

La **ricerca** e la **presa** in **carico**

a cura di Renato La Cara

Tanta buona **informazione**, ospiti di prestigio, provenienti anche **dall'estero**, proposte operative e anche momenti di **particolare emozione**: il racconto della giornata medico-scientifica alle Manifestazioni Nazionali **UILDM**

Ad aprire i lavori della giornata medico-scientifica, in programma il **25 maggio** alle Manifestazioni Nazionali UILDM di Lignano Sabbiadoro (Udine), è stato **Paolo Banfi**, presidente della Commissione Medico-Scientifica dell'Associazione, che ha riferito sulle principali attività svolte dalla Commissione stessa nell'ultimo anno, focalizzate innanzitutto su una proposta rivolta alla **Fondazione Telethon**, per progetti di borse di studio dedicate a clinici che si occupino di pazienti con malattie neuromuscolari.

Riguardo poi a un auspicabile modello di **linee guida sugli standard di cura**, uniformi in tutte le Regioni, Banfi ha sottolineato come, in tale ambito, «manchi ancora una forte coesione tra le Sezioni UILDM». Per questo ha particolarmente insistito sulla «nomina di un referente unico regionale, in rappresentanza delle Sezioni presenti sul territorio, per interfacciarsi al meglio con la Commissione Medico-Scientifica e creare un rapporto più diretto con le Istituzioni politiche e sanitarie locali».

Tra le proposte lanciate alla UILDM Nazionale, vi è stata poi quella di «fotografare nitidamente le differenti realtà delle Sezioni Provinciali» e a queste ultime di «pensare a

progetti semplici, ma con efficaci ricadute dirette sul miglioramento della qualità di vita delle persone con malattie neuromuscolari», puntando in tal senso anche a « un maggiore coinvolgimento dei medici di base», oltreché «facilitando la costituzione di centri clinici di riferimento e sostenendo un'analisi condivisa della presa in cura globale per i pazienti».

La giornata di Lignano - moderata da **Stefano Borgato**, coordinatore della Commissione Medico-Scientifica UILDM - ha potuto contare anche su un ospite di grande spessore internazionale, vale a dire **Andoni Urtizbera**, già direttore medico dell'AFM, l'Associazione Francese contro le Miopatie.

Dopo avere esposto i meccanismi del **Téléthon** transalpino - i cui cospicui fondi (quasi cinque volte quelli italiani, con il coinvolgimento di migliaia di associazioni) per la metà finanziano direttamente la ricerca, mentre per il resto vengono utilizzati per le attività sociali dell'AFM, oltreché per coprire i costi della macchina organizzativa - Urtizbera si è soffermato sul **“percorso ideale”** che a suo avviso deve compiere la ricerca: «Raggruppare i pazienti secondo i criteri di diagnosi clinica, identificando i geni per capire i meccanismi della malattia; individuare strategie terapeutiche nei modelli cellulari e animali; sviluppare i trial clinici».

In tal senso l'AFM - che per altro, a differenza dell'Italia, può contare anche su sostanziosi finanziamenti da parte dello Stato francese - punta molto sulla propria **“indipendenza”**, per lo sviluppo di prodotti terapeutici, attraverso la preparazione e la sperimentazione con proprie piattaforme tecnologiche e di ricerca clinica. E punta inoltre sulla preparazione dei ricercatori di base e di quelli clinici, anche attraverso il supporto e l'organizzazione di corsi di studio specifici.

«Specie in un periodo di forte crisi economica generale - ha poi dichiarato Urtizbera - è quanto mai essenziale “fare lobby” e costruire alleanze con il mondo delle Università, le

Istituzioni e le varie associazioni di pazienti, per poter rivendicare i propri diritti verso il mondo della politica». In altre parole «lottare insieme, mettersi in discussione, fare proposte concrete», ovvero la prassi adottata dall'AFM - che è gestita direttamente da persone con malattie neuromuscolari - con l'auspicio anche di «una maggiore collaborazione tra la nostra Associazione e UILDM-Telethon, perché solo se uniti anche a livello europeo, si può essere forti, autorevoli e competenti, riuscendo a farsi ascoltare dalle Istituzioni».

Avviando poi una serie di interventi di carattere strettamente medico-scientifico, **Luisa Politano**, vicepresidente nazionale della Commissione Medico-Scientifica UILDM e **Valeria Sansone** del Policlinico di San Donato Milanese sono intervenute sul tema della *Qualità di vita delle persone con malattie neuromuscolari*, presentando due studi multicentrici finanziati da Telethon in tale ambito. «Troppo

spesso - ha sottolineato Sansone - il medico ha la presunzione di pensare che un certo trattamento migliorerà la qualità di vita di un paziente, indipendentemente dal punto di vista del paziente stesso. Capire invece le percezioni dei pazienti, comprendendone i bisogni e le esigenze da loro espresse è fondamentale».

A tale scopo, ha spiegato poi Politano, «sono stati messi a punto dei questionari con domande specifiche, ritenute rilevanti per le persone con problematiche neuromuscolari e per i loro familiari e *caregiver*, con l'obiettivo di raccogliere informazioni che possano aiutare sia a definire dei protocolli di cura ottimali per gestire le criticità identificate coi pazienti, sia ad applicare queste misure nel corso dei trial clinici, per capire se un determinato trattamento possa realmente influenzare la qualità di vita delle persone».

