

SCIENZA & MEDICINA



Claudio Bruno

Presidente CMS
UILDM
e responsabile del
Centro di Miologia
Traslazionale
e Sperimentale,
IRCCS Istituto
Giannina Gaslini
di Genova

UN ANNO DOPO

Le nostre prime riflessioni sul lavoro della nuova Commissione Medico-Scientifica coincidevano con la fine del lockdown. Forse in quel momento era forte l'illusione che il cammino di quell'esperienza fosse al termine. Ci aspettava invece un tempo ancora lungo, tuttora presente, che ci pone ancora nuovi quesiti. Siamo così giunti al primo anno di lavoro: i temi trattati sono stati molteplici e li abbiamo affrontati nella speranza di fornire le risposte necessarie.

Durante questo primo anno la nostra modalità di "incontrarci" e comunicare è decisamente cambiata e si è svolta per via telematica. Dopo i primi webinar improntati a fornire informazioni sul Covid abbiamo iniziato a trattare argomenti concernenti le malattie neuromuscolari. Abbiamo quindi analizzato malattie specifiche con l'intento di approfondire alcuni aspetti coinvolgendo gli specialisti del settore. Le distrofie muscolari dei cingoli a giugno, la genetica delle malattie neuromuscolari a ottobre e le distrofie facio-scapolo-omerali a novembre. A gennaio 2021, con l'inizio della campagna vaccinale, siamo tornati a parlare di Covid con un incontro dedicato alla vaccinazione nei pazienti con malattie neuromuscolari. Infine, a marzo sono state presentate le indicazioni sulla riabilitazione neuromotoria.

Tutti gli incontri che si sono svolti hanno ottenuto, con nostra grande soddisfazione, un'ampia partecipazione da parte dei soci UILDM: come in altri ambiti della nostra vita abbiamo apprezzato la possibilità, che ci è stata data dal web, di realizzare una partecipazione più estesa.

Seppure siamo convinti che il vederci di persona resti un immenso valore e mantenga un impatto emotivo maggiore, siamo riusciti a far arrivare a più persone possibile la divulgazione degli aggiornamenti e gli approfondimenti che era nostra intenzione diffondere. Crediamo in fondo che si sia riusciti a mantenere il grande spirito di condivisione a livello scientifico, che ci ha permesso di portare avanti progetti importanti (come quello sulla riabilitazione neuromotoria e respiratoria). Altresì è rimasta forte la spinta al sostegno verso i pazienti e le loro famiglie da parte di tutte le figure che si muovono all'interno della nostra Associazione.

Approfitto inoltre di questa pagina per presentarvi la dottoressa Alessia Fabiano, dell'Unità di Pneumologia, ASL Romagna distretto di Rimini e Riccione, che è recentemente entrata a far parte della CMS UILDM.

Segnalo infine la recente pubblicazione sulla rivista *Acta Myologica* degli importanti lavori scientifici frutto, il primo, della Consensus Conference sulla gestione delle complicazioni e della riabilitazione respiratorie nei pazienti con distrofia muscolare, svoltasi a Milano il 25 e 26 gennaio 2019, il secondo, della Consensus Conference sulla gestione della riabilitazione neuromotoria nei pazienti con distrofia muscolare, svoltasi a Roma il 25 e 26 gennaio 2019.



La pneumologa
Alessia Fabiano,
nuova componente
della CMS UILDM

RIABILITAZIONE:

sono arrivate le indicazioni di presa in carico

Vengono rese finalmente disponibili le indicazioni di presa in carico e riabilitazione neuromotoria delle distrofie muscolari, frutto di un lungo lavoro che ha visto la collaborazione di vari specialisti nel campo della riabilitazione e delle patologie neuromuscolari, oltre che della Commissione Medico-Scientifica UILDM e della Direzione nazionale.

Maria Elena Lombardo

Neuropsichiatra infantile,
Centro Riabilitazione
Fondazione UILDM Lazio

Tali indicazioni intendono raggiungere con linguaggio semplice e pratico le persone con distrofia neuromuscolare e i loro caregiver, così da rinforzare la “cultura della riabilitazione” intesa come strumento di gestione e consapevolezza dei propri bisogni speciali, al fine di migliorare la qualità della vita. Ecco perché a nostro avviso questo progetto è stato importante: perché se è vero che allo stato attuale per la maggioranza dei casi di distrofia muscolare non esiste una cura risolutiva, tuttavia possiamo imparare a gestire le difficoltà correlate alla malattia.

