

# SIAMO QUELLO CHE MANGIAMO

UN APPUNTAMENTO PER LA PRIMA VOLTA MONOTEMATICO A LIGNANO, DEDICATO A UN ARGOMENTO SU CUI SI STA PROGRESSIVAMENTE CONCENTRANDO L'ATTENZIONE DI MOLTI, CON ALCUNE RICERCHE SCIENTIFICHE IN CORSO: LA NUTRIZIONE. UNO PER UNO, GLI INTERVENTI DEI RELATORI.

## COMPLICANZE GASTROINTESTINALI E DISFAGIA

—  
**Tiziana Mongini**

SS Malattie neuromuscolari,  
Dipartimento di Neuroscienze  
AOU Città della Salute e della Scienza di  
Torino, Università di Torino



**L**e complicazioni gastrointestinali, che spesso colpiscono le persone con malattie neuromuscolari, causano un disagio, con forte impatto sullo stato di salute ma anche sulla qualità di vita.

Il sistema anatomico che permette l'alimentazione ha una importante componente muscolare nella componente muscolare striata, sotto il controllo volontario attraverso i

motoneuroni, sia nella componente 'autonoma' del muscolo liscio, regolata dalla componente parasimpatica e ortosimpatica del sistema nervoso. Nella maggior parte dei pazienti sono presenti disturbi di masticazione o deglutizione, reflusso gastrointestinale, atonia gastrica e intestinale, megacolon, fino alle sindromi da pseudo-ostruzione intestinale. Inoltre altri fattori, come ridotta mobilitazione, alterazioni metaboliche, deformazioni osteoarticolari possono aggiungere ulteriori complicazioni alla funzionalità gastrointestinale. In alcune forme, infine, i muscoli correlati al tratto gastrointestinale sono coinvolti in modo primario rispetto ad altri (ad esempio in distrofia oculo-faringea, distrofia miotonica di tipo 1, mitocondriopatie), rappresentando un sintomo di esordio della malattia.

È importante programmare periodiche visite foniatriche per la verifica della deglutizione; indagare a ogni visita eventuali disturbi iniziali della digestione e del transito intestinale; monitorizzare lo stato nutrizionale. In tal modo si può modificare la consistenza dei cibi, le modalità della deglutizione, la qualità e la quantità dei pasti, inserire farmaci specifici che modificano la motilità gastrointestinale, fino alla programmazione di una nutrizione assistita (come PEG o RIG) qualora vi siano rischi di polmonite *ab ingestis*.



—  
a cura di

**Filippo Maria Santorelli**  
Vicepresidente CMS  
UILDM

Foto dell'articolo:  
Francesca Bottazzin

## DISTROFIA MUSCOLARE E NUTRIZIONE

—  
**Luisa Zoni**

UOC Dietologia e Nutrizione Clinica  
AUSL di Bologna



**C**ome ci insegna la storia della medicina, la salute passa attraverso la tavola. Nel caso di patologie di rilievo alimentarsi in modo adeguato gioca a volte un ruolo cruciale. Nel caso delle distrofie muscolari i punti salienti da tenere a mente sono: — fornire apporti adeguati di calorie e proteine per garantire la crescita staturale e lo sviluppo puberale dei bambini con la distrofiopatia;

## METABOLISMO OSSEO E NUTRIZIONE

—  
**Leonardo Sartori  
con Estella Musacchio**

Dipartimento di Medicina  
Università di Padova



- prevenire l'aumento di peso fin dalla diagnosi ed a maggior ragione quando si inseriscono gli steroidi (che favoriscono ritenzione idrica, aumento dell'appetito, aumento di peso);
- limitare i fenomeni infiammatori introducendo fonti alimentari di anti-ossidanti e di omega-3;
- prevenire i problemi metabolici legati ad obesità e terapia steroidea (iperinsulinismo, ridotta tolleranza agli zuccheri, diabete; dislipidemie) utilizzando alimenti a basso indice glicemico;
- controllare i problemi digestivi e la stipsi legati ad atrofia della muscolatura del tratto digestivo grazie a cibi facilmente digeribili, porzioni adeguate all'età, fibra abbondante;
- riconoscere precocemente i deficit nutrizionali per prevenire la malnutrizione ed il peggioramento dell'atrofia muscolare globale;
- garantire apporti di cibi in sicurezza se compaiono turbe della deglutizione, modificando la struttura del cibo in senso cremoso/frullato ed usando addensanti dei liquidi;
- inserire il supporto nutrizionale artificiale prima che compaiano danni da malnutrizione mal recuperabili (non esclude la possibilità di alimentarsi per bocca se ciò è possibile in sicurezza).

Il primo passo per migliorare la salute del malato è capire come mangiano abitualmente lui e la sua famiglia e se tale alimentazione è adeguata alla patologia o meno. E allora: compilate i questionari GNAMM!