Uno degli interventi che ha certamente suscitato più curiosità e interesse è stato quello di **Antonio Amodeo**, chirurgo dell'Ospedale →

BANDO PER MALATTIE "TRASCURATE"

Nuovi fondi arrivano da **Telethon** per la ricerca sulle malattie più "trascurate", anche tra quelle rare. «Si tratta - spiega **Lucia Monaco**, direttore scientifico di Telethon - di un bando apposito per progetti esplorativi della durata di un anno, esattamente undici, tutti incentrati su malattie genetiche così "neglette" da essere di fatto poco o per nulla studiate finora, per un totale di 513.000 euro. L'idea, infatti, è che, nonostante siano finanziamenti contenuti e di breve durata, i ricercatori sappiano raccogliere dati preliminari sufficienti, per concorrere successivamente al nostro bando principale e avviare studi più ampi e completi anche su queste malattie particolarmente neglette».

Fatto particolarmente rilevante, in questa prima edizione del nuovo bando l'attenzione si è concentrata su rare forme di **malattie muscolari**. «Le malattie muscolari - dichiara in tal senso il presidente della UILDM **Alberto Fontana** - sono numerose e per molte di esse non si è ancora arrivati alla diagnosi genetica. Per alcune, nonostante l'identificazione del gene, non sono in corso ricerche mirate che facciano intravedere un progresso verso la cura. La UILDM è costituita anche da persone affette da queste patologie ad oggi meno studiate e il bisogno di vedere anche per esse l'eccellenza della ricerca Telethon è la base sulla quale si fonda la nostra speranza di avere un giorno una cura».

Dal canto loro, i ricercatori hanno risposto con entusiasmo, proponendo studi davvero mirati a patologie muscolari finora "trascurate". In particolare, metà dei progetti approvati riguarda varie forme di **distrofie dei cingoli**, come le *alfa- e beta-sarcoglicanopatie*, le *calpainopatie* o altre al momento definite secondo la classificazione numerica che riguarda il gene mutato (*1H* o *2H*). I rimanenti studi riguardano invece le *distroglicanopatie*, la *distrofia oculofaringea* e ulteriori forme di *miopatie* o *miotonie*. ■

Bambin Gesù di Roma, dal titolo *Un cuore meccanico in un ragazzo con distrofia di Duchenne. Quale futuro?*.

Qui, a suscitare emozioni forti, è stato il video riguardante la storia del quindicenne **Saverio Marinelli**, primo caso in Italia di persona con distrofia di Duchenne sottoposta a un trapianto di cuore meccanico (negli Stati Uniti vi sono stati solo tre interventi analoghi negli ultimi quindici anni, su 15.000 soggetti trapiantati in totale). Un evento davvero **straordinario**, quindi, che può aprire scenari fino a pochi anni fa davvero impensabili. «Al giorno d'oggi - ha dichiarato Amodeo - l'aspetto cardiologico nelle persone con distrofia di Duchenne può essere gestito in maniera molto efficace. Innanzitutto, però, sarà necessario implementare, presso tutti i centri che seguono questi pazienti, le linee guida esistenti per la prevenzione delle complicanze cardiologiche».

Successivamente, **Anna Ambrosini**, Research Program Manager dell'Ufficio Scientifico **Tele-**

thon di Milano, ha presentato *Il quadro della ricerca Telethon per la cura delle malattie neuromuscolari*, affiancata da chi scrive, che funge da "volano di trasmissione" della comunicazione sulla ricerca, tra Telethon e la UILDM.

Due aspetti ha voluto sottolineare in particolare Ambrosini, ovvero da una parte il fatto che i fronti di investimento Telethon in questo ambito sono molto diversificati, per cogliere le migliori idee e l'**eccellenza della ricerca**, dall'altra che i vari investimenti sulla ricerca di base, su quella clinica e sul fronte delle alleanze internazionali stanno oramai convergendo verso l'avvio di trial clinici importanti. In linea quindi con quanto affermato da Urtizbera, Ambrosini ha ribadito l'importanza di fare parte di alleanze internazionali e ha menzionato in tal senso sia l'iniziativa europea *RD - Connect*, nuovo progetto finanziato dall'Unione Europea sulle malattie rare (2012-2018), per il quale Telethon è coordinatore della rete internazionale delle biobanche genetiche e *IRDiRC 2011-2020*, che rappresenta un Consorzio Internazionale per la ricerca sulle malattie rare.

In conclusione della giornata - mentre in una sala parallela veniva molto apprezzato l'incontro di taglio teorico-pratico sull'*Assistenza domiciliare respiratoria*, condotto da **Paolo Banfi** e **Federico Sciarra**, in collaborazione con i fisioterapisti **Barbara Garabelli** e **Francesco D'Ambrosca** - si sono avuti gli interventi di **Filippo Maria Santorelli**, vicepresidente della Commissione Medico-Scientifica UILDM, che si è soffermato sulle attuali potenzialità dei test molecolari e genetici, di **Angela Berardinelli**, componente della Commissione Medico-Scientifica, che ha riferito sugli sviluppi delle varie ricerche in corso, riguardanti le principali malattie neuromuscolari (distrofia di Duchenne e Becker, facio-scapolo-omerale, miotonia di Steinert e amiotrofie spinali) e della già citata **Luisa Politano**, che ha sottolineato la grande importanza delle biobanche genetiche. Tutti temi, questi ultimi, che approfondiremo senz'altro nei prossimi numeri del giornale. ■

CLAUDIO DE ZOTTI



Antonio Amodeo

Ha eseguito il primo trapianto di cuore meccanico in Italia su un ragazzo con distrofia di Duchenne

Chiarezza sull'**FSH**

Intervista a Rossella Tupler

Alcune recenti scoperte aprono nuovi scenari per la distrofia facio-scapolo-omerale: «C'è ancora molto da fare - sottolinea Rossella Tupler, ricercatrice che da anni se ne occupa - ma siamo sulla buona strada»

Ci eravamo lasciati qualche anno fa, con una nostra ampia intervista in DM 169 (pp. 46-47), definendo la distrofia facio-scapolo-omerale come una «malattia estremamente complessa», della quale sarebbe stato quanto mai necessario continuare a studiare i meccanismi di base. In tal senso ci sembra che anche recentemente vi siano state delle importanti novità. Qualche mese fa, ad esempio, si è parlato di uno studio - da lei coordinato - che rimetterebbe in discussione le stesse basi genetiche della patologia. Di che cosa si tratta esattamente?