La riabilitazione è una branca medica affascinante, che mette al centro la persona con disabilità e la sua famiglia. Infatti, sebbene esistano dei protocolli riabilitativi comuni, il progetto riabilitativo deve essere sempre individualizzato e deve guardare al singolo individuo nella sua unicità, attraverso una presa in carico globale di tutti gli aspetti. Nella fattispecie, si è inteso approfondire l'aspetto motorio, fornendo delle indicazioni generali e allo stesso tempo concrete e pratiche, anche in termini di frequenza e durata del trattamento dei seguenti temi:

- 1 → RETRAZIONI MUSCOLO-TENDINEE E DELLE DEFORMITÀ SCHELETRICHE**
- 2 → ESERCIZIO FISICO e ATTIVITÀ SPORTIVE**
- 3 → MOBILITÀ E SPOSTAMENTI**
- 4 → ATTIVITÀ DELLA VITA QUOTIDIANA**

Ricordando che il trattamento riabilitativo deve essere sempre personalizzato al singolo individuo, va comunque contestualizzato anche alla storia naturale della singola patologia. Per tale motivo il documento contiene anche le indicazioni specifiche sulle singole patologie (distrofia muscolare di Duchenne e Becker, distrofie muscolari congenite, distrofie muscolari dei cingoli, distrofie facio-scapolo-omerali, distrofie miotoniche) sulla base delle linee guida presenti in letteratura.

Inoltre nel documento viene meglio definito il Team neuromuscolare e vengono offerte indicazioni sulla durata del trattamento (riabilitazione continuativa piuttosto che ciclica) e il setting riabilitativo (riabilitazione svolta a domicilio piuttosto che in ambulatorio).

Tutte queste indicazioni sono pensate, oltre che per pazienti e le famiglie, anche per qualunque operatore sanitario si trovi a lavorare a qualsiasi titolo sul territorio con persone con distrofie muscolari. È possibile infatti che il trattamento riabilitativo venga svolto in maniera disomogenea sul territorio italiano (per esempio in alcune regioni queste patologie vengono trattate in maniera ciclica, in altre in maniera continuativa).

L'auspicio è che queste indicazioni possano rappresentare un primo tassello per gettare le basi di linee guida comuni su tutto il territorio italiano, così da garantire uniformità di trattamento.

SCIENZA&M.

MLPA E NGS: I NUOVI TEST GENETICI

Una spiegazione approfondita e molto chiara sulle caratteristiche e le funzionalità dei nuovi test genetici, indispensabile per chi vuole capire meglio come si arriva al pronunciamento di una diagnosi di malattia neuromuscolare oggi.

Vincenzo Nigro

Università della Campania Luigi Vanvitelli
e Telethon Institute of Genetics
and Medicine (TIGEM)

La **distrofia muscolare di Duchenne** è una malattia delle cellule muscolari causata dalle mutazioni del gene della distrofina localizzato sul cromosoma X. Le persone di sesso maschile, con un solo un cromosoma X, non hanno la seconda copia sana di distrofina che protegge le persone di sesso femminile portatrici. Il gene è lunghissimo (oltre due milioni di lettere) ed esposto a nuove mutazioni, quali grandi delezioni o duplicazioni. Ci sono delezioni (o duplicazioni) che causano la distrofia di Duchenne e **altre che causano una forma meno grave, nota come distrofia di Becker**. La conseguenza è differente in rapporto alla possibilità di produrre piccole quantità di una distrofina, sia pure alterata. Se l'informazione genetica è sfalsata da una delezione, nessuna distrofina può essere prodotta e si ha la distrofia muscolare di Duchenne. Nel caso in cui si può ancora produrre una distrofina, sia pure alterata, si ha la distrofia muscolare di Becker.

In un quarto dei casi non ci sono grandi mutazioni, ma cambiamenti di singole lettere del DNA (mutazioni puntiformi). **Le mutazioni puntiformi** invece possono contenere un segnale di stop prematuro (mutazione nonsense) o far sfalsare l'informazione genetica o far perdere solo alcuni segmenti. L'effetto di ciascuna di queste mutazioni può essere più o meno grave in rapporto alla possibilità di produrre la distrofina. Tra queste, le mutazioni nonsense sono speciali perché **il gene è praticamente intatto, ma è sbagliato un segnale**. Su questi segnali sbagliati promette un effetto l'**Ataluren**, un farmaco che forza la lettura di questo segnale sbagliato (cosiddetto "readthrough"). Ovviamente lo stesso farmaco non può avere effetto in altri casi.

Conoscere la mutazione è inoltre di fondamentale importanza per avere certezza della diagnosi e per poter ricevere una consulenza genetica accurata per i propri familiari. In questi ultimi anni c'è stato un miglioramento dai **test genetici nella diagnosi e nella preven-**

zione della distrofia muscolare.

In particolare, i test di 20-30 anni fa (Southern blot e poi multiplex PCR) riuscivano faticosamente a mettere in evidenza le delezioni ed alcune duplicazioni nei pazienti Duchenne e Becker. Restavano senza diagnosi gli altri pazienti con mutazioni puntiformi o quelli con altre distrofie causate da geni allora sconosciuti. Per questa ragione anche la consulenza genetica delle donne portatrici era molto incerta senza una mutazione di riferimento trovata nel ragazzo con distrofia.

Con **il test MLPA** oggi è possibile riconoscere in tempi rapidi e con certezza tutte le delezioni e le duplicazioni nei pazienti e nelle portatrici. Questo test **si basa sul riconoscimento della quantità di specifici tratti di DNA**.

