

# Passo dopo passo

a cura di Stefano Borgato

Resta sempre **molto complessa** la strada che può portare a una **cura** delle distrofie muscolari, ma **un altro importante passo** in avanti potrebbe arrivare da uno studio in corso, che coinvolge **Belgio, Italia e Svezia**

**C**om'è noto, la strada per arrivare a una cura delle distrofie è estremamente complessa e le strategie adottate per giungere alla soluzione del problema sono fondamentalmente due: **riparare il difetto primario**, migliorando quindi l'integrità strutturale delle fibre muscolari, in modo diretto o indiretto; **far fronte alle conseguenze del difetto**, cercando di arginarle.

Per quanto riguarda il primo gruppo - che prevede il ripristino delle proteine mancanti e rappresenta quindi la soluzione più "completa" - tra gli studi in



## Finanziato da Telethon

Il gruppo di lavoro coordinato a Ferrara da Alessandra Ferlini

corso, concernenti specificamente le *distrofinopatie* (Duchenne e Becker), vi sono quelli che si dedicano all'impiego di *oligonucleotidi antisenso*, con il cosiddetto *exon-skipping* ("salto dell'esone").

### Quel salto dell'esone

Gli oligonucleotidi antisenso (ASO) sono molecole di alto interesse, soprattutto per il fatto che la loro sequenza può essere opportunamente "disegnata" in modo tale da ottenere composti che interagiscono con le parti complementari del genoma. Si tratta di molecole brevi, a singolo filamento di DNA (e in alcuni casi di RNA), complementari a una determinata sequenza che in genere è una molecola di mRNA. Quest'ultima, "legata" da un ASO specifico, **non è più in grado di essere tradotta**.

Il presupposto di questi studi consiste nel fatto che la maggior parte delle persone affette da Duchenne presenta mutazioni che distruggono quella parte del gene detta *Open Reading Frame* (ORF), ovvero quella regione che può essere tradotta in proteina. I pazienti affetti invece da forme di tipo Becker, lievi o asintomatici, possono avere mutazioni in regioni simili, che tuttavia lasciano intatto l'ORF.

Gli oligonucleotidi antisenso possono dunque far sì che alcuni *esoni* (le sequenze di un gene tradotte a livello proteico) vengano tralasciati, consentendo così il ripristino del corretto ORF nelle *delezioni* (assenze di tratti cromosomici) di una parte dei pazienti con Duchenne.

### Parte il trial sui bimbi

Ebbene, è notizia recente l'annuncio, da parte dell'azienda farmaceutica olandese **Prosensa**, dell'inizio di un **trial clinico di fase I/II** su alcuni bimbi affetti da distrofia di Duchenne, con l'obiettivo di verificare la tollerabilità e la sicurezza della somministrazione dell'oligonucleotide antisenso *PRO044* su almeno dodici di loro, tramite iniezioni sottocutanee per cinque settimane.

Il trial si inserisce appunto nell'ambito dei tentativi di terapie basate sulla modificazione dell'RNA, che utilizzano gli oligonucleotidi antisenso, con l'obiettivo di portare a termine la sintesi di una distrofina funzionante.

L'effetto di PRO044 dovrebbe indurre il "salto" dell'**esone 44** (*exon-skipping*, appunto) e quindi il ripristino della sintesi proteica, con la "costruzione" di una distrofina "utile".

### Non certezze, ma speranze

Come chiaramente detto, si tratta di un trial e **non ancora**, al momento, della **certezza di una terapia**. Inoltre, PRO044 è un farmaco "personalizzato", in quanto può essere utilizzato sul 20% circa delle persone affette da Duchenne, tutte con mutazioni cosiddette "correggibili", tramite l'omissione dell'esone 44. E tuttavia, se la sperimentazione avrà buon esito, si tratterà certamente di un importante passo avanti, per il trattamento generale delle distrofie di Duchenne, mirato inizialmente a fare almeno "virare" queste ultime verso la più leggera forma di Becker.

Coinvolti nello studio sono il **Belgio** (Università di Leuven), la **Svezia** (Ospedale dei Bambini Regina

Silvia di Goteborg) e anche l'**Italia**, con il Servizio e Unità Operativa di Genetica Medica dell'Università di **Ferrara** e dell'Azienda Ospedaliera Sant'Anna, coordinati da **Alessandra Ferlini**, in collaborazione con il neurologo **Luciano Merlini** e il pediatra **Andrea Franchella**.

I pazienti italiani sono già stati selezionati e pre-reclutati nei mesi scorsi, in base a criteri concordati con Prosensa, poiché al fine di partecipare alla ricerca sono stati necessari lunghi studi in vitro (*pre-trial*), per i quali Ferlini ha avuto un finanziamento anche dalla **Fondazione Telethon**.

«La partecipazione dell'Italia e di Ferrara nel trial - dichiara Ferlini, della quale segnaliamo una lunga intervista pubblicata in DM 170 (pp. 38-40) - da noi fortemente voluta e ottenuta grazie al duro lavoro di grande sacrificio svolto dal mio gruppo, che profondamente ringrazio, dev'essere motivo di orgoglio per tutti i ricercatori italiani e per l'intero nostro Paese». ■

## SOSPESO LO STUDIO SUL PTC124

Come ha riferito anche a Lignano Sabbiadoro **Giacomo Comi** dell'Università di Milano - ospite del consueto incontro di aggiornamento promosso dalla Commissione Medico-Scientifica UILDM, durante le Manifestazioni Nazionali dell'Associazione - le aziende PTC Therapeutics e Genzyme Corporation hanno annunciato che l'analisi preliminare dei dati di efficacia della terapia con **PTC124** (*Ataluren*), nei bambini con distrofia di Duchenne, **non ha evidenziato** un significativo miglioramento clinico nel gruppo di quelli trattati rispetto a quelli non trattati.