Che lo studio dei meccanismi alla base della distrofia muscolare facio-scapolo-omerale [d'ora in poi sempre FSH, N.d.R.] fosse complesso era prevedibile, visto che si tratta di una malattia in cui, ad oggi, non è stato possibile identificare un gene codificante una proteina, che sia mutato nei pazienti affetti. Il difetto associato alla malattia risiede nel ridotto numero di sequenze di DNA (D4Z4), localizzate all'estremità del braccio lungo del cromosoma 4.

Per anni abbiamo cercato di capire come questo ridotto numero di elementi di DNA potesse causare la malattia. Il modello proposto si basava sull'idea che la riduzione del numero degli elementi ripetuti portasse all'anomala attivazione di geni vicini, con un effetto dannoso

sul muscolo. Tra questi geni, *DUX4* era stato indicato come il maggior "colpevole", perché può essere trascritto dagli elementi di DNA ridotti nella FSH, in associazione con altre sequenze presenti nella regione.

E invece?

Invece la situazione sembra essere **molto più complicata**. Nel 2008, infatti, grazie a un finanziamento Telethon, fu creato un consorzio che raggruppava i centri clinici di riferimento per le malattie muscolari presenti sul territorio nazionale e due laboratori che in Italia forniscono diagnosi molecolare per l'FSH, allo scopo di costruire un **registro** che raccogliesse i dati clinici e molecolari dei pazienti e dei loro familiari. La raccolta sistematica di questi dati ci ha permesso di capire che il **20%** dei soggetti colpiti da FSH sono portatori di un numero ridotto di sequenze D4Z4 e che un'alta percentuale di parenti di pazienti FSH - portatori a loro volta dello stesso difetto molecolare - **non mostra** segni della malattia. Questo dato è entrato in conflitto con l'assunzione che l'FSH sia una malattia ereditaria *autosomica dominante* a →



Rossella Tupler

Lavora negli Stati Uniti e, in Italia, all'Università di Modena e Reggio Emilia

penetranza completa e associata, nel 95% dei casi, con il ridotto numero di sequenze D4Z4.

Ebbene, sulla base di questi dati ci siamo chiesti se fosse possibile trovare nella popolazione generale **molti più portatori sani** di quanto atteso e così abbiamo analizzato la regione all'estremità del braccio lungo del cromosoma 4 in **801 persone sane** raccolte dal Nord, dal Centro e dal Sud dell'Italia e dal Brasile. La nostra analisi ci ha permesso di trovare individui sani - raccolti casualmente - portatori degli stessi alleli trovati nei pazienti colpiti da FSH. La percentuale di questi soggetti è del 3%, percentuale, questa, sicuramente superiore alla prevalenza dell'FSH, che è di 5 su 100.000. È stato pertanto possibile stabilire che gli alleli D4Z4 rappresentano un comune *polimorfismo genetico* e non una rara mutazione.

In quale modo, dunque, questo studio ha cambiato le "carte in tavola"?

Perché ora ci si deve domandare quali siano le ragioni per cui **solo alcuni portatori** della riduzione degli elementi D4Z4 sviluppino la malattia. È possibile che fattori diversi - in presenza o in assenza della riduzione degli elementi D4Z4 - possano contribuire allo sviluppo dell'FSH. Il nostro sforzo nel prossimo periodo sarà pertanto quello di studiare in modo sempre più accurato i pazienti e i loro familiari, per capire quali siano le **basi della malattia**. Da un lato ci aspettiamo che fattori genetici diversi possano contribuire allo sviluppo dell'FSH, dall'altro stiamo cercando di capire se - oltre a difetti genetici - possano avere un ruolo anche fattori che portano a modificazioni della *cromatina* (la struttura in cui è avvolto il DNA nel nucleo della cellula) o fattori ambientali.

Immaginiamo che, di conseguenza, non vi siano grosse novità dal punto di vista farmacologico.

È così, proprio per il fatto che non essendo ancora chiaro - purtroppo - quale sia il meccanismo che porta a sviluppare la malattia, è assai arduo costruire una strategia terapeutica mirata. Del resto, i pochi tentativi di trattamento farmacologico finora attuati non hanno dato risultati incoraggianti e quindi si può dire che ad oggi sappiamo quali farmaci non abbiano

effetto sulla malattia piuttosto che quali possano funzionare.

Attraverso poi il **Registro Nazionale per l'FSH**, stiamo raccogliendo informazioni anamnestiche dai pazienti, per identificare - se esistono - trattamenti o condizioni che modificano l'andamento della malattia. Crediamo che la raccolta di questi dati ci possa aiutare a creare una lista di farmaci o di condizioni morbose, utilizzabili nell'interpretazione del dato clinico e nella storia naturale della malattia.

Quindi ci sembra di capire che da diversi punti di vista il bilancio del Registro - frutto di un progetto Telethon-UILDM, da lei coordinato - sia quanto mai positivo.

Lo confermo certamente. Se non avessimo infatti iniziato la **raccolta sistematica** di dati clinici dalle famiglie in cui sono presenti pazienti colpiti da FSH, non saremmo riusciti a

Aiuto alla lettura

Con queste rapide note, riferite ad alcuni termini di ambito genetico, usati in questa intervista, ci auguriamo di fornire ai Lettori un ulteriore contributo di chiarezza.