Il rapporto fra osso e muscolo è di interdipendenza: le malattie neuromuscolari, laddove l'attività muscolare è compromessa, condizionano in modo critico quantità e qualità dell'osso. In queste patologie spesso l'attività muscolare è, inoltre, asincrona per cui, soprattutto in bambini e adolescenti dove lo scheletro è in crescita attiva, la concomitanza di forze sbilanciate può associarsi a deformazioni scheletriche anche importanti. Parlando di "salute ossea" e di alimentazione, i fattori critici sono rappresentati da calcio e vitamina D. Il calcio, assorbito a livello intestinale, è utilizzato in particolare per rimpiazzare quello proveniente dai processi di rimodellamento scheletrico che, a sua volta, viene eliminato attraverso il rene. Una carenza cronica di calcio indurrà a perdita di osso e aumentato rischio di frattura. Il calcio è presente in quantità insufficienti in alcuni elementi vegetali e soprattutto in latte e derivati.

In caso di introiti inadeguati, diventano critici i livelli di vitamina D che interviene trasportando attivamente questo elemento attraverso la parete intestinale. Da sola, la vitamina D non è sostitutiva del calcio. Alimenti ricchi di vitamina D sono merluzzo (olio di fegato di merluzzo), aringhe, e salmone. La fonte principale è data dall'irraggiamento della cute da parte della luce solare; una sua carenza si accompagna spesso, soprattutto negli anziani, a un aumento del rischio di caduta. Nelle patologie neuromuscolari la compromissione scheletrica ha una genesi multipla, determinata soprattutto dall'effetto diretto delle patologie stesse e dagli effetti collaterali del trattamento corticosteroidico. I corticosteroidi determinano una riduzione significativa dell'assorbimento intestinale di calcio, sia passivo che mediato dalla vitamina D, aumentandone contestualmente l'escrezione urinaria. Una prevenzione efficace si realizza tramite alimentazione e farmaci osteoattivi.

## LA GASTROSTOMIA ENDOSCOPICA PERCUTANEA: PEG

—  
**Patrizia Landi**

Gastroenterologa  
Bologna



**A** volte succede che alcune condizioni patologiche rendano difficoltosa o addirittura impossibile la normale alimentazione attraverso la bocca. La limitazione può essere di breve durata o protrarsi a lungo (come in alcune malattie neuromuscolari), rendendo necessarie misure per garantire un'alimentazione completa che risulterebbe inficiata dalle difficoltà di masticazione o deglutizione.

Si pone quindi il problema di integrare o sostituire la normale alimentazione con una somministrazione degli alimenti per via enterale o parenterale, cioè endovenosa. La nutrizione enterale, cioè attraverso il tubo digerente, presenta numerosi vantaggi rispetto alla nutrizione endovenosa perchè è più fisiologica, mantiene la funzionalità del canale alimentare, presenta minori rischi infettivi e ha una gestione domiciliare più semplice.

Dagli Anni '80 l'introduzione della metodica endoscopica ha reso più agevole la gastrostomia e ora le PEG vengono eseguite nei centri di endoscopia digestiva; la procedura non richiede particolari preparazioni e l'alimentazione regolare può essere ripresa dopo 24 ore. Come tutte le manovre, anche il posizionamento della PEG ha delle controindicazioni e delle possibili complicanze e la scelta della sua introduzione va discussa e condivisa cercando il dispositivo, la metodica e le modalità di somministrazione degli alimenti più vicini alle esigenze della singola persona.

Si tratta di un percorso multidisciplinare che coinvolge non solo il dietologo, l'endoscopista e gli specialisti che hanno in cura la persona, ma anche il paziente stesso e i familiari che lo assisteranno.

La gestione domiciliare non è complessa, ma richiede qualche attenzione nella somministrazione dei farmaci e nel controllo del dispositivo per prolungarne la durata ed evitare le infezioni.

## MALATTIE MITOCONDRIALI E NUTRIZIONE

—  
**Marzia Camera**

Biologo nutrizionista



**A**lcuni alimenti, detti "alimenti", stimolano la regolazione dei processi fisiologici e favoriscono l'efficienza nutrizionale dei sistemi biologici, offrendo un valido sostegno nei processi metabolici, nelle risposte immunitarie, nelle reattività neurodegenerative. Tali fitonutrienti sono dei composti organici che si trovano negli alimenti di origine vegetale. Contribuiscono a dare colore e sapore alle piante e a proteggerle dalle avversità ambientali. Alimentandosi dei cibi che li contengono, anche l'uomo beneficia dei loro effetti positivi, come la potente azione antiossidante. La proprietà antiossidante degli alimenti viene classificata nella tabella Orac, e per mantenere lo stato di benessere si consiglia l'assunzione di 5 mila unità Orac al giorno. Ecco alcuni alimenti con una potente propria antiossidante.

**Curcuma:** ricca di curcumina, forte antiossidante. Si consiglia: 400/800 mg/die (2 cucchiaini) a crudo nell'adulto, 200mg/die nel bambino; non

raccomandato con calcoli biliari o assunzione di anticoagulanti.

**Cannella:** ricca di aldeide cinnamica, regola la glicemia ed è un forte antinfiammatorio. Si consiglia: da 1 a 6 gr al giorno, anche sottoforma di tisana.

**Zenzero:** contiene zingiberene, utile per la digestione e contro la nausea se masticato. Si consiglia: 10/30 gr/die fresco sui cibi.

**Bacche di goji:** ricche di fitonutrienti che regolarizzano la glicemia. Si consiglia: 5/6 bacche al giorno al mattino.