Anche se l'Ataluren è stato ben tollerato e nessun bambino ha dovuto sospendere il trattamento per effetti avversi, lo studio è stato quindi **sospeso** e sono ora in corso le valutazioni di tutti gli altri parametri secondari. Dal canto suo PTC Therapeutics si è riservata di comunicare la decisione di come proseguire nello studio, dopo l'opportuna valutazione di tutti i dati raccolti.

Alle famiglie che con grande serietà e sacrificio hanno partecipato allo studio è stata data ampia informazione da parte dei medici dei Centri sperimentatori (il citato **Comi** di Milano, **Eugenio Mercuri** ed **Enrico Bertini** di Roma).

«È necessario sottolineare - dichiarano in una nota congiunta l'**AIM** (Associazione Italiana di Miologia), la **UILDM** e **Parent Project** - che pur non avendo prodotto i risultati sperati, lo studio ha comunque una sua specifica validità e le varie informazioni ottenute saranno comunque di grande utilità nel fornire indicazioni per i prossimi tentativi di ricerca di una terapia efficace per la distrofia di Duchenne. È per altro proprio dopo annunci come questi, che cresce la determinazione a proseguire nell'individuazione e nella promozione di tutti i tentativi terapeutici e assistenziali per il miglioramento del decorso delle malattie neuromuscolari. Questo dando al momento la priorità alla risoluzione dei **problemi quotidiani** con gli attuali strumenti disponibili, restando in attesa di più rilevanti sviluppi sul piano della ricerca, che prosegue intensa negli ambienti dedicati». ■

## FSH: il lavoro continua

a cura di Angela Berardinelli

**Il Registro Nazionale per la distrofia facio-scapolo-omerale e gli studi** che tentano di approfondire la **conoscenza** di questa malattia: se n'è parlato a **Modena**, durante un incontro aperto **anche ai pazienti**

Il 10 aprile scorso, presso la Camera di Commercio di **Modena**, si è tenuto un incontro aperto, interamente dedicato alla **distrofia facio-scapolo-omerale (FSH)**, curato da **Rossella Tupler** (Università di Modena e Reggio Emilia), in collaborazione con Telethon, l'AIM (Associazione Italiana di Miologia) e la UILDM.

### L'importanza del Registro

L'iniziativa è stata utile in particolare per presentare e rendere sempre più visibile il frutto di anni di



### Molto resta da studiare

L'FSH è una malattia complicata sia sul piano clinico che molecolare

ricerca e di elaborazione di dati sviluppati grazie alla collaborazione del Consorzio Nazionale per la FSH cui afferiscono neurologi di tutta Italia.

Si tratta del **Registro Nazionale per l'FSH** - di cui avevamo già dato notizia in DM 169 (p. 47) - strumento che offre un quadro clinico dettagliato del paziente, con particolare riferimento ai muscoli interessati, all'età di insorgenza e allo studio della familiarità e genealogia nel paziente stesso, fornendo al tempo stesso informazioni sui risultati statistici riguardanti l'andamento di questa malattia genetica tra la popolazione del nostro Paese.

La realizzazione del Registro (il cui sito internet è **www.fshd.it**) è stata resa possibile grazie a un progetto Telethon-UILDM.

### Gli interventi di Modena

Oltre naturalmente a Tupler, nel corso della giornata di Modena sono intervenuti **Piero Ferrari**, presidente della Fondazione Legato Dino Ferrari, **Alberto Fontana** e **Maria Lugli**, rispettivamente presidente della UILDM Nazionale e di quella di Modena, **Anna Ambrosini** della Fondazione Telethon, **Fabiola Bertinotti**, coordinatrice per l'Italia di FSHD Europe e **Tiziana Mongini**, past-president dell'AIM, insieme a **Maurizio Moggio** (Policlinico di Milano), **Lucia Morandi** (Istituto Besta di Milano), **Carlo Pietro Trevisan** (Università di Padova) e **Marcello Villanova** (Ospedale Nigrisoli di Bologna).

Ribadendo quanto già spiegato a DM qualche tempo fa (n. 169, *La complessità dell'FSH*, pp. 46-47), **Tupler** ha presentato le acquisizioni relative alla ricerca di base su questa forma di distrofia. «Trattandosi - ha dichiarato - di una malattia complicata sul piano clinico e ancor più su quello molecolare, per la quale non è ancora completamente noto il meccanismo patogenetico, da molti anni il gruppo italiano si sta occupando di studiare i pazienti sul piano clinico e di collaborare allo studio delle correlazioni clinico-molecolari».

### Complessa ed eterogenea

È cosa nota l'estrema **eterogeneità clinica** dell'FSH, che in uno stesso nucleo familiare può

essere pressoché asintomatica o pienamente espressa e associarsi o meno a coinvolgimenti extramuscolari, quali la *retinopatia essudativa* e l'*ipoacusia* per le alte frequenze, oltre a presentare - sia pure in una percentuale minima di casi - *insufficienza respiratoria* e talora *aritmie cardiache*.