Allele: ogni variante di sequenza di un gene.

Autosomica dominante: trasmissione che avviene a causa di un'alterazione del DNA rappresentata in un solo elemento della coppia di cromosomi.

Autosomica recessiva: trasmissione che avviene a causa di un'alterazione del DNA presente in entrambi gli elementi della coppia di cromosomi.

Fenotipo: insieme di tutte le caratteristiche osservabili di un organismo vivente.

Genotipo: costituzione genetica di un individuo o di un organismo vivente.

Penetranza: frequenza con cui un allele (sia esso dominante o recessivo) si manifesta fenotipicamente all'interno di una popolazione.

Polimorfismo: quando due o più diversi fenotipi esistono contemporaneamente nella stessa popolazione.

capire che in molte persone l'essere portatore di un allele D4Z4 di dimensioni ridotte non necessariamente significa la certezza d'ammalarsi. Ad esempio, ci siamo accorti che tra i pazienti da cui si è iniziato lo studio (tecnicamente la persona viene definita come *probando*), il grado di severità della malattia è maggiore rispetto a quello rilevato tra i parenti portatori del difetto. Abbiamo inoltre scoperto altri elementi che ci possono aiutare nel valutare il rischio per i familiari portatori di sviluppare la malattia e anche nel prognosticare il rischio che la malattia si possa sviluppare in modo severo. Questi risultati saranno presto pubblicati affinché diventino utilizzabili nella pratica clinica quotidiana. E ancora, lo studio allargato di numerose famiglie ci ha permesso di individuare casi in cui solo il *probando* è ammalato, mentre i genitori e i fratelli sono sani. Un dato, questo, che indica come in una certa percentuale di casi l'FSH **non sia trasmessa** come carattere *autosomico dominante* e anche questa osservazione può essere molto importante per pazienti e famiglie.

Su questa linea stiamo pertanto cercando di capire anche di **"quante FSH"** stiamo parlando. Infatti, dai nostri dati si intuisce che esistono almeno **tre gradi diversi di malattia**, una forma *severa*, una forma *classica*, che corrisponde alle descrizioni che si trovano sui libri di testo, e una *più moderata* che non sembra portare a gravi deficit. Anche questo aspetto può avere importanti ricadute dal punto di vista clinico e necessita di un maggiore approfondimento.

In conclusione, il Registro Nazionale per l'FSH si è rivelato uno strumento fondamentale per cominciare a comprendere come la malattia si sviluppi e quali siano le sue caratteristiche genetiche (modalità di trasmissione; significato diagnostico e prognostico degli allele D4Z4 di dimensioni ridotte; coinvolgimento di altri geni). Contiamo, nel futuro, di riuscire ad allargare lo studio delle famiglie, aumentando il numero dei pazienti coinvolti, per capire se al termine "distrofia muscolare facio-scapolo-omerale" corrispondano malattie con caratteri-

stiche di severità diverse e se queste possano essere il risultato di meccanismi diversi. Chiaramente questo ci aiuterebbe grandemente nel capire le cause di questa patologia così complessa.

Molto lavoro ancora da fare, quindi...

È così, ma credo anche che siamo sulla buona strada e che con la collaborazione di tutte le persone coinvolte in questo ambito possiamo raggiungere importanti risultati. ■

UNO "SCUDO" PER LA DUCHENNE

Com'è ben noto, la **distrofia di Duchenne** è causata da una mutazione nel *cromosoma X* che determina la mancata produzione di una proteina, la *distrofina*, con una progressiva, inesorabile atrofia delle fibre muscolari.

Un nuovo passo nella lotta contro la malattia è stato raggiunto nei mesi scorsi dal gruppo guidato da **Irene Bozzoni** dell'Università La Sapienza di Roma. Come avevamo ampiamente riferito in DM 172 (pp. 40-42), in un nostro incontro con la stessa Bozzoni, i ricercatori romani avevano già identificato dei piccoli RNA (i cosiddetti *microRNA* o *miRNA*) che modulavano negativamente l'*omeostasi* (stabilizzazione) delle proteine nelle fibre muscolari dei soggetti affetti da Duchenne, dimostrando anche di poter essere utili biomarcatori della malattia.

La scoperta più recente rappresenta un **passo in avanti**, permettendo di identificare un sistema di fine regolazione cui gli stessi *miRNA* devono sottostare, migliorando così le conoscenze sullo **"scudo molecolare"** che consente una corretta differenziazione muscolare e che sembra essere difettoso nei modelli cellulari e animali di Duchenne. Ciò apre di fatto nuova luce sui meccanismi di produzione delle proteine muscolari e può avere anche ricadute più ampie sulla comprensione delle reti molecolari che controllano quella parte del DNA umano che non produce di per sé proteine, ma ne influenza la qualità e la funzione.

Lo stimolo alla ricerca nelle distrofie (Duchenne e non solo) rappresenta del resto l'arma principale per sviluppare nuove strategie contro queste malattie. ■

F.M.S.

«A.R.I.A.» di NEMO a Barcellona

di Gabriella Rossi
Centro NEMO di Milano

Ove **A.R.I.A.** sta per «Assistenza al Respiratore: Indagine di **Appropriatezza**», ricerca condotta presso il **Centro Clinico NEMO** di Milano e presentata in Spagna al Congresso Europeo di **Assistenza Respiratoria**

Il Servizio di Psicologia all'interno del **Centro Clinico NEMO** di Milano, oltre che perseguire l'obiettivo di un buon adattamento all'uso del ventilatore nelle patologie neuromuscolari - accompagnando il paziente e il suo *caregiver* ["assistente di cura", *N.d.R.*] dalla fase iniziale di valutazione alla successiva fase di scelta e alla conseguente azione di addestramento - ha strutturato una batteria di strumenti (*test* e *questionari/interviste*), per valutare le possibili implicazioni emotive della dipendenza dallo strumento e la corrispondenza della qualità del servizio di assistenza allo strumento stesso, rispetto a quanto indicato dai diversi fornitori del settore.