**Melograno:** contiene acido ellagico e stimola il sistema immunitario. Si consiglia: un succo al giorno.

**Semi di lino:** miglior fonte vegetale di acidi grassi, omega 3, 6 e 9. Antinfiammatori. Ricchi di fibre. Utili per il colon, riducono il rischio di ictus e infarto.

**Si consiglia:** 1 cucchiaino al giorno (da assumere appena macinato, perché l'olio si ossida facilmente).

**SU UULDM.ORG  
CERCA I VIDEO  
E LE IMMAGINI DELLA  
TRE GIORNI  
E LE SLIDE DEL CORSO  
SULLA NUTRIZIONE**



# ASPETTI NUTRIZIONALI NELLE SMA DI TIPO I E II

—  
**Simona Bertoli**

International Center for the Assessment of Nutritional Status, Università degli Studi di Milano



I pazienti con atrofia muscolare spinale presentano un'elevata incidenza di comorbidità in grado di deteriorare lo stato nutrizionale. In particolare, presentano un maggior rischio di malnutrizione per le problematiche respiratorie (tosse debole, aumento del lavoro respiratorio, dispnea) e gastrointestinali (disfagia, ritardato svuotamento gastrico, reflusso gastroesofageo e costipazione). Queste condizioni determinano un aumento del lavoro della muscolatura toracica e quindi un maggior dispendio energetico e fabbisogno calorico, e una riduzione dei consumi alimentari. La limitazione motoria può invece indurre sovrappeso o obesità. Deficit di mineralizzazione ossea e alterazioni del metabolismo glucidico e lipidico sono inoltre frequenti.

Questi aspetti sono stati poco indagati e dati sullo stato nutrizionale nei bambini italiani con SMA I e II non sono disponibili: nell'ambito del bando Telethon-UILDM 2016 è stato

proposto un progetto multicentrico per indagarli, che vede coinvolti, oltre all'International Center for the Assessment of Nutritional Status (ICANS, Centro di ricerca dell'Università di Milano) coordinatore del progetto, quattro centri neurologici specializzati nel trattamento della SMA (Ospedale Bambin Gesù' di Roma, Istituto Neurologico Besta di Milano, Istituto Gaslini di Genova e il Dipartimento della Salute della Donna e del Bambino di Padova). Collaborano inoltre al progetto la fisioterapista Chiara Mastella (Centro SAPRE di Milano) e il medico specialista in Scienza dell'Alimentazione Ester Giaquinto (Servizio di Dietetica e Nutrizione aziendale di Cesena). Il progetto, con durata triennale, prevede un'osservazione longitudinale per mappare lo stato nutrizionale di un largo campione di bambini con SMA I e II, per produrre conoscenze atte al miglioramento della dieta abituale.

## QUESTIONARIO

### GNAMM:

### I RISULTATI

### PRELIMINARI

—  
**Antonella Pini**

Neuropsichiatra infantile IRCCS, Istituto delle Scienze neurologiche, Bologna.  
Presidente di UILDM Bologna



Il questionario GNAMM (DM 185, p. 45) nasce in ambito UILDM per sondare le abitudini alimentari delle persone con malattia neuromuscolare e può rappresentare un diario alimentare innovativo ad uso dei dietologi negli ambulatori multidisciplinari specialistici per le malattie neuromuscolari. Dal primo novembre 2015 al 15 aprile 2016 sono stati compilati 361 questionari (258 da soci UILDM): 275 da persone residenti nel nord Italia, 24 dal centro Italia e 62 dal sud Italia e isole. Per lo più si tratta di adulti.

Abbiamo finora analizzato i dati per livelli funzionali trasversali e suddiviso i 233 adulti in 4 sottogruppi.

A1: 85 adulti, deambulanti, senza assistenza ventilatoria e senza problemi di masticazione e deglutizione (5 Duchenne, 11 Becker, 9 Cingoli, 8 SMA 3, 14 FSH, 7 Steinert, 31 altre patologie); A2: 97 adulti, non deambulanti, senza assistenza ventilatoria e senza problemi di masticazione e deglutizione (4 Duchenne, 9 Becker, 19 Cingoli, 18 SMA 2, 13 SMA 3, 8 FSH, 26 altre patologie); A3: 48 adulti, non deambulanti, in ventilazione non invasiva, senza problemi di masticazione e deglutizione (14 Duchenne, 4 Becker, 8 Cingoli, 9 SMA 2, 2 SMA 3, 2 FSH, 2 Distrofie muscolari congenite, 7 altre patologie);

A4: 2 soggetti non deambulanti, in ventilazione invasiva e con disfagia tale da necessitare di modifica della consistenza dei cibi. Tale gruppo non è stato analizzato ulteriormente per la ristrettezza del numero.

È emerso che la maggior parte delle persone in A1 assume molta carne rossa, nessun cereale integrale, pochissimo pesce, e pochissimi vegetali. Il condimento più utilizzato è l'olio d'oliva. Nel gruppo A2 e A3 - dove sono pochi ad alimentarsi da soli - risulta un equilibrio più favorevole tra carne e pesce, a vantaggio di quest'ultimo, ma l'assunzione di vegetali, specie di verdure, è scarso.

Il sito Progettognamm.it è ancora accessibile fino a settembre e resta valido l'invito a compilare il questionario.