È anche noto che la patologia si associa a un frammento di DNA (*D4Z4*) presente sul braccio lungo del cromosoma 4, che nei soggetti sani ha dimensioni di 50-300 chilobasi, mentre in quelli affetti ha dimensioni minori. Tale frammento non codifica in realtà **per alcuna proteina** e si suppone quindi che la riduzione delle sue dimensioni condizioni il comportamento di altri geni, determinando di conseguenza l'espressione della malattia. Si è osservato inoltre che a dimensioni molto basse di *D4Z4* corrisponde sempre l'espressione dell'FSH, mentre a dimensioni ridotte rispetto al normale - ma non particolarmente basse - non corrisponde necessariamente un'espressione clinica e anzi in quel caso il sog-

getto può essere del tutto asintomatico.

Le varie relazioni proposte a Modena hanno evidenziato tutti questi aspetti, soffermandosi anche sulla creazione di una **scala di valutazione clinica**, condivisibile tra i vari neurologi, che garantisca uniformità di classificazione. E ancora, sono stati presentati i dati riguardanti lo studio del modello animale della malattia, senza tralasciare la questione delle difficoltà diagnostiche e nemmeno gli aspetti della vita quotidiana dei pazienti.

Al termine delle relazioni, i pazienti stessi hanno potuto incontrare alcuni clinici, per esporre quesiti e richiedere ulteriori chiarimenti.

In conclusione va ribadito che non ci sono, al momento, **terapie risolutive per l'FSH** e molto resta ancora da studiare e da capire. Tuttavia è apparso chiaro come la partecipazione dei pazienti allo studio che ha portato al Registro e lo sforzo dei ricercatori abbiano fornito strumenti assai utili per approfondire la conoscenza della malattia. ■

## CONGRESSO DI NAPOLI: CI SIAMO!



**Giovanni Nigro**

Lo avevamo annunciato già oltre due anni fa, in DM 165, complimentandoci innanzitutto con **Giovanni Nigro**, il noto cardiomiologo della Seconda Università di Napoli, impegnato da cinquant'anni nella ricerca e nella lotta alle patologie neuromuscolari, colui al quale si deve anche - dal 1967 - la vitale attività della UILDM nella città partenopea. Era stato infatti il suo grande impegno a fare ottenere a **Napoli** l'assegnazione del XII Congresso Internazionale sulle Malattie Neuromuscolari, importante evento che si terrà **dal 17 al 22 luglio** prossimi, presso il Centro Congressi del complesso universitario Monte Sant'Angelo e di cui lo stesso Nigro sarà il presidente.

Ora all'appuntamento - voluto dalla Federazione Mondiale di Neurologia e dedicato alla memoria di **Lucia Ines Comi** - manca ormai poco e i preparativi fervono per quella settimana di lavoro in cui le varie malattie neuromuscolari vivranno un fondamentale momento di aggiornamento e dibattito, grazie alle decine di specialisti e ricerca-

tori provenienti da tutto il mondo che interverranno a simposi, letture plenarie e sessioni denominate *Meet the professor* (letteralmente "Incontra il professore").

Ricordiamo che il sito **www.icnmd2010naples.org** e l'indirizzo **icnmd2010@congregex.com** sono a disposizione per ogni informazione aggiornata. ■

## Gran fermento di **incontri**

Aggiornamenti sulle **ricerche in corso**, ma anche presa in carico delle **persone** affette da malattie neuromuscolari: **sono numerosi**, in tutta Italia, gli eventi di questi mesi, a dimostrare **la grande vivacità del settore**

**C**onvegni, tavole rotonde, corsi di aggiornamento: oltre al XII Congresso Internazionale sulle Malattie Neuromuscolari di **Napoli** del 17-22 luglio (del quale riferiamo nella pagina preceente del giornale), numerosi sono gli eventi dedicati in questi mesi alle malattie neuromuscolari, a dimostrare la vivacità attraversata dagli studi in questo settore, non solo dal punto di vista della ricerca scientifica, ma anche - e forse soprattutto - della **presa in carico delle persone**.

Qui di seguito presentiamo una rapida rassegna dei vari appuntamenti, quasi sempre organizzati o patrocinati dalla UILDM.

### La gestione del paziente

A tale tema è stata dedicata ad esempio la tavola rotonda di **Maranello** (Modena) del 27 marzo scorso, promossa dal Comitato Regionale UILDM dell'Emilia Romagna, in collaborazione con la Fondazione Legato Dino Ferrari e il patrocinio anche di Telethon.

Successivamente, dal 16 al 18 aprile a **Lecce**, nell'ambito del 1° Congresso Nazionale denominato *Gestione interdisciplinare domiciliare del paziente con grave disabilità* (patrocinato dalla UILDM Nazionale), sono stati trattati vari temi che trasversalmente riguardano le malattie neuromuscolari (il ruolo dei servizi ospedalieri e territoriali, la riabilitazione, la nutrizione clinica domiciliare, le lesioni da decubito ecc.), con

una specifica sessione sull'assistenza respiratoria domiciliare nei pazienti neuromuscolari.

Infine, proprio nei giorni in cui scriviamo, il convegno del 25 giugno ad **Ancona**, promosso dalla Fondazione Paladini, in collaborazione con gli Ospedali Riuniti del capoluogo marchigiano, dal titolo *Il malato neuromuscolare in fase critica: come affrontare l'urgenza*.