Coppie di sonde si ibridano con posizioni specifiche di DNA e sono saldate tra loro in proporzione alla quantità di DNA presente usando l'enzima ligasi. Se c'è una delezione nessuna coppia di sonde può essere saldata, se c'è una duplicazione, il doppio delle sonde è

saldato e così via. Il confronto tra regioni diverse e DNA di controlli normali maschi e femmine consente di contare quante copie ci sono per ciascuna porzione del gene e quindi di diagnosticare le delezioni e le duplicazioni.

Per diagnosticare le mutazioni puntiformi, in passato si aveva a disposizione la tecnica di sequenziamento ideata da Sanger. Per poter usare questa tecnica era prima necessario amplificare, cioè fare tante copie uguali di ciascuna segmento del gene e poi far partire una reazione chimica di lettura alla ricerca del cambiamento di una singola lettera. Si comprende bene che, considerata la lunghezza eccezionale del gene e l'enorme numero di segmenti da controllare, questa operazione era molto lenta e faticosa. Per questa ragione si potevano studiare solo pochi pazienti per volta con diagnosi clinica sicura. Dal 2010 **il sequenziamento di seconda generazione, detto in inglese, next generation sequencing o NGS, ha cambiato tutta la prospettiva.**

Con la tecnica NGS, il DNA estratto di solito dai globuli bianchi del sangue, è frammentato e poi, dopo l'aggiunta di

cosiddetti "adattatori", viene preparato per i due passaggi successivi. Il primo è detto arricchimento, cioè la selezione dei tratti di DNA da leggere. Questo primo passaggio si può saltare solo se vogliamo leggere tutto il DNA dell'intero genoma, ma, in tal caso, la lettura sarebbe molto più dispersiva e costosa. Il secondo passaggio di amplificazione ha un obiettivo simile al metodo Sanger, cioè fare più copie uguali di ciascun frammento.

La differenza fondamentale è che **con l'NGS questa reazione avviene in parallelo su milioni o miliardi di frammenti di DNA.** Di solito ciascun frammento trova casualmente posizione in un piccolissimo pozzetto di un vetrino e la reazione avviene lì. Da quella posizione parte la reazione di sequenziamento, lettera per lettera. La reazione è una ricopiatura di ciascun frammento con le singole lettere (basi del DNA). Le basi sono 4: A,C,G e T, ciascuna produce una fluorescenza di un colore specifico, quando viene inserita nel DNA ricopiato. Questo fa sì che il vetrino si illumini momentaneamente in posizioni specifiche e le strumentazioni raccolgono queste informazioni



e ricavano la lettura contemporanea di tante regioni di DNA. Ovviamente servono computer molto potenti per rimettere in ordine le letture dei miliardi di frammenti di DNA e verificarne le differenze rispetto ad un DNA di riferimento.

In base al diverso arricchimento, l'NGS può avere differenti dimensioni: alcuni geni specifici con un pannello mirato alla singola malattia, come ad esempio la distrofina e i geni delle altre distrofie muscolari; tutti i geni legati a malattie genetiche già note (oltre 5000): questo test è detto Esoma clinico o Mendeliano; tutti i geni (oltre 20.000), includendo anche quelli sconosciuti: questo test è detto Esoma o WES; tutto il genoma o WGS.

ordine di successione dei test genetici per DMD e BMD



MLPA
(75% di diagnosi)

delezioni o duplicazioni

il test è rapido e misura la quantità di ciascun segmento del gene senza leggerlo. E'utile per i pazienti e le sospette portatrici

NGS
(22-24%)

piccole mutazioni

in caso di MLPA negativo si effettua l'NGS. Con questa tecnica si può leggere, lettera per lettera, il DNA del solo gene della distrofina, di molti più geni o di tutti i geni

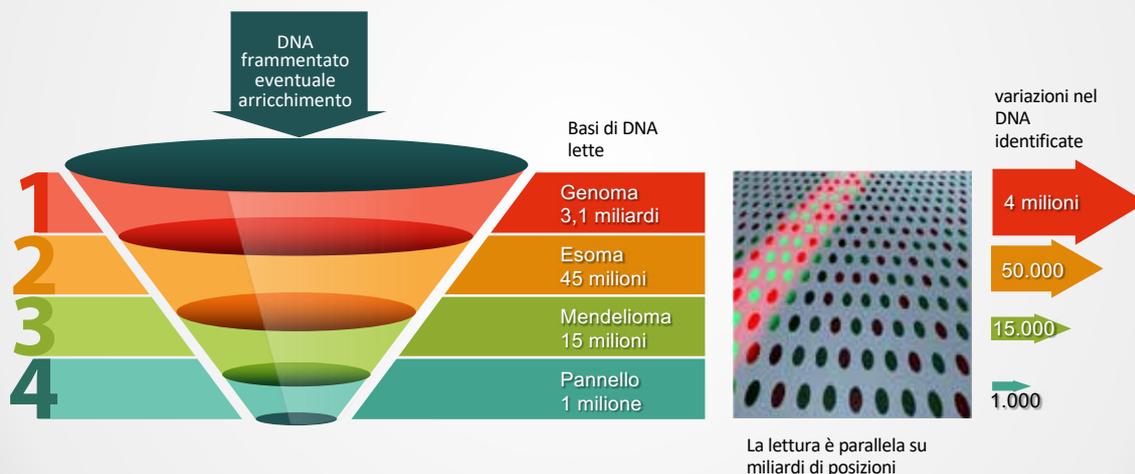
Proteina/RNA
(1-3%)