# CONGRESSO AIM, UN PUNTO DI RIFERIMENTO

Dall'8 all'11 giugno scorso si è tenuto a Lecce, nella prestigiosa cornice del Castello Carlo V, il 16° congresso nazionale dell'AIM. Il prossimo appuntamento sarà a Siracusa.

## Massimiliano Filosto

Centro per lo Studio delle Malattie Neuromuscolari - U.O. Neurologia - ASST Spedali Civili ed Università degli Studi di Brescia

## Gabriele Siciliano

Clinica Neurologica - Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale - Università di Pisa

«**P**romuovere e divulgare le conoscenze nel campo delle malattie muscolari, nell'interesse finale dei pazienti, favorire lo sviluppo di protocolli clinici, definire indirizzi diagnostico-terapeutici attraverso la collaborazione tra i vari gruppi e sostenere il progresso della ricerca clinica e di base sono il principale obiettivo della nostra comunità scientifica, obiettivo che si concretizza nel nostro congresso annuale» ha sottolineato lo scorso 8 giugno il presidente AIM Gabriele Siciliano all'apertura del 16° congresso dell'Associazione italiana di miologia. Con oltre 250 iscritti, l'evento si è caratterizzato per un elevato spessore scientifico degli interventi, la originalità delle nuove

ricerche presentate e la variabilità dei temi trattati che hanno toccato molteplici aspetti delle malattie neuromuscolari (soprattutto distrofie muscolari, miopatie infiammatorie, miopatie metaboliche, e malattie della placca neuromuscolare). Grande interesse hanno suscitato gli interventi di esperti di rilevanza internazionale, Frédérique Magdiniér (Marsiglia), Antoine Muchir (Parigi) e Massimo Zeviani (Cambridge), i quali hanno condiviso con i partecipanti la propria esperienza nei rispettivi campi di ricerca.

Nel corso della prima giornata si è svolto il primo workshop congiunto con la Associazione italiana di dietetica e nutrizione clinica, a sottolineare l'attenzione sempre maggiore agli aspetti nutrizionali attraverso il confronto di differenti visioni cliniche tra nutrizionisti, dietologi e neurologi. Inoltre, come tradizione delle ultime edizioni dei congressi AIM, si è organizzato uno spazio di confronto con i rappresentanti delle associazioni dei pazienti neuromuscolari, anche a sancire la nascita di un coordinamento tra queste ultime, le società scientifiche AIM e ASNP (Associazione



ne italiana per lo studio sul sistema nervoso periferico), e la Fondazione Telethon. La nuova entità si chiama CAMN (Coordinamento Associazioni Malattie Neuromuscolari), affronterà in maniera coordinata tra pazienti, specialisti e, possibilmente, istituzioni problematiche quali l'interfaccia con il Sistema sanitario nazionale, la formazione di nuovi esperti nel settore, la gestione e fruibilità dei Registri di malattia (vedi p. 11).

Ancora una volta l'Associazione italiana di miologia si è confermata punto di riferimento scientifico a livello nazionale per promuovere e divulgare le conoscenze nell'ambito delle malattie neuromuscolari ed è stato occasione per coagulare ulteriormente i gruppi italiani e valorizzare il loro lavoro di network, che ha già permesso alti standard di ricerca scientifica e di qualità assistenziale. Il congresso del 2017 si svolgerà a Siracusa.

# CONVEGNI



## PNEUMOLOGIA, DUE INCONTRI

Un evento sulla ventilazione non invasiva e un altro sulla fisioterapia respiratoria, svoltisi rispettivamente a Costa Masnaga lo scorso maggio e a Rimini lo scorso marzo.

### IL RUOLO DELLA VENTILAZIONE BUCCALE E CON PNEUMOBELT

NELLA GESTIONE DELLA VENTILAZIONE NON INVASIVA CONTINUA IN PAZIENTI NEUROMUSCOLARI: UN APPROCCIO PRATICO  
Costa Masnaga, 21 maggio 2016

#### Carlo Vittorio Landoni

Medico pneumologo dell'Ospedale Valduce di Como presso il Centro Riabilitazione di Villa Beretta di Costa Masnaga (Lecco)

È sempre più diffusa la necessità di prolungare ben oltre le ore notturne i tempi di ventilazione non invasiva (nasale, naso-buccale) nell'insufficienza respiratoria cronica che caratterizza molte forme di distrofia muscolare, pur sapendo che tale necessità condiziona la qualità di vita e gli aspetti inerenti la vita lavorativa e sociale delle persone.

Da alcuni anni si è tentato di "rispolverare" tecniche di ventilazione non invasiva efficaci e applicabili a un buon numero di pazienti. La modalità di ventilazione buccale e l'uso della cintura pneumatica (Pneumobelt), in determinati casi e in pazienti ben selezionati, si prestano a diventare l'alternativa diurna alla ventilazione non invasiva per via nasale. Si tratta, nel primo caso, di mantenere a disposizione del paziente, in prossimità della guancia e quindi delle labbra, un boccaglio collegato al circuito (grazie a un "reggi-tubo" appositamente collocato sulla carrozzina); in questo modo è possi-

bile assumere costantemente un volume d'aria prestabilito, permettendo nel contempo di svolgere le usuali attività senza l'interferenza della maschera nasale.