### Aspetti specifici

Ancora di *Complicanze respiratorie nelle malattie neuromuscolari* si è parlato il 23 aprile a **Padova**, durante un riuscito corso di aggiornamento promosso dal Servizio di Fisiopatologia Respiratoria della locale Azienda Ospedaliera, mentre un'analoga iniziativa del 15 maggio a **Calambrone** (Pisa), organizzata dall'Istituto Scientifico Stella Maris - in collaborazione con l'Università di Pisa - ha riguardato *La patologia neuromuscolare in età evolutiva*.

Previsti invece per la seconda metà di luglio due altri appuntamenti, a **Pisa**, quello del 23 e 24, con il convegno satellite del XII Congresso Internazionale di Napoli, sulla *Fatica muscolare nelle malattie neuromuscolari* e a **Padova**, il 16 e il 17, con l'atteso Convegno MDR 2010 (*Nuove opportunità diagnostiche e terapeutiche nelle malattie muscolari*), che consentirà di fornire un'ampia panoramica in particolare sulla situazione della distrofia di Duchenne, di quella facio-scapolo-omerale e anche delle miopatie metaboliche.

### Associazioni partner

Lo sono, per la UILDM, l'**ASAMSI** (Associazione per lo Studio delle Atrofie Muscolari Spinali Infantili) e **Famiglie SMA**, che terranno congiuntamente il proprio convegno annuale a **Pisa**, l'11 e 12 settembre.

Come in passato, l'evento ospiterà alcuni dei maggiori esperti nazionali e internazionali di amiotrofia spinale e costituirà sia per le famiglie che per gli operatori sanitari una preziosa occasione per aggiornarsi innanzitutto sulle ricerche in corso. ■

## Servono accurate valutazioni

Come in molti **altri casi**, una buona notizia riguardante **l'efficacia terapeutica** di una combinazione di farmaci sul **modello animale** dovrà essere accuratamente valutata, per poter arrivare **all'utilizzo sui pazienti**

«**U**n gruppo di ricercatori dell'IRCCS E. Medea - La Nostra Famiglia, in collaborazione con l'Università di Milano, l'Azienda Ospedaliera Sacco e l'IRCCS San Raffaele, coordinati da **Emilio Clementi**, ha dimostrato che una combinazione di farmaci già utilizzati singolarmente nell'uomo, un antinfiammatorio non steroideo e un farmaco della famiglia dei nitrati, ha efficacia terapeutica nel topo privo del gene alfa-sarcoglicano».

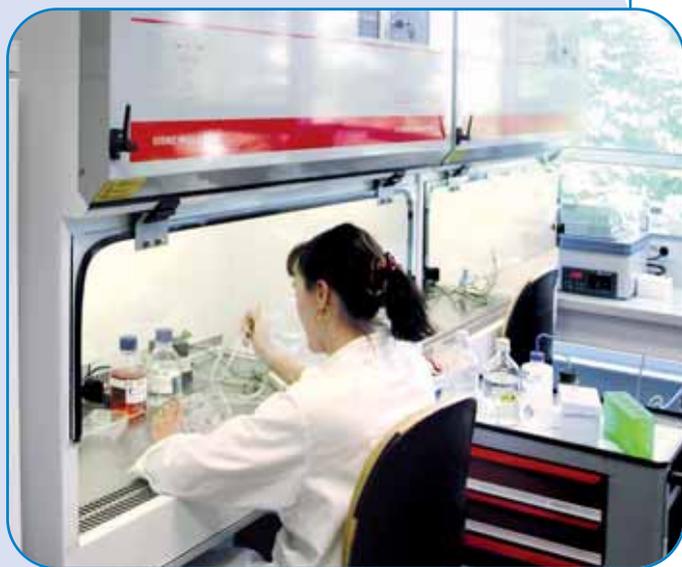
A commentare la notizia per DM è Filippo Maria Santorelli, dell'IRCCS Fondazione Stella Maris di Calambrone (Pisa), componente della Commissione Medico-Scientifica UILDM.

«Nonostante i progressi degli ultimi anni nel campo della distrofia di Duchenne, non esistono ancora trattamenti terapeutici curativi, ossia efficaci nell'arrestare il lento avanzamento della patologia. È però noto che le malattie che conducono alla distruzione progressiva delle fibre muscolari e in molti casi alla loro sostituzione con tessuto fibroso e adiposo (come appunto la Duchenne), spesso presentano uno stato infiammatorio e alterazioni immunologiche influenzabili dall'uso di adeguati trattamenti farmacologici.

In questo panorama, i **farmaci corticosteroidi** (*cortisonici*) hanno da anni un ruolo rilevante, presentando tuttavia gravi effetti collaterali nell'utilizzo cronico (aumento del peso, predisposizione all'iperglicemia, cambiamento del comportamento).

Lo studio condotto dal gruppo di **Emilio Clementi** - finanziato tra l'altro da Telethon, dall'AFM (Association Française contre les Myopathies) e da Parent Project - ha dimostrato in animali di laboratorio (topi con deficit di sarcoglicano, una proteina che collabora con la distrofina) l'uguale efficacia di farmaci, come l'*ibuprofene*, con proprietà antinfiammatoria non steroidea e con minori effetti collaterali nel lungo termine rispetto al cortisone, nell'aumentare la resistenza allo sforzo muscolare e rallentare (nel topo) la patologia degenerativa del muscolo.