mutazioni speciali

biopsia muscolare per valutare la proteina distrofina: quindi lettura dell'RNA messaggero e confronto con i dati NGS già ottenuti

SCIENZA&M.

L'NGS è una lettura parallela del DNA di differenti dimensioni



Cosa si vede quando leggiamo tutto il genoma?

Innanzitutto, ci accorgiamo che siamo tutti molto simili, ma anche diversi, **4 milioni di lettere differenti tra ciascuno di noi**. La cosa interessante è che queste tantissime differenze ci sono sia nei soggetti sani, sia nei soggetti malati, mentre **la mutazione puntiforme che cerchiamo è fatta di una sola lettera**.

Nel caso della distrofina, l'NGS consente di diagnosticare la quasi totalità delle mutazioni puntiformi. Si dice quasi totalità perché restano sempre non diagnosticabili quelle pochissime mutazioni sfuggenti con un effetto imprevedibile sull'RNA messaggero muscolare. Per questi casi irrisolti è tuttora indispensabile effettuare una biopsia muscolare.

L'utilità dell'NGS è solo in positivo, ma mai in negativo: infatti, **la tecnica è molto potente per identificare una mutazione, ma non può essere utilizzata per escludere che una mutazione ci sia**. Quindi un referto che non riporta mutazioni non significa che tutto è normale, ma solo che non è stato trovato niente di significativo usando quella specifica procedura di

NGS. La spiegazione di questi limiti è nella tecnica stessa: il test offre una lettura parallela di miliardi di frammenti casuali di DNA. Questo significa che esiste la possibilità che qualche parte del DNA non sia letta oppure che sia letta, ma una variazione del DNA non possa essere presa in considerazione alla luce delle conoscenze attuali. **L'accesso al test NGS non è automatico e non può avvenire senza l'assenso del genetista**. Infatti, esistono numerosissime malattie genetiche per cui il genetista sa che è preferibile eseguire test mirati più rapidi e più economici. Inoltre, il genetista sa anche che alcune specifiche malattie genetiche non possono essere diagnosticabili dall'NGS perché sono causate da mutazioni particolari che devono essere analizzate con un'altra tecnica. La consulenza serve anche a escludere che in pazienti con malattie non genetiche si cerchi a tutti i costi una mutazione inesistente. Un meccanismo di trasmissione ereditaria differente è alla base della **atrofia muscolare spinale (SMA)**. Si dice trasmissione autosomica recessiva e significa che i portatori di mutazione sono entrambi i genitori e che il figlio

per essere malato deve avere una doppia mutazione. Ovviamente meno portatori ci sono e meno è probabile che due portatori dello stesso difetto genetico si incontrino. Nel caso della SMA, i portatori in Italia sono oltre un milione. Il gene si chiama SMN1 e una sua delezione causa rapidamente la morte dei neuroni spinali che comandano i movimenti dei muscoli. Si dà il caso che esista un gene simile ma meno attivo, detto SMN2. Più copie di SMN2 ci sono più lentamente sono colpiti i motoneuroni. Per permettere alle nuove terapie di funzionare prima che muoiano i motoneuroni, è necessario fare una diagnosi genetica rapida. Dal momento che la causa principale è una delezione, si usa anche in questo caso **in prima battuta l'MLPA** che misura il numero di copie di SMN1 e di SMN2. Successivamente si cercano le mutazioni puntiformi. In alcune regioni è iniziato uno screening neonatale per poter fare la diagnosi di SMA il prima possibile: in questo caso si misura solo SMN1 con una tecnica rapida e parallela, e, solo in caso di delezione, si fa un approfondimento. Possono ovviamente sfuggire le mutazioni puntiformi.

LO SPORT FA BENE!

Uno studio per dimostrarlo

Gianluca Vita

Direttore clinico
del Centro NeMO Sud

Da diversi anni è ampiamente diffuso il pensiero che attività fisica e benessere mentale siano correlati tra loro. Questo assioma è valido anche nel caso di pazienti con disabilità motoria e, più in particolare, per le persone con una malattia neuromuscolare. Ciononostante, le indicazioni sul tipo di attività, intensità e frequenza sono ancora oggetto di dibattito e, quindi, non vi sono linee guida specifiche.

La pandemia ha causato, per un grandissimo numero di pazienti, una interruzione delle periodiche attività riabilitative ma anche delle consuete attività fisiche e motorie. Sono mancate le buone interazioni, i corretti stimoli, le opportunità relazionali. Tutto ciò ha comportato dei peggioramenti imprevedibili.