I dati raccolti in questi ultimi due anni sono di per sé molto significativi, sia a livello quantitativo che - soprattutto - a livello qualitativo, tanto che ci hanno spinto a presentare i risultati di questo nostro lavoro al Congresso Europeo di Assistenza Respiratoria di **Barcellona**, nello scorso mese di marzo (*ERCA 2012*).

Come cambia la qualità della vita

La prima considerazione positiva è che in un congresso scientifico a carattere puramente medico/clinico sia stato accettato un lavoro di valenza prettamente **psicologica**. In secondo

luogo, lo "spazio" concesso è stato quello di una comunicazione orale, aggiuntiva all'esposizione di un poster.

Il progetto *A.R.I.A. - Assistenza al Respiratore: Indagine di Appropriatezza* si pone come obiettivo quello di indagare la **qualità della vita** che, pur dipendendo da diversi fattori, riguardanti anche l'aspetto fisico e l'abilità motoria, è strettamente correlata ai vissuti relazionali, psicologici e spirituali della persona. L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) la definisce infatti come «la percezione che gli individui hanno della loro posizione nella vita, nel contesto culturale e del sistema di valori nel quale vivono, in relazione agli obiettivi, aspettative, abitudini e preoccupazioni». Inoltre la batteria dei test, una volta entrato in gioco l'ausilio respiratorio, ne indaga l'appropriatezza, basata sull'efficacia dell'ausilio stesso nel rispondere agli obiettivi per i quali è stato scelto, sulla sua utilità o significatività per la qualità della vita dell'utente.

È indubbio pensare che l'esplicitarsi di una difficoltà - così come le altre "fermate obbligatorie" legate all'evoluzione della malattia - influisca direttamente sulla vita e sulla qualità della vita percepita: analizzare l'efficacia di questa proposta terapeutica e l'efficienza di un servizio assistenziale offerto, può essere dunque un suggestivo e importante "**rinforzo**", rispetto all'indicazione all'uso.

I risultati dell'indagine

I casi analizzati riguardano pazienti adattati a **ventilazione meccanica non invasiva** (d'ora in poi NIV), con ventilatore portatile domiciliare; i modelli di ventilatore sono diversi, ma comparabili a un sistema detto *a pressione positiva intermittente*. Tutte le persone sono state "reclutate" presso il Centro NEMO e hanno una diagnosi confermata di malattia neuromuscolare e specifici parametri ventilatori di FVC (*capacità vitale forzata*) maggiore del 50% e di P_{CO2} (*pressione parziale di anidride carbonica*) minore di 45 mmHg (*millimetri di mercurio*). Dallo studio sono state escluse le persone "non collaboranti",

perché riconosciute con patologia psichiatrica o con compromissione cognitiva.

La ricerca avvalorza la tesi che i soggetti inizialmente non percepiscono sostanziali difficoltà respiratorie, ma lamentano un'eccessiva **fatica e stanchezza** nel portare a termine le attività quotidiane. Hanno inoltre buone interazioni sociali soprattutto nella cerchia familiare e con chi li sa assistere. Nella fase di *pre-ventilazione*, inoltre, le persone riferiscono come sintomi di disagio una globale diminuzione delle riserve d'energia per affrontare la quotidianità e - come già detto in precedenza - una grande fatica e una stanchezza eccessiva; sembra insomma che la vita di tutti i giorni richieda un notevole sforzo e durante la notte i risvegli sono man mano più frequenti.

Queste valutazioni soggettive confermano indirettamente anche quanto riportato in letteratura: i sintomi dovuti alle **apnee notturne** influenzano negativamente le attività quotidiane e la funzionalità globale del paziente, ma non sembrano compromettere la salute psicologica e la qualità della vita. Infatti, ciò che definisce una buona qualità della vita delle persone con distrofia è la possibilità di avere relazioni familiari significative e di poter mantenere hobby e interessi amicali.

E ancora, l'area prettamente collegata con la preoccupazione per la "salute" non è tra le più

nominate, ciò che denota la considerazione che la distrofia è vissuta dalle persone più come una "**condizione di vita**" che come una "patologia" o una malattia. Rispetto ai dati raccolti, questo richiama e conferma una conseguenza logica: la considerazione che le persone hanno della loro qualità di vita è strettamente collegata al sostegno amicale e sociale.

Sentirsi "alleati e sostenuti"

L'adattamento alla NIV presso il Centro NEMO segue un protocollo e una scansione temporale di accompagnamento ben definiti e così sintetizzabili: valutazione psicologica, informazione tecnica, proposta terapeutica, colloquio di team, colloquio individuale, scelta dei presidi, addestramento graduale, addestramento dei caregiver, consenso, prescrizione e follow-up clinico e psicologico a tot mesi dall'uso [il follow-up è una serie di controlli periodici e programmati, N.d.R.].

La totalità dei pazienti intervistati per questa ricerca ha riferito come **poco traumatica** la fase dell'addestramento: in tal senso la loro *compliance* [adesione, N.d.R.] è stata molto buona e tutti hanno definito il momento dell'adattamento come una fase poco problematica.