Ciò apre nuovi orizzonti farmacologici, se non altro alla possibilità di rallentare la progressione delle distrofie. Laddove infatti le evidenze scientifiche dello studio preclinico dovessero replicarsi anche in pazienti affetti da distrofia, l'entusiasmo sarà ancora maggiore. Tuttavia andranno **valutate accuratamente** l'efficacia, la tollerabilità nel lungo periodo ed effetti potenzialmente dannosi, ad esempio a livello gastrico, prima di suggerire il farmaco nella pratica clinica». ■



### Per l'utilizzo sui pazienti

Ogni farmaco richiede un accurato studio sulla sua potenziale efficacia e tollerabilità

# L'atassia di Friedreich

di Filippo Maria Santorelli  
IRCCS Fondazione Stella Maris di Calambrone (Pisa)

L'atassia è la **mancanza di coordinazione** dei movimenti ed è anche il **sintomo** principale della malattia ereditaria che il medico tedesco **Nicholaus Friedreich** descrisse già **nel 1863**

**L'**atassia di Friedreich (AF) è una malattia ereditaria a trasmissione **autosomica recessiva** (alterazione del DNA presente in entrambi gli elementi di una coppia di cromosomi), che provoca appunto **atassia** (cioè mancanza di coordinazione nei movimenti), dovuta a degenerazione del midollo spinale e del cervelletto (un'importante "centralina di controllo" del movimento).

Essa si manifesta generalmente prima dei 25 anni di età, più raramente (in circa il 15% dei casi) oltre quell'età. Si tratta della più comune eredoatassia recessiva, con una prevalenza di circa 1 persona su 50.000 in Europa, senza distinzione di sesso e con una frequenza dei portatori sani di circa un individuo su 100.

## Come e quando si manifesta

La malattia si manifesta con disturbi della coordinazione della posizione eretta (*atassia del tronco*), dei movimenti (*atassia delle estremità*), dell'articolazione della parola (*disartria*), associati ad altri segni neurologici (abolizione dei riflessi, disturbi della sensibilità profonda, segno di Babinski, piede cavo e scoliosi) e talvolta a una cardiomiopatia e a una forma di diabete mellito.

Quando l'esordio è precoce, il sintomo iniziale è l'**atassia alla deambulazione**: entrambe le gambe sono colpite e la marcia è progressivamen-

te lenta e goffa, fenomeno che spesso si manifesta dopo che si è sviluppata una normale capacità di deambulazione. L'atassia può essere associata con difficoltà alla stazione eretta e nella corsa.

La malattia si evolve progressivamente e dopo dieci-vent'anni la persona non è più in grado di camminare autonomamente. Circa il 10% dei pazienti sono *diabetici* e nella maggior parte dei casi richiedono terapia insulinica. La *cardiomiopatia*, invece, è evidente in due terzi circa dei pazienti ed è primariamente una forma ipertrofica concentrica simmetrica, anche se in alcuni casi vi è l'ipertrofia del setto interventricolare. L'elettrocardiogramma illustra ampie inversioni dell'onda T e segni di ipertrofia ventricolare si osservano all'ecocardiogramma.

## Responsabile è la fratassina

La causa dell'AF è la mutazione del gene *FXN* localizzato sul cromosoma 9q13 e codificante la proteina *fratassina*. La diagnosi è possibile mediante analisi genetica con l'individuazione, nel 97% dei casi, di un'espansione anomala e instabile di una **tripletta GAA** nell'introne 1 del gene *FXN*. Nel restante 3% dei casi, si osservano invece mutazioni puntiformi del gene, composte con un'espansione patologica della tripletta GAA.

È stata rilevata una correlazione tra la gravità dei deficit neurologici e l'entità della ripetizione della tripletta GAA, tra cui la relazione inversa tra il numero di triplette e l'età di inizio della malattia o l'età della perdita della deambulazione e in una certa misura la gravità della cardiomiopatia. È poi stato anche descritto che nei pazienti con mutazione composta possono essere prevalenti caratteristiche cliniche come la neuropatia ottica, altrimenti più rare nell'AF classica, proprio per una minore quota di fratassina residua funzionante.

La malattia è dovuta dunque alla diminuzione e al malfunzionamento della fratassina, proteina mitocondriale implicata in numerosi **processi cellulari**, che vanno dall'apporto del ferro all'assemblaggio degli ISC (complessi proteici contenenti gruppi ferro-zolfo, facenti parte della catena respiratoria mitocondriale), al deposito del ferro in

condizioni di eccesso, fino alla funzione di controllore per lo stress ossidativo intracellulare. Secondo un recente studio si ipotizza la funzione di **“sensore del ferro”**, ossia di regolatore nella formazione dei gruppi ferro-zolfo, ciò che condiziona la formazione di stress ossidativo e conduce infine alla morte cellulare mediata da eccesso di radicali liberi.

I tessuti dell'organismo sono sensibili in modo diverso al deficit di fratassina: le cellule ad alto metabolismo energetico (cuore, nervo ottico, cellule nervose responsabili della percezione della posizione nello spazio) normalmente richiedono e producono le maggiori quantità di fratassina e quindi necessitano di una maggiore produzione di energia per via ossidativa aerobia. Sono queste che tendono ad essere le **più colpite** nella malattia.