Diversi studi hanno dimostrato i benefici dell'esercizio motorio e dell'attività fisica nelle malattie neuromuscolari. Tuttavia, sono ancora poche le pubblicazioni che riportano dati sugli effetti della pratica sportiva regolare, come quella degli sport agonistici.

Agli operatori del Centro NeMO SUD capita, quasi quotidianamente, di raccogliere esperienze relative all'appartenenza a squadre o federazioni sportive e alle attività correlate alla pratica sportiva nei nostri assistiti. Così abbiamo pensato di provare a valutare oggettivamente l'impatto dell'attività sportiva su autostima e regolazione emotiva in un gruppo di atleti e non-atleti con le medesime patologie. Obiettivo dello studio è quello di dimostrare come la frequenza dell'attività sportiva possa rappresentare una terapia, complementare nei disturbi neuromuscolari, per migliorare il benessere mentale e sociale.

Il NeMO Sud ha avviato uno studio per valutare in termini scientifici il beneficio della pratica sportiva nelle persone con una malattia neuromuscolare, con l'obiettivo di allargare l'osservazione a un maggior numero di atleti.

Per mettere in atto lo studio abbiamo coinvolto otto centri specializzati nelle malattie neuromuscolari, così da radunare un numero sufficiente di partecipanti. Abbiamo confrontato le risposte fornite dai 38 atleti con quelle dei 39 non-atleti (di età, sesso e risorse residue corrispondenti).

Il gruppo degli atleti ha mostrato un'autostima significativamente più alta ma non solo: sono rari i casi di depressione, vi sono maggiore identità, consapevolezza e coscienza di sé, vi è maggiore e migliore partecipazione sociale. Attraverso l'appartenenza alle squadre e il coinvolgimento in competizioni sportive (indipendentemente dall'agonismo presente in campo), giovani e adulti hanno modo di potenziare e, in alcuni casi, riacquistare, sentimenti di orgoglio e soddisfazione, così contribuendo a migliorare la percezione delle proprie capacità e abilità, oltre che l'espressività emotiva e l'interesse per il contesto sociale. Anche la sola partecipazione alla gara è un successo. Lo sport favorisce il confronto continuo con gli altri, la crescita attraverso il gruppo, favorendo l'integrazione e la socializzazione.

Sarà necessario coinvolgere, al fianco dei clinici, le associazioni e le federazioni sportive a cui i pazienti appartengono. Ciò sarà estremamente utile al fine di reclutare un più elevato numero di pazienti e approfondire le relazioni tra sport ed effetti psicofisici che ne conseguono. Questa azione ci consentirà di ottimizzare le indicazioni che servono a delineare la frequenza dell'attività sportiva e potremo rappresentare una terapia complementare nei disturbi neuromuscolari migliorativa del benessere mentale e sociale dei pazienti.



SCIENZA&M.

IL CAMBIAMENTO DEI 18 ANNI

UNA TRANSIZIONE DA ACCOMPAGNARE

Alessia Fabiano

Unità di pneumologia, ASL Romagna,
distretto di Rimini e Riccione

Federica Silvia Ricci

S.C. Neuropsichiatria infantile,
Azienda Ospedaliera Universitaria
Città della Salute e della Scienza di Torino

I bambini e i ragazzi con una malattia neuromuscolare, presi in carico da un ospedale o da un reparto pediatrico, allo scoccare dei 18 anni cambiano i riferimenti medici e vengono presi in carico da un team specializzato sulla cura dell'adulto. Non sempre questa transizione è facile né soddisfacente. Insieme a due professioniste analizziamo i modelli adottati in due diverse realtà d'Italia.

Il modello di Rimini

A.O. Infermi di Rimini, ASL Romagna

Nell'ambito del presidio ospedaliero Infermi, nel 2016 è nata una collaborazione tra la pneumologia dell'adulto e la pediatria ospedaliera e di comunità nella gestione di pazienti con una malattia neuromuscolare o malattie pediatriche ad alto impatto assistenziale, con problematiche di gestione delle secrezioni. La collaborazione avviene grazie a un team multidisciplinare che coinvolge uno pneumologo dell'adulto con specifiche conoscenze nell'ambito neuromuscolare, un pediatra ospedaliero specializzato in pneumologia pediatri-

ca, la pediatria di comunità e una fisioterapista respiratoria specializzata nella gestione riabilitativa respiratoria delle malattie neuromuscolari. Durante degli incontri a cadenza mensile, il team esamina casi clinici e condivide alcune criticità o approcci terapeutico-assistenziali. Questa collaborazione prevede la condivisione di patologie che insorgono in età infantile progredendo nell'età adulta, con particolare riferimento alle problematiche respiratorie.