Il dato significativo del follow-up a seguito dell'uso del ventilatore è la forte **diminuzione della sintomatologia negativa** evidenziata prima →

CRESCONO GLI SPAZI DI NEMO

Inaugurato, com'è noto, alla fine del 2007 all'interno dell'Azienda Ospedaliera Niguarda Ca' Granda di **Milano**, il Centro Clinico **NEMO** (NEuroMuscular Omnicentre) - struttura polifunzionale nata per rispondere alle necessità di chi è affetto da una malattia neuromuscolare o da sclerosi laterale amiotrofica (SLA) - ha recente ampliato la propria struttura. Il 23 maggio scorso, infatti, durante un incontro significativamente denominato *La carica dei nuovi mille. Ci siamo!*, è stato inaugurato un nuovo spazio di ben mille metri quadrati, che consentirà di accrescere e migliorare ulteriormente la propria offerta.

Per l'occasione, insieme ad **Alberto Fontana**, presidente nazionale UILDM e presidente della Fondazione Serena che gestisce la struttura, erano presenti anche il presidente della Regione Lombardia **Roberto Formigoni**, quello della Fondazione Telethon **Luca Cordero di Montezemolo**, il direttore generale del Niguarda **Pasquale Cannatelli** e il direttore scientifico del Centro NEMO **Mario Melazzini**. L'incontro è stato moderato dal direttore responsabile di DM, il giornalista **Franco Bompreszi**. ■

S.B.



Centro NEMO

Federica Fossati, Gabriella Rossi e Anna Marconi ne compongono il Servizio di Psicologia

della NIV; anzi, durante le interviste, i pazienti hanno riferito di non “volere” più fare a meno della NIV.

Tra le negatività dell'uso del ventilatore sono state invece riportate le lacerazioni sul viso e sulla bocca, la gola secca al risveglio, la perdita d'aria dalla maschera. Tuttavia anche questi disagi non sembrano interferire sulla qualità di vita delle persone che, nella totalità dei casi considerati, verbalizzano e ne esplicitano una modifica positiva. Inoltre, il sentirsi “alleati e sostenuti” dai propri familiari e dagli amici influenza positivamente la percezione di qualità della vita; la scelta per la ventilazione, del resto - se condivisa anche dalle persone che i soggetti hanno come punto di riferimento assistenziale - assume una valenza decisamente più positiva: non solo “necessaria”, ma “opportuna”, per mantenere un buon livello di **benessere esistenziale**.

Soggetti attivi della propria salute

L'efficacia e la facilità d'uso del ventilatore sono state certamente le caratteristiche ritenute più rilevanti. Importanti indicatori positivi, per le persone intervistate, sono stati poi anche la sicurezza, la durabilità dello strumento, la rapidità

del servizio di riparazione e la fornitura di pezzi di ricambio. L'interfaccia positiva con il fornitore (risposte al bisogno in tempi ragionevoli e qualità del servizio) interagisce sul senso di sicurezza di cui il paziente e i suoi familiari hanno bisogno; infatti, non essere soli, ma “percepire” una presa in carico “**certa e sicura**”, contiene l'ansia e l'ambascia di una possibile emergenza senza risposte.

Va aggiunto, a livello psicologico, che poter essere soggetti attivi della propria salute e contrastare una patologia ancora inguaribile, “prendendosene cura”, è certamente un deterrente e una strategia di difesa psicologica contro uno stato ansiogeno e un umore depressivo che la consapevolezza di malattia potrebbe portare con sé. Restituire potenzialità di resistenza all'affaticamento, togliere l'ansia della sensazione di non incamerare aria a sufficienza e accrescere la fiducia nell'efficacia degli ausili di cura, permettono infatti al soggetto un **ri-adattamento** all'ineluttabile progressione della malattia, restituendogli un'opportunità di rinforzo della propria autostima e una vita sociale soddisfacente.

Conclusioni

Il poster presentato a Barcellona si chiudeva con una frase tratta dal libro *Questione di muscoli* («Tuttavia, immagino e spero che potreste essere interessati a sapere che io sono e resto un cocciuto ottimista. Perché il mio respiro, prego Dio che me lo conservi a lungo, anche con gli ausili della tecnologia, è fortemente ancorato alla mia voglia di vivere e lavorare, di lottare e essere utile agli altri. È un'inguaribile malattia la mia, come la mia voglia di vivere e respirare...»), nato dall'idea di **Leonardo Baldinu**, presidente della UILDM di Monza, che riassume il perché ci siamo mosse in questa direzione, in un contesto lavorativo come quello del Centro NEMO, che costituisce una continua palestra di vita, con l'obiettivo di portare, con la nostra professionalità, una sfumatura di senso in più, per una migliore qualità di vita per tutti noi.

Si ringraziano, in conclusione, Vivisol e il Comitato Regionale Lombardo UILDM, per aver sostenuto “concretamente” questo progetto. ■

Il cuore sotto controllo

di Luisa Politano

Servizi di Cardiologia e Genetica Medica
Seconda Università di Napoli

Concludiamo la nostra **ampia scheda** dedicata alla distrofia muscolare di **Emery-Dreifuss**, forma caratterizzata da un importante coinvolgimento **cardiaco**, che richiede un particolare protocollo di **controlli periodici**

Nella distrofia di **Emery-Dreifuss** causata da mutazioni nel gene della *lamina A/C*, l'interessamento cardiaco è spesso più tardivo (terza-quarta decade di vita) e compare con il quadro dei disturbi del sistema di conduzione. In tal senso va segnalato che i disturbi cardiaci spesso costituiscono un reperto isolato, in assenza di un'evidente compromissione muscolare scheletrica e di valori elevati del CK (*creatinkinasi*).