### Ricerche e trattamenti

Strategie moderne che usano “spazzini molecolari” dei radicali liberi offrono la speranza almeno di rallentare la progressione della cardiopatia. Modelli animali di AF - per lo più nel topo, ma anche nel lievito - sono stati poi sviluppati mediante manipolazione molecolare, per offrire sistemi sperimentali su cui testare potenziali terapie.

Oggi, **in assenza di trattamenti curativi**, è necessario porre l'accento su quelli **sintomatici**, mirati ad evitare le complicanze, in particolare quelle cardiache (utilità dell'assunzione dell'*idebenone*, farmaco antiossidante analogo al coenzima Q10) e a mantenere la miglior qualità di vita possibile. È stato infatti dimostrato che l'*idebenone* riduce gli effetti dannosi dell'accumulo di ferro e protegge il cuore dalle conseguenze negative legate a questo.

Entro quest'anno è previsto il completamento di uno studio europeo di fase 3, volto a confermare l'efficacia di tale molecola ad elevati dosaggi anche sull'aspetto neurologico. L'*idebenone*, del resto, è già stato approvato in Italia come **farmaco salvavita** nell'atassia di Friedreich, con l'esclusiva indicazione del trattamento della miocardiopatia.



**Filippo Maria Santorelli**  
Alle Manifestazioni Nazionali UILDM  
ha coordinato una tavola rotonda  
sulle ricerche cliniche

Altrettanto utili sono una presa in carico con sedute di fisioterapia, ortofonia ed ergoterapia che permettano di sfruttare al meglio i potenziali esistenti nel paziente. Combattere la scoliosi è indispensabile per preservare la posizione seduta e la funzione respiratoria. E ancora, alcuni trattamenti farmacologici permettono di combattere le contratture. Carrozzina elettrica, verticalizzatore e apparecchi per la comunicazione assistita rappresentano infine ausili tecnici utili per garantire una certa autonomia.

### Consulenza genetica

Per le coppie riconosciute a rischio che desiderano avere un bambino, può essere proposta la **diagnosi prenatale**. Il rischio di ricorrenza di AF è - come in tutte le malattie a trasmissione autosomica recessiva - del 25% a ogni nuova gravidanza, per le coppie che hanno avuto un bambino colpito dalla malattia.

Anche quando una persona viene riconosciuta portatrice dell'alterazione genetica, tenendo conto della trasmissione recessiva, è eccezionale la manifestazione della malattia in due generazioni successive, fatte salve le unioni tra consanguinei. ■

# Quando la chirurgia funziona

a cura di Luca Pantaleoni

**La scoliosi di Nicolò - 10 anni e una malattia neuromuscolare - è stata trattata chirurgicamente con buoni risultati. La sua storia ci fornisce anche lo spunto per un commento generale sulla materia**

**A**ll'inizio del 2006 Nicolò Vadjal è un bimbo di sei anni, solare e intelligente, che fa i conti con l'aggravarsi della malattia neuromuscolare da cui è affetto. Non cammina, ha problemi respiratori e un'importante scoliosi che con il tempo è andata peggiorando.

Quando il fisiatra che lo segue suggerisce alla famiglia di contattare un chirurgo dell'Ospedale Pediatrico Buzzi di Milano, Luca Fabio Colombo, che sta iniziando a praticare un nuovo tipo di intervento per la stabilizzazione della colonna vertebrale, la curva della schiena ha ormai raggiunto i 100 gradi, il bambino non mangia molto e ha un polmone alquanto compromesso.

Quattro anni dopo, Nicolò combatte ancora con la malattia, ma, grazie al VEPTR - questo il nome dell'intervento cui è stato sottoposto - la sua schiena è molto più dritta e la qualità della sua vita è sicuramente migliorata.

## Barre espandibili

Il VEPTR (*Vertical Expandable Prosthetic Titanium Rib*, "Protesi verticale espandibile in titanio") è un tipo di intervento correttivo nato negli Stati Uniti all'inizio degli anni Novanta per ovviare alle deformità del torace legate a gravi forme di scoliosi congenita nei bambini.

Il primo a utilizzarlo è stato Robert Campbell, assieme al collega Melvin Smith del Christus Santa Rosa Children's Hospital di San Antonio in Texas. In seguito l'uso della tecnica si è allargato e si è pensato di applicarlo anche ad altre patologie, come quelle neuromuscolari, in cui la scoliosi si somma a problematiche respiratorie più complesse.

Colombo, che ha imparato la tecnica allo Shriners Hospital di Philadelphia, è stato tra i primi a introdurla in Italia, proprio nel 2006, operando Nicolò e un'altra bambina con problemi analoghi.

«Prima dell'invenzione del VEPTR - spiega lo stesso Colombo, che lavora nel Reparto di Ortopedia e Traumatologia Pediatrica dell'ospedale milanese - l'unica possibilità di intervenire su pazienti così piccoli colpiti da gravi scoliosi era quella di realizzare una stabilizzazione della colonna vertebrale con i metodi tradizionali, come la "barra di Harrington", che però bloccavano definitivamente la crescita della schiena».

La grande novità rappresentata dal VEPTR è che invece consente di controllare e correggere la scoliosi senza arrestare il processo di crescita. Il chirurgo, infatti, impianta nel paziente una barra di titanio telescopica, in grado di allungarsi e l'asta viene fissata in modo che - mentre raddrizza la spina dorsale - mantiene separate le costole, consentendo alla gabbia toracica di crescere e ai polmoni di espandersi, migliorando la capacità respiratoria.