Gli obiettivi del team sono:

- una discussione collegiale di casi clinici pediatrici;
- il monitoraggio dell'insufficienza respiratoria cronica e il controllo degli ausili respiratori in dotazione al paziente (ventilazione meccanica non invasiva, assistente tosse, maschera PEP) sia in termini di buon utilizzo che di economia aziendale;
- la condivisione degli esami strumentali (prove di funzionalità respiratoria e studi del sonno tramite la saturimetria notturna e, di recente, anche tramite il monitoraggio cardio-respiratorio notturno).

Gli incontri, nella maggior parte, avvengono tra gli specialisti ma possono prevedere una valutazione clinica congiunta in presenza del paziente stesso. Le decisioni cliniche prese vengono enunciate nel referto clinico durante la visita pediatrica ambulatoriale o durante la visita in team.

Questo progetto è in essere da 5 anni ma non ancora formalizzato come percorso aziendale. In questo periodo la pneumologia pediatrica e quella dell'adulto si sono progressivamente avvicinate e hanno approfondito lo studio della patologia neuromuscolare nelle sue fasi evolutive.

Il progetto è cresciuto parallelamente alla nascita di una nuova ed ambiziosa realtà organizzativa come l'Area Vasta Romagna tuttora in sviluppo e che ha fra i suoi obiettivi

quello di mettere in rete i gruppi di lavoro per aumentarne la qualità. Nonostante il progetto sia ancora all'inizio potrebbe racchiudere tutte le potenzialità necessarie all'arrivo di una reale presa in carico del paziente neuromuscolare nell'età transizionale.

Alessia Fabiano

Il modello di Torino

A.O. Città della Salute e della Scienza di Torino

Del centro ERNs (European Reference Networks) per le malattie neuromuscolari della Città della Salute e della Scienza fa parte personale esperto della SS Malattie Neuromuscolari del presidio Molinette e della SC Neuropsichiatria Infantile del presidio ospedaliero infantile Regina Margherita. La rete territoriale piemontese della neuropsichiatria infantile prevede strutture ospedaliere di riferimento provinciale e strutture territoriali di riferimento distrettuale. La transizione del paziente pediatrico con malattia neuromuscolare dall'équipe di cure pediatriche a quella dell'adulto si articola pertanto sia a livello ospedaliero che a livello territoriale. Per quanto riguarda il centro di riferimento ospedaliero, la transizione operativa da più di dieci anni prevede un percorso informale: al compimento dei diciotto anni di età, la Neuropsichiatria Infantile trasmette alla Neurologia la documentazione clinica integrata da un colloquio diretto per raccogliere informazioni aggiuntive. Il personale riabilitativo, in parte condiviso tra i centri, garantisce la continuità delle valutazioni funzionali. Le figure specialistiche coinvolte (cardiologo, pneumologo, nutrizionista e altri) vengono coinvolte dagli specialisti neurologo e neuropsichiatra infantile che svolgono ruolo di coordinamento. Negli ultimi tre anni tale percorso informale si è arricchito di visite congiunte (neurologa-neuropsichiatra infantile) al Regina Margherita, per facilitare i pazienti e le loro famiglie.

La transizione nei servizi territoriali (sanitari e sociali) viene invece demandata agli stessi servizi, con attività di monitoraggio da parte del centro.

Dal 2018 il percorso di transizione all'interno della Città della Salute e della Scienza è stato formalizzato mediante l'istituzione di percorsi di transitional care per gruppi di pazienti nella fascia di età tra i 17 e i 19 anni con patologia cronica. Alcuni percorsi, incluso quello per le malattie neuromuscolari, sono già stati definiti a livello aziendale, altri sono in corso di definizione.

Il percorso prevederebbe, in aggiunta a quanto già avviene informalmente, la redazione di una relazione riassuntiva ad opera del team pediatrico, l'elaborazione di una relazione di

transizione, consegnata al paziente e trasmessa al medico di medicina generale, con la possibilità della sua partecipazione alla visita congiunta. Per la gestione di questi percorsi è stato istituito il Gruppo interdisciplinare di transizione (GIT), che include tutti gli specialisti (pediatrici e dell'adulto) coinvolti nella gestione del paziente, sotto il coordinamento del NOCC (Nucleo ospedaliero di continuità delle cure). Questo percorso sta iniziando ad affrontare e risolvere molte criticità, anche se le esigenze assistenziali di questi pazienti dopo la transizione rimangono elevate e la carenza di risorse ospedaliere e territoriali significativa.

Federica Ricci

Dal Regina Margherita alle Molinette:

le testimonianze di Girolamo e Mattia

Girolamo: “Il passaggio è stato traumatico. Nel nuovo ambiente ho riscontrato problemi organizzativi, a partire dalla ripetuta assenza del sollevatore che mi permettesse di accedere alla struttura, fino alla confusione nell'assegnazione degli appuntamenti. Inoltre, non vengo più seguito da un unico specialista per materia, bensì più specialisti si succedono di volta in volta. Questa mancanza di riferimento personale – fatta eccezione per pneumologia – mi disorienta, tanto che in alcuni casi ho scelto di rivolgermi a professionisti privati. Ho addirittura avuto delle esperienze che mi hanno lasciato perplesso dal punto di vista della competenza sulla mia malattia. Come se non bastasse, l'atteggiamento del personale spesso è scontroso”.