Le forme ad **esordio congenito** sono caratterizzate dalla precoce insorgenza di disturbi del ritmo cardiaco e da una maggiore incidenza di morte improvvisa cardiaca. Studi longitudinali sul coinvolgimento cardiaco in queste patologie hanno mostrato inoltre che i pazienti affetti da Emery-Dreifuss - sia legata al cromosoma X che autosomica - sono a rischio di **morte improvvisa** non solo per bradicardia, ma anche per tachiaritmie (*fibrillazione/flutter atriale*). Sono stati infatti segnalati casi di morte improvvisa in pazienti impiantati con pacemaker, in assenza di disfunzione ventricolare sinistra. Queste aritmie spesso anticipano la paralisi atriale e sono causa di eventi trombo-embolici importanti e disabilitanti (*ictus*) anche in giovane età. Non è invece frequente l'evoluzione verso la cardiomiopatia dilatativa, ma nei casi in cui si manifesta, essa può assumere una maggiore gravità.

Il coinvolgimento cardiaco e quello muscolare non sembrano strettamente correlati, perché casi di grave cardiomiopatia possono - come già si è detto - verificarsi in un contesto di assente o minima compromissione muscolare. La gestione di questa patologia rappresenta per altro uno degli esempi più evidenti di **multidisciplinarietà**, per l'evidente necessità di una stretta collaborazione tra miologi e cardiologi, per il regolare follow-up cardiomiologico dei pazienti [*il follow-up è una serie di controlli periodici e programmati, N.d.R.*].

Limitato e tardivo, infine, è l'interessamento respiratorio in entrambe le forme.

I controlli necessari

Da quanto sopra esposto, è chiaro che il paziente con distrofia di Emery-Dreifuss - per l'alto rischio di morte improvvisa cui può andare incontro - richiede l'adozione di un particolare **protocollo di follow-up** che prevede, accanto ai controlli clinici miologici, numerosi controlli cardiologici periodici, almeno semestrali, vale a dire la visita clinica, l'elettrocardiogramma standard e dinamico secondo Holter, e l'ecocardiogramma.

L'Holter assume particolare importanza per evidenziare eventuali turbe del ritmo (*bradicardia, blocchi, fibrillazione, tachiaritmie ecc.*). In que- ➔



L'importanza della ricerca

Anche nella distrofia di Emery-Dreifuss la ricerca è l'arma principale per trovare nuove strategie di cura

sti casi il paziente va indirizzato agli specialisti aritmologi, per uno studio elettrofisiologico invasivo, che valuti la necessità di impianto di pacemaker o di defibrillatore.

Esami di laboratorio e diagnosi

Il dosaggio del CK mostra valori variabili, da normali (più frequentemente nelle forme autosomiche), ad aumentati (due-cinque volte il valore mas-

simo normale) nelle forme legate al cromosoma X. Utile in questi pazienti è anche un attento monitoraggio degli elettroliti (Na⁺, K⁺, Mg⁺⁺ [rispettivamente di sodio, potassio e magnesio, N.d.R.]), per correggere eventuali squilibri che possono favorire l'insorgenza di aritmie.

La **diagnosi**, sospettata in base al quadro clinico, nei casi tipici può essere confermata mediante *indagine molecolare dei geni EDM e/o LMNA A/C*, che metteranno in evidenza le mutazioni responsabili della comparsa della malattia o mediante *studio immunostochimico* o di *Western Blot* su campioni di tessuto muscolare ottenuti mediante biopsia delle proteine emerina e lamina A/C, tramite anticorpi specificamente disegnati. In caso poi di mancata sintesi della proteina, entrambe le metodiche evidenzieranno l'assenza di emerina/lamina a livello della membrana nucleare. Sia l'emerina che la lamina possono essere studiate anche su biopsie cutanee, con risultati sovrapponibili.

E ancora, nei casi con esclusivo/prevalente interessamento cardiaco, la diagnosi dev'essere sospettata nei casi di aritmie (*bradicinetiche e/o tachicinetiche*) in soggetti giovani, con cuore strutturalmente indenne. Nei casi infine ad esordio congenito, la diagnosi va sospettata quando la patologia si accompagna a quadri di aritmia cardiaca non giustificabili.

Terapie e trattamenti

La terapia in corso di distrofia di Emery-Dreifuss dipende dal quadro clinico. In presenza di retrazioni che limitino l'attività motoria del paziente, sono consigliabili interventi di *tenotomia cutanea multipla* [allungamento del tendine, N.d.R.], mentre trova indicazione l'*artrodesi della colonna cervicale* [fissazione di articolazioni della colonna, N.d.R.], in caso di notevole debolezza dei muscoli del collo e capo cadente.

La terapia cardiologica si avvale dell'uso di **beta-bloccanti**, per ridurre la frequenza cardiaca, o più frequentemente dell'impianto di **pacemaker** e/o di **defibrillatore**. Nei casi poi di evoluzione verso una cardiomiopatia dilatativa, troverà indicazione la terapia con digitale, ace-inibitori, diuretici; la terapia anticoagulante è utile nei casi di aritmie atriali (*fibrillazione/flutter*), per la prevenzione degli episodi tromboembolici; la somministrazione di potassio

DAI CLINICI PER I CLINICI

«In un'intervista a DM nel 2006 - si scriveva nella presentazione del corso-convegno di **Pavia** *Le malattie neuromuscolari nei primi mesi/anni di vita: dalla diagnosi alla presa in carico* - il professor **Giovanni Lanzi**, fondatore del Centro per le Malattie Neuromuscolari in Età Evolutiva dell'Istituto Mondino di Pavia, sosteneva che uno dei rischi maggiori per i pazienti neuromuscolari, che richiedono competenze e interventi plurispecialistici, fosse quello di essere "frammentati" tra le varie competenze specialistiche. Lanzi sottolineava pertanto l'estrema importanza di una **figura professionale unificante**, disponibile ad accogliere le esigenze mediche e i bisogni umani delle persone affette da malattie neuromuscolari».