Dopo il primo impianto, Nicolò viene sottoposto a un paio di interventi chirurgici all'anno che servono ad allungare la barra in funzione della sua crescita. «Si arriva così - continua Colombo - fino all'età di dieci o undici anni, quando lo sviluppo del torace è ormai arrivato oltre il 60% del suo potenziale ed è stata raggiunta una capacità respiratoria tale da assicurare una buona qualità della vita. A quel punto si può procedere con la stabilizzazione definitiva».

## Una tecnica complessa

Proprio la necessità di ricorrere a un numero elevato di interventi chirurgici e quindi di anestesi

totali rappresenta uno dei punti critici del VEPTR. Soprattutto in presenza di bambini con malattie neuromuscolari. «Non si tratta - avverte Colombo - di una metodica semplice. Eseguita da specialisti che hanno maturato una grande esperienza in materia, comporta comunque un tasso di complicanze attorno al 25-28%. È una tecnica che si utilizza solo di fronte a casi gravi e perché non ci sono grandi alternative».

Un altro rischio legato al VEPTR è quello dei **decubiti cutanei**, presente soprattutto quando i soggetti sottoposti a intervento sono particolarmente magri. Sui punti di attacco che vengono individuati sul bacino o sulle costole, inoltre, viene esercitata una significativa forza e c'è sempre il rischio che possano crearsi fratture, provocando lo spostamento dell'impianto e le necessità di un nuovo intervento. «Di tutti questi aspetti problematici - precisa il medico - ovviamente le famiglie vengono informate preventivamente in modo che possano affrontare consapevolmente la scelta dell'intervento».

### Lo rifaremmo certamente

Per contro il VEPTR consente di ottenere da subito una **buona correzione** dei problemi di scoliosi anche in bambini molto piccoli, migliorando sensibilmente le loro capacità respiratorie. «Gli interventi - conclude Colombo - non sono molto dolorosi e in genere dopo un paio di settimane i bambini stanno già bene e riprendono quella che è la loro vita normale. Spesso cambia anche il rapporto con il cibo; mangiano più spesso e più volentieri, poiché lo stomaco non è più compresso».

Con Nicolò è andata proprio così. «Un giorno, poco tempo dopo l'intervento - raccontano i genitori, che vivono in un Comune alle porte di **Udine** - mentre faceva il bagno, ci disse che non gli faceva più male la schiena. Una frase che ci stupì molto, perché non si era mai lamentato del dolore che provava in prossimità della curva e ci fece comprendere che la strada intrapresa era quella giusta».

Dal punto di vista respiratorio Nicolò resta un

ragazzino molto delicato, ma la correzione della schiena gli ha consentito di trarre migliori benefici dalla ventilazione notturna e dall'uso quotidiano della macchina per la tosse. «Adesso finalmente - aggiungono i genitori - siamo giunti al settimo e ultimo intervento. È stata un'esperienza impegnativa, ma che rifaremmo sicuramente, anche perché, di fronte alle nostre preoccupazioni, ci siamo sempre sentiti rassicurati dalla grande professionalità e competenza del personale medico e infermieristico della terapia intensiva del Buzzi, che ha anche un reparto di ortopedia molto accogliente. Inoltre, dal nostro punto di vista, l'intervento è stato vitale. Se non l'avessimo fatto Nicolò, probabilmente, non ci sarebbe più».

## Il nostro **commento**

Il trattamento delle **scoliosi ad esordio precoce** pone problemi particolari, con i quali i chirurghi vertebrali si confrontano da sempre. Rientrano in questo gruppo le scoliosi che si osservano in alcune malattie neuromuscolari, quali ad esempio *l'amiotrofia spinale* (SMA) di tipo II e alcune *miopatie congenite*.

Lesordio precoce si accompagna in genere a una più spiccata tendenza all'aggravamento. Il trattamento di scelta è quello conservativo, che prevede l'impiego di busti (o apparecchi gessati alternati ai busti), allo scopo di rinviare l'intervento chirurgico a un'età idonea a un trattamento definitivo; generalmente questa età si colloca **oltre i 10-11 anni**, quando l'accrescimento del tronco e del torace è in fase avanzata.

Nei casi in cui questa dilazione sia impossibile - perché il trattamento conservativo si rivela inefficace o insufficiente oppure perché l'impiego di un busto adeguato non è tollerato dal bambino (ad esempio perché accentua l'insufficienza respiratoria) - occorre valutare l'opportunità di un **trattamento chirurgico precoce**; limitarsi infatti alla semplice attesa significa assistere a un inevitabile aggravamento e trovarsi poi ad affrontare scoliosi gravissime, →

superiori a 100 gradi, con rischi di complicanze ancora maggiori.

Effettuare in età precoce l'intervento definitivo (*artrodesi vertebrale*) comporta per altro degli **svantaggi importanti**. Innanzitutto può rendersi necessario un doppio intervento - sia anteriore che posteriore - per evitare il riprodursi della scoliosi (*crankshaft phenomenon*) e la doppia procedura chirurgica comporta un aumento dei rischi operatori, soprattutto in pazienti che hanno, per la patologia neuromuscolare, una situazione respiratoria precaria o compromessa. Inoltre, sia l'intervento solo posteriore che quello doppio comportano un arresto della crescita del tronco e del torace.