Mattia: “Lo staff del Regina Margherita, con cui mi trovavo bene anche perché, dopo tanti anni, conoscevo tutti, ha gestito il passaggio alle Molinette in modo che non dovessi occuparmi di nulla. Per ora, a causa della pandemia, ho avuto poche esperienze con la nuova realtà. Gli specialisti sono gentili e mi sembrano preparati. Certo, il rapporto con loro e il personale infermieristico è più formale, anche perché non ci conosciamo ancora. Dal punto di vista logistico invece il mio rapporto con la struttura è più faticoso di prima, perché ero abituato a incontrare tutti gli specialisti durante un day hospital mentre ora le visite vengono fissate ognuna in un giorno diverso. Questo mette in difficoltà mia madre che deve chiedere molti permessi dal lavoro”.

B.P.

SCIENZA&M.

SMA, DUCHENNE E NON SOLO: FACCIAMO CHIAREZZA

La terapia genica è vista dalle persone con malattie neuromuscolari come una delle più promettenti terapie in studio o, in alcuni casi, già disponibili in commercio. In questo articolo facciamo chiarezza sullo stato dell'arte.

Vincenzo Nigro

Università della Campania Luigi Vanvitelli e Telethon Institute of Genetics and Medicine (TIGEM)

Claudio Bruno

Responsabile del Centro di Miologia Traslazionale e Sperimentale, IRCCS Istituto Giannina Gaslini di Genova

La conoscenza della causa di una malattia genetica consente immediatamente la consulenza famigliare, ma non la cura. Questa amara constatazione è maturata anno dopo anno, a partire dall'identificazione di tanti geni e in particolare del gene della distrofia muscolare di Duchenne nel 1986. Molti ricercatori ritennero allora che il processo sarebbe stato lungo, ma non così tanto. Solo oggi, 35 anni dopo, possiamo dire che siamo a una svolta e che la terapia

genica comincia a produrre alcuni effetti molto importanti.

Per capire un po' meglio quale sfida è stata affrontata dobbiamo fare alcune premesse. La prima riguarda le malattie genetiche in generale. Quando c'è una malattia genetica tutti i miliardi di cellule di cui siamo fatti hanno la stessa mutazione del DNA che aveva la prima cellula (detta zigote). Questa mutazione può causare un difetto in un tessuto localizzato, come per esempio una malattia genetica dell'occhio oppure può causare un difetto esteso, come una malattia di tutti i muscoli, cuore incluso. Aiutare poche cellule è evidentemente molto più semplice che aiutarne molte. La seconda difficoltà riguarda il tempo: molte malattie genetiche, come per esempio le malattie malformative, devono essere corrette nel tempo giusto. Quando c'è la malattia, spesso è già avvenuto tutto. La terza difficoltà riguarda il gene stesso e le sue mutazioni: può essere molto grande (come la distrofina) oppure può avere mutazioni che non si possono curare aggiungendo il

gene corretto, ma eliminando quello sbagliato, il che è quasi impossibile. Com'è avvenuto in altri esempi di successo della medicina, i pionieri della terapia genica sono coloro che studiano le cellule circolanti. È infatti comprensibile che poter prelevare le cellule "vive" consente la loro moltiplicazione, modifiche importanti e studi accuratissimi genetici e funzionali. Si possono usare virus molto efficaci quali i lentivirus per introdurre il gene corretto e poi rimettere le cellule staminali "restaurate" nel paziente. Queste si moltiplicheranno e cureranno la malattia. Questa è la terapia detta ex vivo e proprio in Italia, un gruppo di ricerca finanziato da Telethon, ha portato alla produzione di Strimvelis, il primo "farmaco genetico" della storia dell'umanità. La ricerca iniziò già molti anni fa per la cura della ADA-SCID, una grave forma di immunodeficienza combinata grave (SCID) da deficit di adenosin deaminasi (ADA), un enzima essenziale per la maturazione e il funzionamento delle cellule del sistema immunitario.



Purtroppo, nella maggior parte delle altre malattie genetiche è impossibile una terapia ex vivo e quindi occorre studiare una terapia in vivo, cioè correggere le cellule mentre sono nel corpo. I migliori candidati a questo trasferimento di geni sono i virus. Per fare questa iniezione di geni bisogna però evitare di danneggiare il paziente e così si devono abbandonare tutti i virus pericolosi, lentivirus inclusi. L'attenzione all'inizio è andata verso l'adenovirus che presentava molti vantaggi, tra cui quello di trasportare anche geni grandi e di essere prodotto a costi relativamente bassi. L'Adenovirus ha un genoma a DNA a doppio filamento di circa 36.400 coppie di basi. Tuttavia, gli adenovirus, ai dosaggi necessari ad infettare miliardi di cellule, possono essere molto pericolosi. Nel 1999, Jesse Gelsinger divenne la prima persona a morire a causa della reazione alla terapia genica. Aveva ricevuto 38.000 miliardi di copie di adenovirus. Da allora il virus preferito è diventato un piccolo partner difettivo che sfrutta l'adenovirus, il virus adeno-associato, detto AAV. A dispetto del nome, l'AAV non si deve confondere con l'adenovirus, non sono nemmeno lontani parenti.

