuando le collaborazioni su questo filone di ricerca, fornendo ulteriori evidenze su tessuti muscolari o cellule di pazienti con DMD e mutazioni che possano beneficiare di questo approccio.

I tempi per il passaggio alla fase clinica sono come è noto subordinati alle varie approvazioni degli enti regolatori internazionali, ma le evidenze fornite chiariscono importanti meccanismi molecolari che potrebbero aprire la strada a risultati clinici rilevanti. ■



A sinistra, nella foto grande, Giuseppe Vita e Sonia Messina, neurologi. Qui sopra Alessandra Ferlini, genetista

Le **domande** del paziente



Vincenzo Tegazzin

Referente Anestesista per problemi neuromuscolari ed Ipertermia maligna per UILDM Padova. Consulente Responsabile del Laboratorio Ipertermia maligna del Policlinico

Universitario S. Maria alle Scotte, Siena. Ex Responsabile del Laboratorio Ipertermia maligna e Sindrome Neurolettica all'Ospedale S. Antonio, ULSS 16, Padova. Nel direttivo di EMHG (Gruppo Europeo di Studio dell'Ipertermia maligna). Presidente di AFIM (Associazione Famiglie Ipertermia maligna)

Ho una malattia neuromuscolare e devo operarmi: che informazioni devo fornire all'anestesista?

Bisogna riferire la diagnosi esatta all'anestesista che saprà scegliere in accordo con il chirurgo il tipo di anestesia e gli anestetici sicuri. Per il paziente con diagnosi definita ci sono riferimenti specifici.

Se il mio quadro clinico presenta solo un'alterazione della CPK, perché è importante che l'anestesista ne tenga conto?

Perché può rappresentare un alto rischio anestesiológico. L'aumento di CPK asintomatico può avere sia cause banali (trauma muscolare) sia essere spia di una distrofia muscolare all'esordio o di una miopatia con sintomi lievi, inclusa la Suscettibilità all'Ipertermia maligna. Queste persone, senza le relative precauzioni, possono incorrere in gravi complicanze con l'anestesia generale: per non rinviare l'intervento, va quindi consultata la "Tabella di Anestesia Sicura" (pubblicata in DM 183, p. 40).

Due **esperti** rispondono alle domande di un paziente con una **patologia neuromuscolare** che deve subire un'**anestesia**. Un prontuario di indicazioni e suggerimenti da tenere con sé



Fabrizio Racca

Coordinatore del gruppo di studio nazionale SIAARTI (Società Scientifica degli Anestesisti e Rianimatori Italiani) e SARNePI (Società di Anestesia e Rianimazione Neonatale e Pediatrica Ita-

liana) sulla Medicina Perioperatoria nei pazienti affetti da malattie neuromuscolari. Direttore della Struttura Complessa di Anestesia e Rianimazione Pediatrica dell'Azienda Ospedaliera di Alessandria

Ho una malattia neuromuscolare e devo operarmi: che informazioni devo fornire all'anestesista?

È fondamentale, se possibile, riferire all'anestesista la diagnosi esatta. Si potrà così individuare il tipo di anestesia più sicura per prevenire l'insorgenza di gravi complicanze da anestetici, quali la rabdomiolisi, l'Ipertermia maligna, l'iperpotassiemia acuta da denervazione. Inoltre è importante che il paziente dia informazioni accurate circa la sua funzionalità cardiaca e respiratoria, fornendo i referti degli esami più recenti.

Infatti, in caso di significativa compromissione respiratoria e/o cardiaca, il paziente dovrebbe essere adeguatamente preparato all'intervento (ad esempio con l'addestramento alla ventilazione non invasiva o all'assistenza della tosse o con un'adeguata terapia cardiologia).

Se il mio quadro clinico presenta solo un'alterazione della CPK, perché è importante che l'anestesista ne tenga conto?