La ventilazione Pneumobelt, invece, si avvale di una vera e propria cintura addominale contenente una camera d'aria gonfiabile (attraverso l'azione del ventilatore al quale è collegata tramite apposito circuito): la compressione sviluppata a livello addominale in fase di insufflazione dà luogo all'innalzamento del diaframma che, successivamente (essuflazione della camera d'aria), torna alla posizione di base permettendo al distretto broncopolmonare di inspirare correttamente aria dall'ambiente.

La giornata organizzata a maggio, sulla scorta dell'esperienza pluriennale del nostro centro Villa Beretta di Costa Masnaga (fortemente incoraggiata dal dirigente medico Maurizio Grandi), ha permesso (con spunti pratici e gestionali) di fare riferimento alle due tecniche sopracitate con finalità di ulteriore apprendimento nell'applicazione delle stesse e di divulgazione agli operatori del settore. Di grande interesse sono stati, come sempre, gli interventi "in diretta" di pazienti che utilizzano nella quotidianità i presidi illustrati. La partecipazione di due ospiti stranieri, il fisioterapista Michel Toussant (Inkendaal Rehabilitation Hospital, Belgio), esperto nell'applicazione di ventilazione buccale, e il professor Olivier Jonquet (Università di Montpellier), intensivista di grande esperienza anche nell'utilizzo della cintura pneumatica, ha conferito ulteriore lustro all'evento.

### 3° CONFERENZA INTERNAZIONALE SULLA FISIOTERAPIA RESPIRATORIA.

FISIOTERAPIA, RIABILITAZIONE E L'EMERGENZA MALATTIE RESPIRATORIE: SFIDE APERTE E NUOVE PROSPETTIVE  
Rimini, dal 10 al 12 marzo 20

#### Filippo Maria Santorelli

Vicepresidente CMS UILDM

Organizzato dall'ARIR (Associazione Riabilitatori dell'Insufficienza Respiratoria), aveva come obiettivo primario quello di fortificare e armonizzare a livello internazionale i servizi offerti con i fabbisogni dei pazienti, adeguando la pratica clinica agli standard internazionali, migliorando l'assistenza respiratoria e promuovendo ulteriormente lo sviluppo di nuove tecnologie applicate. Tra le sezioni più seguite vi sono state quelle sulla ventilazione non invasiva dopo l'estubazione, la gestione respiratoria nelle paralisi cerebrali infantili, le nuove frontiere della riabilitazione ventilatoria e il riallenamento all'esercizio fisico: tutti aspetti che interessano il fisioterapista respiratorio, che ha in carico i pazienti neuromuscolari e che deve affrontare le loro molteplici criticità cliniche.

# BRINDISI E GENOVA, IL PUNTO SUGLI STUDI E LE TERAPIE

In primavera si sono svolti due incontri simili, a Genova e a Brindisi, entrambi sostenuti dalla PTC Therapeutics, ed entrambi relativi alle ultime terapie disponibili per la distrofia di Duchenne. Riportiamo qui il resoconto dell'appuntamento pugliese.

**I**l 21 maggio si è svolta a Brindisi una giornata sulla distrofia muscolare di Duchenne dalla diagnosi alla presa in carico, con il sostegno incondizionato di PTC Therapeutics, e in collaborazione con l'Università Cattolica del Sacro Cuore e l'associazione La Nostra Famiglia. Il congresso è stato indirizzato ai pediatri, ai neuropsichiatri infantili, neurologi, ma anche a medici di medicina generale, fisiatristi, fisioterapisti dell'età evolutiva e a molte altre figure specialistiche, dato l'interesse multidisciplinare intorno a questa malattia. L'obiettivo principale del congresso è stato sottolineare l'importanza della diagnosi precoce, della migliore gestione dei pazienti tramite un percorso condiviso e alla luce di nuove prospettive terapeutiche, e dell'inizio tempestivo della terapia. Tutto ciò al fine di modificare l'evoluzione naturale della malattia e di migliorare la qualità di vita dei bimbi e delle loro famiglie. Durante l'incontro, dopo aver riassunto le caratteristiche salienti della patologia e rivisto le basi genetiche che la sottendono, si sono affrontati gli aspetti della prevenzione delle

complicanze cardiologiche e respiratorie e più in generale di *care*, e si è visto che i bambini con DMD spesso mostrano nuove acquisizioni motorie e un apparente miglioramento fino all'età di 7 anni e oltre. Sono sempre più frequenti i casi di ragazzi che riescono a camminare oltre i 13 anni, soprattutto se trattati con terapia steroidea quotidiana, come dimostrato da un recente studio multicentrico. Una recente e autorevole revisione della letteratura ha dimostrato che la terapia con steroidi resta al momento il *gold standard* per i pazienti con DMD, ma non esiste ancora un consenso sul tipo di corticosteroide da utilizzare e sul miglior dosaggio terapeutico. Durante il convegno si sono aggiunte le ultimissime informazioni sul numero sempre crescente di approcci terapeutici mirati a trovare una terapia risolutiva (*cure*). Questi approcci, fino a pochi anni fa limitati a studi di laboratorio e a modelli animali, hanno raggiunto o stanno raggiungendo la fase clinica di sperimentazione in bambini e ragazzi, dando quindi anche una prospettiva diversa ai pazienti e alle famiglie. Sebbene al momento non esista ancora