È partendo da questo fondamentale concetto che **Umberto Balottin**, responsabile della Struttura Complessa di Neuropsichiatria Infantile dell'Istituto Mondino di Pavia e **Angela Berardinelli**, specialista che opera nel medesimo Istituto, oltreché componente da molti anni della Commissione Medico-Scientifica UILDM, hanno coordinato quell'incontro - tenutosi alla fine di marzo presso l'Università di Pavia - impostandolo come un evento pensato "dai clinici per i clinici", con l'obiettivo, quindi, di presentare, attraverso l'esperienza e il pensiero di esperti di fama nazionale e internazionale, le più recenti acquisizioni di tale ambito, per declinarle nella **pratica medica quotidiana**.

E l'esito è stato davvero notevole, con oltre duecentocinquanta partecipanti, tra neuropsichiatri infantili, pediatri di basi, fisioterapisti e altri specialisti, che hanno avuto modo, tra l'altro, di ascoltare le relazioni di **Anita Simonds** e **Marion Main**, provenienti da Londra.

Il corso-convegno è stato patrocinato anche dalla UILDM, dalla Fondazione Telethon e dall'Associazione Famiglie SMA. ■

S.B.

e magnesio è indicata nei casi di carenza elettrolitica e sempre nel periodo estivo.

C'è un grosso dibattito, al momento, sull'opportunità di **impianto preventivo** di un defibrillatore intracardiaco (ICD), in tutti i pazienti nei quali sia stata evidenziata una mutazione nel gene della lamina A/C. Attualmente la tendenza internazionale prevalente è quella di valutare la possibilità dell'impianto elettivo di un defibrillatore in tutti i pazienti con mutazioni nel gene della lamina A/C che necessitano di un pacemaker.

Consulenza genetica

L'identificazione delle mutazioni nei geni EDM/LMNA permette lo screening dei soggetti a rischio e la diagnosi prenatale di feto affetto, ove essa sia richiesta.

Nelle forme **legate all'X**, come già esposto, le madri sono di solito portatrici del difetto e possono trasmetterlo al 50% dei maschi, che risulteranno affetti, e al 50% delle femmine, che risulteranno a loro volta portatrici. In una piccola percentuale di casi, la malattia può presentarsi per la prima volta in una famiglia, per effetto di una mutazione *de novo*.

Le portatrici di distrofia di Emery-Dreifuss legata al cromosoma X sono di solito asintomatiche dal punto di vista muscolare, ma possono presentare **alterazioni cardiache** simili a quelle dei figli, seppure più tardive (quarta, quinta decade di vita). Anch'esse richiedono l'impianto di un pacemaker/defibrillatore che le protegga dalla morte improvvisa cardiaca.

Nelle forme **autosomiche** da mutazioni nel gene della lamina A/C, entrambi i genitori possono presentare il difetto nel proprio patrimonio ereditario e trasmetterlo al 50% dei figli, indipendentemente dal sesso. In questi casi coloro i quali presentano la mutazione devono essere considerati affetti. E tuttavia - data l'ampia variabilità del quadro clinico - spesso il genitore che ha trasmesso il gene difettoso può rimanere asintomatico fino a tarda età. In circa il 30-50% dei casi, la mutazione negli affetti è *de novo*. ■

**LA PARTE PRECEDENTE
È STATA PUBBLICATA IN DM 177 (PP. 46-47)**

Per approfondimenti bibliografici, si può prendere contatto con la nostra redazione (tel. 049/8024303, redazione@eosservice.com).

QUELLE "PALLOTTOLE MOLECOLARI"

Sono state descritte proprio come "pallottole molecolari", che dovrebbero ovviare alle "sviste" dei "macchinari cellulari" deputati alla sintesi delle proteine, quelle di cui si è parlato recentemente a proposito di uno studio finanziato da **Telethon** e dalla **Fondazione Italiana Fibrosi Cistica**, coordinato da **Franco Pagani** del Centro Internazionale di Ingegneria Genetica e Biotecnologie (ICGEB) di Trieste il cui gruppo, insieme a quello dell'Università di Ferrara guidato da **Mirko Pinotti**, ha dimostrato appunto le potenzialità di una strategia terapeutica a base di *piccoli RNA* nei confronti di tre gravi malattie genetiche: l'*amiotrofia spinale* (o atrofia muscolare spinale, SMA), la *fibrosi cistica* e l'*emofilia*.

«Ma l'elenco di malattie coinvolte potrebbe **anche allungarsi** - ha spiegato lo stesso Pagani - perché il bersaglio di queste "pallottole" è un meccanismo cellulare fondamentale, lo *splicing*, che risulta compromesso in numerose patologie di origine genetica. Dobbiamo infatti pensare ai nostri geni come a una sequenza di informazioni discontinua: solo una porzione del suo contenuto va effettivamente tradotta in proteina. Quando un gene viene copiato in *RNA messaggero*, prima che questo faccia da stampo per la sintesi proteica, alcune sue parti vengono rimosse da un "macchinario cellulare" specializzato: questa attività è appunto lo *splicing* ed è importante che essa avvenga **con assoluta precisione**».

Può accadere pertanto che, a causa di un difetto genetico, tale rimozione non avvenga correttamente e si abbia così la produzione di una **proteina difettosa**: è quanto avviene in una quota significativa dei casi di SMA, fibrosi cistica ed emofilia, le malattie genetiche su cui i ricercatori si sono inizialmente concentrati. «Nelle cellule - aggiunge Pagani - il sistema è stato efficace e ci ha consentito di ripristinare livelli sufficienti di proteina funzionante. Ora cercheremo di perfezionare la tecnica, sperando di poterne ampliare il raggio d'azione». ■