Perché l'aumento di CPK può essere l'unico segno di una patologia muscolare non ancora diagnosticata. In questo caso è necessario un approfondimento diagnostico e nel caso si sos-

Se la mia malattia non ha ancora una diagnosi precisa, come devo comportarmi?

In genere, la completa valutazione specialistica dei pazienti miopatici lascia la diagnosi indefinita in un caso su quattro. Per queste persone (specie se l'intervento è urgente) si adatterà alla "Tabella di Anestesia Sicura". A sua discrezione, l'anestesista potrà rinviare l'intervento in attesa una consulenza neuromuscolare ed eventualmente cardiologica e internistica.

In anestesia generale che rischi in più corro rispetto a un paziente che non ha una malattia neuromuscolare?

Non ci sono dati statistici. Rischiano soprattutto coloro che sono affetti da alterazioni della distrofina o di proteine correlate, ma anche coloro che hanno una miopatia metabolica.

Va ricordato che in un paziente neuromuscolare i farmaci anestetici possono avere effetti anche sulla funzione cardiaca, epatica e respiratoria ed essere critici anche senza relazione alla patologia strettamente muscolare.

Dove il mio anestesista può acquisire ulteriori informazioni?

In tempo reale nella letteratura scientifica più recente disponibile in Rete, seguendo corsi di aggiornamento, o consultandosi con i colleghi che si occupano di patologia muscolare. La UILDM sta provvedendo a inserire nel suo sito informazioni sull'anestesia in sicurezza.

Cosa significa "Ipertemia maligna"?

L'Ipertemia maligna (IM) è una sindrome geneticamente trasmessa come carattere autosomico dominante, che interessa il muscolo scheletrico (difetto del recettore rianodinico) ed è scatenata da farmaci trigger di uso anestesiológico come i gas alogenati e i miorelaxanti depolarizzanti come la succinilcolina.

Esiste un'IM perianestetica che si manifesta con tachiaritmia, rigidità generalizzata, aumento della temperatura corporea e del CK, alterazioni della coagulazione, acidosi metabolica e squilibri elettrolitici. ■

petti una malattia neuromuscolare l'anestesista dovrà scegliere i farmaci più sicuri per evitare le suddette complicanze.

Se la mia malattia non ha ancora una diagnosi precisa, come devo comportarmi?

Devo fornire all'anestesista tutte le informazioni di cui sono in possesso. Sarà lui a decidere in base a queste informazioni gli approfondimenti del caso e la condotta anestesiológica più sicura.

In anestesia generale che rischi in più corro rispetto a un paziente che non ha una malattia neuromuscolare?

I rischi aggiuntivi dipendono dal tipo di patologia neuromuscolare e dal grado di compromissione della funzionalità cardiaca e respiratoria. Tali rischi comunque si riducono se si scelgono i farmaci più sicuri e si prepara il paziente all'intervento in base al suo stato clinico, prevedendo eventualmente anche un ricovero in terapia intensiva nel post-operatorio.

Dove il mio anestesista può acquisire ulteriori informazioni?

Esistono articoli di autori italiani che hanno affrontato ampiamente questo aspetto e sono facilmente reperibili (così come le pubblicazioni di altri colleghi stranieri) nella letteratura medica sul web. Sul sito della SIAARTI esiste uno spazio dedicato al gruppo di studio "Medicina perioperatoria nelle malattie neuromuscolari". La UILDM di Torino inoltre ha pubblicato un depliant con le "Raccomandazioni per l'Anestesia" (DM 181, p. 46).

Cosa significa "Ipertemia maligna"?

È una grave complicanza che può scatenarsi in caso di utilizzo di alcuni farmaci per l'anestesia (succinilcolina e gas alogenati) in pazienti a rischio. Sebbene molti soggetti non siano a rischio di svilupparla, è una complicanza grave da tener presente nella maggior parte delle malattie neuromuscolari. per le sue conseguenze pericolose (come la rabdomiolisi acuta) ed impone di evitare l'uso dei suddetti farmaci. ■