---

## Marika Pane

Neuropsichiatra infantile,  
Università Cattolica del  
Sacro Cuore e Policlinico  
Gemelli di Roma

nessuna terapia disponibile in grado di curare il difetto genetico, negli ultimi anni sono stati proposti diversi approcci. Purtroppo però, vista l'eterogeneità delle mutazioni (delezioni, duplicazioni, mutazioni puntiformi) alla base della malattia, non esiste un approccio che valga per tutti i pazienti e finora ne sono stati sviluppati di tipo personalizzato. Ad esempio, il prodotto PTC 124 Traslarna è il primo approvato con uso condizionale dopo tre studi clinici, con una azione mirata su un gruppo ristretto di mutazioni (mutazioni nonsense) in bambini deambulanti. Molte speranze sono rivolte alla tecnica dell'*exon skipping* ("salto di esone"), capace di ristabilire la produzione di una distrofina che, sebbene tronca, si dimostra almeno in parte funzionale. L'*exon skipping* è rivolto a pazienti portatori di delezioni, che rappresentano il 70% delle possibili cause genetiche della malattia (il restante 30% è diviso tra duplicazioni e mutazioni puntiformi). Ulteriori approcci si stanno sviluppando per ridurre la progressione del processo distrofico, come prevenire la fibrosi del muscolo o aumentare la massa muscolare.

# INTERVISTA

## A FERDINANDO CORNELIO



# UN'INTERA VITA DEDICATA A NOI

### Marina Mora

Responsabile del Laboratorio Biologia della cellula muscolare, U.O. Malattie neuromuscolari e Neuroimmunologia, Fondazione IRCCS Istituto Besta

**A**l terzo appuntamento con l'intervista a una delle principali figure della storia della medicina e della scienza legate alle malattie neuromuscolari (in DM 185 avevamo intervistato il professor Giovanni Nigro, p. 46 e in DM 188 il professor Corrado Angelini, p. 44), incontriamo il professor Ferdinando Cornelio, direttore emerito dell'Istituto neurologico Besta e, fino al 2001, della Divisione di malattie neuromuscolari dell'Istituto.

### Come ha iniziato a interessarsi alle malattie neuromuscolari?

Da studente, alla Clinica delle malattie nervose e mentali del Policlinico di Milano, verso la fine degli Anni '50, con l'allora aiuto professore Guglielmo Scarlato decidemmo di occuparci di questo ambito sino ad allora trascurato. Iniziai lo studio dell'istochimica del muscolo al centro del CNR (Consiglio nazionale delle ricerche) di Pavia, sotto la guida del professor Prenna, recandomi ogni pomeriggio a Pavia a mie spese. I primi studi di istochimica del muscolo furono oggetto di una relazione mia e del professor Scarlato, presentata a un convegno UILDM alla fine degli Anni '60, sotto la presidenza di Federico Milcovich. Poi, sempre con Scarlato e Gastaldi, organizzammo il primo congresso mondiale sulle malattie neuromuscolari. Da allora, ogni quattro anni si sono svolti in sedi dislocate in tutti i continenti.

Negli Anni '70 e '71 ho perfezionato la mia conoscenza delle malattie muscolari con uno stage internazionale formativo al laboratorio del professor King Engel all'National Institute of Health (NIH) negli USA.

### Quali eventi nella sua carriera ebbero un grande impatto nell'ambito delle malattie muscolari?

Due circostanze in particolare, entrambe determinate dalla mia permanenza al NIH, influenzarono la mia attività: l'acquisita consapevolezza che la miastenia grave poteva essere trattata col cortisone, che costituì l'inizio della rivoluzione nella terapia di questa malattia a causa della quale, sino agli Anni '70, i pazienti vivevano con il respiratore. Inoltre, la caratterizzazione delle miopatie metaboliche e, in particolare, di quelle da difetti di utilizzazione dei grassi, identificate nel '73 come deficit di carnitina. Con Stefano Di Donato descrivemmo la prima famiglia italiana con deficit totale e fatale di carnitina. Nella ricerca, accanto al proseguimento dell'attività clinico-scientifica nell'ambito delle forme infiammatorie autoimmuni (miastenia e polimiositi) e delle miopatie metaboliche, lo studio della patogenesi della distrofia di Duchenne è stato l'argomento centrale per molti anni. Tale studio, partendo dall'osservazione dell'accumulo di calcio come fattore cruciale per la necrosi muscolare, presente addirittura nella vita fetale, è in seguito evoluto verso l'identificazione dei fattori infiammatori altrettanto cruciali per la cirrosi del muscolo, che rappresenta l'esito finale della degenerazione muscolare nella DMD e nelle forme severe di distrofia muscolare. Altrettanto importante fu l'attività di organizzazione e management sanitario, attraverso cui, in collaborazione con gli allora ministri della sanità, mi preparai alla futura direzione dell'Istituto Besta. In quel periodo ho contribuito a creare un team molto attivo e capace che, partecipan-



**A sinistra**  
Il professor Cornelio  
insieme a Marina  
Mora (a sinistra) e  
agli altri componenti  
del suo team.



do alle iniziative di ricerca nazionale e internazionale, continua a costituire un gruppo fortemente produttivo e competitivo nel campo delle malattie neuromuscolari. Fra i componenti unitisi al team, in ordine di tempo, vi sono: Marina Mora, Federica Dworzak, Lucia Morandi, Renato Mantegazza, che mi ha sostituito nella guida dell'Unità operativa, e ora nella direzione scientifica, Carlo Antozzi, Fulvio Baggi, Francesca Andreetta, Paolo Confalonieri, Pia Bernasconi, Giuseppe Lauria, e, di recente, Lorenzo Maggi, oltre a numerosi altri ricercatori alcuni dei quali sono ora fra i cosiddetti "cervelli in fuga" all'estero.