Da tali osservazioni deriva l'idea di eseguire un intervento che consenta di correggere la scoliosi e "accompagnare" la crescita del tronco fino all'età idonea per il trattamento definitivo; per realizzare questo obiettivo occorre impiantare barre (*growing rods*) che possano essere allungate periodicamente (ogni sei-sette mesi) con un intervento di ampiezza limitata. Questo trattamento è gravato da un'elevata percentuale di complicanze, quali infezioni superficiali o profonde (legate alle ripetute procedure chirurgiche), o meccaniche.

A partire dagli anni Ottanta abbiamo utilizzato dispositivi quali la "barra di Harrington" o il "distrattore di Ascani-Zielke", il cui impiego era gravato da un gran numero di complicanze meccaniche. Infatti, essendo le barre fissate solo in due punti alla colonna, erano frequenti le fratture dei punti di appoggio oppure gli spostamenti delle barre stesse. Importanti progressi sono stati fatti con l'introduzione di strumentari che fissano la colonna **a più livelli** e consentono, quindi, di ripartire le forze su più punti. Negli ultimi anni, utilizzando tali dispositivi, abbiamo osservato una riduzione delle fratture e degli spostamenti.

Il **VEPTR** rientra in questo tipo di strumentari, da cui si distingue perché almeno una delle due estremità è agganciata ad una costola. Tale sistema è stato utilizzato inizialmente per alcune gravi forme di insufficienza toracica, ma successivamente l'FDA (l'agenzia statunitense che controlla sia i farmaci che i presidi chirurgici) ne ha

approvato l'impiego anche nelle scoliosi congenite e neuromuscolari. Anche in questo caso si tratta di un sistema allungabile che consente di seguire la crescita del tronco e di dilazionare l'intervento definitivo.

Importa in questa sede porre l'accento su due aspetti essenziali: l'intervento con strumentari allungabili va preso in considerazione quando l'impiego di un corsetto si riveli **impossibile o insufficiente**. Infatti questi interventi, che richiedono procedure ripetute per l'allungamento ogni sei-sette mesi, sono gravati da un'elevata percentuale di complicanze, anche importanti. Va detto infine che i progressi tecnici e tecnologici consentono oggi di affrontare con maggiori possibilità di successo il trattamento delle scoliosi ad insorgenza precoce.

**Francesco Turturro**

*Ospedale Sant'Andrea di Roma  
Ortopedico consulente della Commissione  
Medico-Scientifica UILDM*



**Bambino malato**

Una tra le opere più note del celebre scultore impressionista Medardo Rosso (1858-1928)

# Spesso il tempo è vita

a cura di Riccardo Rutigliano

**Non creare nuove strutture, ma coordinare e valorizzare quelle esistenti: lo chiede la UILDM di Udine, lanciando un appello per un servizio dedicato alle malattie neuromuscolari sul proprio territorio**

**L**a UILDM di Udine lancia l'SOS: è urgente un servizio dedicato alle malattie neuromuscolari sul proprio territorio. L'appello è stato lanciato nel corso dell'Assemblea Provinciale dell'Associazione, in cui sono stati denunciati sette casi drammatici verificatisi nell'inverno scorso. Da qui l'approvazione all'unanimità di una mozione con la quale si chiede di accelerare il più possibile le procedure per il riconoscimento da parte dell'Azienda Ospedaliera udinese, dell'Azienda Sanitaria Medio Friuli e dell'Istituto di Medicina e Fisica Riabilitativa Gervasutta di un servizio dedicato alle malattie neuromuscolari che dovrebbe trovare collocazione nell'ambito del **Centro Regionale per le Malattie Rare**.

Quest'ultimo è un obiettivo che la UILDM friulana insegue da anni, in collaborazione con l'**AISLA** (Associazione Italiana Sclerosi Laterale Amiotrofica) e attraverso un costante dialogo con i vertici delle realtà sanitarie coinvolte nel progetto. Si stima che la popolazione interessata dalle quindici principali malattie neuromuscolari nel Friuli Venezia Giulia ammonti a oltre **1.500 persone**.

Come sottolinea **Maria Angela Caroppo**, presidente della UILDM di Udine, nell'inverno appena trascorso sono stati registrati, «soltanto tra i nostri soci, sette ricoveri d'urgenza per problemi

respiratori, che in due casi hanno portato al decesso del paziente e in altri due sono stati risolti con tracheotomia. Situazioni che hanno nuovamente messo in luce la **mancanza di protocolli specifici** per l'assistenza alle persone colpite da queste patologie, soprattutto nei casi di emergenza, e l'assenza di un chiaro punto di riferimento per pazienti e medici che consenta di attivare al meglio tutte le risorse presenti sul territorio in grado di dare risposte a malattie rare e complesse».

Senza queste risposte, adulti e bambini che convivono con gravi limitazioni motorie e respiratorie, rischiano di veder peggiorare ulteriormente la qualità della loro esistenza o di vederla addirittura messa a rischio. Per questo, spiega Caroppo, «mai come in questo caso il tempo è vita».

«Il progetto su cui stiamo lavorando - commenta dal canto suo **Innocentino Chiandetti**, consigliere della UILDM di Udine - e che abbiamo già presentato alle realtà sanitarie coinvolte, punta ad assicurare una reale **presa in carico continuativa** del paziente, senza prevedere la creazione di nuove strutture specialistiche, ma coordinando e valorizzando quanto già esistente». ■



UILDM UDINE

**Consigliere e Presidente**  
**Innocentino Chiandetti e Maria Angela Caroppo della UILDM di Udine**