### **Chi più ha influito nella sua formazione?**

Il professor Guglielmo Scarlato, che mi ha stimolato e cresciuto a partire dalla mia infanzia scientifica, il professor King Engel, che ha creato in me la condizione di adolescente combattivo, e poi i professori Lewis Rowland e Billi Di Mauro, della Columbia University di New York, Andy Engel della Mayo Clinic, Victor Dubovitz dell'Hammersmith Hospital di Londra e il professor John Newson-Davis dell'Università di Oxford, che mi hanno portato alla piena maturità scientifica.

### **Quando e come è venuto in contatto con UILDM?**

Dalla sua fondazione nel 1961 quando conobbi Federico Milcovich, di cui sono in seguito diventato amico, partecipando per tutta la durata della mia attività di ricercatore alle Manifestazioni Nazionali.

### **Quali dovrebbero essere i compiti di un'associazione come UILDM?**

Mantenere e sostenere la spinta e l'interesse per gli obiettivi sociali e personali dei pazienti e delle loro famiglie, e stimolare la sensibilità delle autorità e del volontariato per soffiare sempre sul fuoco dell'interesse per la ricerca, come strumento indispensabile per il raggiungimento degli obiettivi di prevenzione e terapia.

### **Cosa ha comportato dal punto di vista umano l'incontro con UILDM?**

La consapevolezza di dover affrontare quesiti e problematiche che mi spingevano a una ricerca impegnata in un ambito difficile e avaro di risultati pratici e la sensazione di dover rendere conto a qualcuno eticamente importante, il paziente e la sua famiglia.

### **Cosa pensa dell'avvento delle nuove tecnologie per la cura e la diagnosi delle malattie neuromuscolari?**

Sono una realtà ancora in divenire. Rappresentano l'unica via, ma purtroppo tempi e modi sono lunghi, difficili, a volte poco entusiasmanti.

### **Che ricordi particolari porta nel cuore?**

I primi pazienti che ho trattato per la miastenia sono quelli che più mi sono rimasti nel cuore. Erano in rianimazione sotto respiratore e dopo due settimane di cura steroidea passeggiavano per i corridoi.

### **Quanto è cambiata la miopatologia negli ultimi anni? Il ricercatore clinico ha ancora un ruolo centrale?**

La crescita esplosiva della biologia molecolare ha modificato l'approccio mentale a queste malattie. Purtroppo la via che porta a un contributo terapeutico reale è ancora lunga, ma è l'unica da percorrere. L'approccio clinico rimane fondamentale perché valorizza il ruolo indispensabile del paziente. Certo, oggi, qualsiasi nuovo trattamento è soggetto a un iter di sperimentazione che, unendo il percorso clinico a quello sperimentale, è scientificamente più rigoroso e congruo ma richiede più fasi e tempi più lunghi. Tuttavia, negli ultimi anni, una maggiore interazione tra ricerca di base e ricerca preclinica e clinica ci fa intravedere prospettive di cura per alcune malattie muscolari che non sempre appaiono così lontane.

# IL CONFRONTO



## RICERCA DI BASE VERSUS RICERCA CLINICA. ARGOMENTO: DM1

### IL RICERCATORE DI BASE: **FABIO MARTELLI CON ALESSANDRA PERFETTI E PAOLA FUSCHI**

LABORATORIO DI CARDIOLOGIA MOLECOLARE, IRCCS POLICLINICO  
SAN DONATO E GRUPPO OSPEDALIERO SAN DONATO FOUNDATION

**L**a distrofia miotonica (DM) è la seconda forma di distrofia muscolare più frequente nell'uomo, dopo la distrofia muscolare di Duchenne, con un'incidenza pari a 1 su 8 mila. È una malattia multisistemica e oltre ad atrofia muscolare e miotonia causa anche difetti nella conduzione cardiaca, aritmie, cataratta precoce, sindrome metabolica e, nelle forme più gravi, deficit cognitivi. Si divide in due forme: il tipo 1 (DM1 o malattia di Steinert) e il tipo 2 (DM2 o distrofia miotonica prossimale). Entrambe hanno una causa genetica con la prima causata dall'abnorme ripetizione (anche migliaia di volte) della tripletta CTG nel gene DMPK, e la seconda dall'espansione della tetrapletta CCTG nel gene CNBP1. Tali alterazioni portano ad anomalie degli RNA messaggeri mutati con un effetto tossico su diversi processi cellulari. Tra questi, i più colpiti sono la maturazione degli RNA messaggeri (*splicing alternativo*), la produzione di proteine e la regolazione di piccoli RNA non codificanti (microRNA). I microRNA sono fon-

damentali nella corretta regolazione dell'espressione genica, funzionando come "semafori" dell'attività di diversi RNA messaggeri target, ostacolando la traduzione proteica. I microRNA si trovano in tutti i tessuti, anche nel plasma e nelle urine e, negli ultimi anni, si sono sviluppati molti studi sull'individuazione di microRNA come possibili biomarcatori di malattia, anche in disordini rari come le distrofie muscolari. Lavori precedenti pubblicati da noi e altri ricercatori hanno stabilito che alcuni microRNA specifici sono alterati nel muscolo di individui con la DM1. Tuttavia, le conseguenze funzionali di queste alterazioni sulla genesi della malattia sono ancora poco conosciute. Per fare chiarezza sui meccanismi molecolari alla base della distrofia miotonica, un gruppo di ricercatori con un ampio spettro di competenze operanti all'IRCCS Policlinico San Donato e il Gruppo ospedaliero San Donato Foundation hanno unito le loro forze, con il sostegno del Ministero della salute, di Telethon Italia e dell'Association française contre les myopathies.



Con un insieme di complesse tecniche di biochimica, bioinformatica nonché di biologia molecolare e cellulare, in associazione con i dati clinici della malattia, stiamo valutando i microRNA effettivamente deregolati nella loro funzione nel muscolo, per favorire lo sviluppo di metodi terapeutici innovativi. Inoltre, i nostri dati indicano che un gruppo di microRNA nel sangue periferico degli individui con DM1 e DM2 è alterato in modo specifico. Vogliamo scoprire se tali microRNA possano essere utilizzati come indicatori di progressione malattia, per definire strumenti capaci di indicare lo stadio delle DM con un semplice prelievo sanguigno.

Prendi un ricercatore di base, prendine uno clinico e chiedi loro di fare il punto su uno specifico argomento. **Fabio Martelli** e **Valeria Sansone** si sono prestati a questo confronto sulla distrofia miotonica di tipo 1.



## IL RICERCATORE CLINICO: **VALERIA SANSONE**

DIRETTORE CLINICO CENTRO CLINICO NEMO MILANO, FONDAZIONE SERENA, UO NEURORIABILITAZIONE, UNIVERSITÀ DI MILANO



**L'**Eccessiva Sonnolenza Diurna (EDS) è tra i sintomi più comuni nella distrofia miotonica di tipo 1 (DM1). La EDS almeno in parte si correla a insufficienza respiratoria cronica, che può essere corretta dalla ventilazione non invasiva (NIV). I pazienti con DM1 che presentano una EDS possono avere un grado di insufficienza respiratoria meritevole di presa in carico ventilatoria, ma i pazienti non manifestano sintomi respiratori chiari né consapevolezza dei problemi che si sviluppano subdolanamente con ipersonnia, fatica e stanchezza mentale, senza eclatanti manifestazioni cliniche. Oltre alla presa in carico respiratoria, dove

indicato, un altro approccio per gestire la EDS è quello farmacologico. Il Modafinil è un farmaco psicostimolante già utilizzato per gestire alcuni sintomi della narcolessia e si è mostrato efficace nel ridurre la EDS anche in alcuni pazienti con DM1, ma i dati sono limitati e non vi è ancora consenso sull'utilizzo nella DM1.

Il Progetto Telethon-UILD M GUP15004, da me coordinato, durerà 2 anni e si propone come uno studio multicentrico, randomizzato, placebo-controllato per verificare l'efficacia della NIV e del Modafinil sulla EDS nei pazienti con DM1. Prevede il coinvolgimento delle aree respiratorie, motorie, della psicologia clinica del Centro clinico NEMO e dell'Unità di medicina del sonno dell'Ospedale di Niguarda a Milano e dell'Unità neuromuscolare e di neurofisiologia e medicina del sonno di Tor Vergata. Lo studio prevede l'inclusione di 100 pazienti affetti da DM1 a esordio adulto (50 a Milano e 50 a Roma) che manifestano una particolare facilità e frequenza ad addormentarsi durante il giorno (ipersonnia diurna).

Lo studio ci permetterà di capire come trattare al meglio il sintomo dell'ipersonnia, frequente e spesso disabilitante, ci aspettiamo che l'uso del Modafinil possa migliorare il quadro offrendo un beneficio generale al paziente. Se l'ipersonnia diurna sarà il risultato di una componente mista, includendo la debolezza dei muscoli respiratori, valuteremo se la ventilazione non invasiva, da sola o in combinazione con il farmaco, apporterà un miglioramento clinico. Sarà anche possibile valutare se, data l'azione psicostimolante, il Modafinil possa aumentare la *compliance* all'uso della NIV. Questo elemento è importante in quanto vi sono indicazioni che gli eventi di morte improvvisa descritti in DM1 avvengano maggiormente nei pazienti restii all'utilizzo della NIV notturna loro prescritta. Se lo studio condurrà a risultati efficaci avremo migliorato la presa in carico multidisciplinare del paziente e la sua qualità di vita, producendo migliori condizioni cliniche per affrontare le prossime terapie genetiche.