Gli AAV sono fatti di DNA a singola elica di 4.500 nt e nella loro preparazione oggi la loro difettività è compensata da un plasmide che codifica per una proteina di Ad5, eliminando ogni traccia di adenovirus. Il vantaggio degli AAV è che sono innocui, poco immunogeni e per questo persistono a lungo nel corpo umano. Gli svantaggi sono due: costa molto prepararli, perché non si moltiplicano da soli e possono ospitare solo geni piccoli. Se si inseriscono geni più grandi gli AAV si rompono e perdono frammenti di DNA.

Questo approccio è alla base della terapia genica che si è sviluppata in questi anni per alcune malattie genetiche neuromuscolari, quali l'atrofia muscolare spinale e la distrofia muscolare di Duchenne: fornire all'organismo la copia sana del gene malato con una sola somministrazione per via endovenosa.

Relativamente alla Sma, recentemente Aifa ha approvato la rimborsabilità della terapia genica Zolgensma di Novartis a carico del Servizio Sanitario Nazionale per tutti i bambini affetti da Sma 1 sotto i 13,5 kg di peso e circa una decina di bimbi sono già stati trattati con questo farmaco.

È invece iniziato da pochi mesi in Italia presso il Centro Clinico NeMO del Policlinico Gemelli di Roma il trial clinico di Fase III con la terapia genica PF-06939926 dell'azienda Pfizer per bimbi con la distrofia muscolare di Duchenne, dai 4 ai 7 anni. Questo studio contro placebo valuterà l'efficacia e la sicurezza del trattamento. Oltre al farmaco PF-06939926 di Pfizer, anche altre aziende farmaceutiche (Sarepta Therapeutics e Solid Biosciences) hanno in corso trial clinici sperimentali di terapia genica per bimbi con DMD, entrambi in Fase I/II. Sempre quest'anno dovrebbe essere attivata in Italia una sperimentazione di terapia genica per la distrofia muscolare dei Cingoli di tipo 2E (LGM-D2E), da deficit di beta-sarcoglicano. Infine anche per la malattia di Pompe, glicogenosi da difetto dell'enzima alfa-glucosidasi acida (GAA), è iniziato uno studio che valuterà la sicurezza e l'efficacia della terapia genica sperimentale, SPK-3006 con virus adeno-associato (AAV) per trattamento della forma ad esordio tardivo. Tale terapia, sviluppata da Spark Therapeutics, del gruppo Roche, dovrebbe iniziare nei prossimi mesi anche in Italia.

IL PRESENTE, IL FUTURO E IL PASSATO

Un dialogo con Carlo Minetti

Barbara Pianca

Hanno collaborato: Clara Chiuso,
Alessandra Piva, Chiara Santato

Nell'ultimo numero di DM abbiamo parlato dello studio di Aim sull'impatto della pandemia, in cui emerge chiaro il dato della riduzione delle prestazioni ambulatoriali. Quale futuro vede per la telemedicina? Ci sono "lezioni" utili che la pandemia ci ha dato per questo settore?

L'emergenza della pandemia ha certamente reso più difficile la continuità assistenziale per tutte le persone con patologie croniche che necessitano di follow-up periodici ed in particolare per molti pazienti con patologie complesse quali le malattie neuromuscolari. Ma ci ha anche insegnato a utilizzare meglio gli strumenti a distanza della cosiddetta telemedicina, che in molti casi possono ottenere gli stessi risultati di un controllo in ambulatorio e che, anzi, in alcune situazioni

forniscono un aggiornamento della situazione clinica anche più immediato. Abbiamo imparato che tutte le persone con patologie neuromuscolari, in particolare coloro che presentano quadri complessi di insufficienza cardiorespiratoria, possono e devono essere seguiti anche a domicilio attraverso semplici strumentazioni che valutino la pressione di ossigeno o la funzionalità cardiaca, confermando i dati che già avevamo studiato e pubblicato negli anni precedenti, quando la telemedicina sembrava ancora una opzione facoltativa.

Da presidente di Aim e da medico, cosa ha osservato in questo periodo di pandemia sui colleghi?

All'inizio ho visto molta preoccupazione ma anche molto impegno e senso di responsabilità. Qualche momento di scoramento vi è stato, mai timore per se stessi. In complesso credo che tutta la classe medica abbia reagito bene, nonostante qualche virologo troppo loquace, dimostrando di essere un punto di forza del nostro Paese.

Intervistiamo il presidente di Aim (Associazione Italiana di Miologia), il professore Carlo Minetti, in questo particolare periodo storico, per affrontare argomenti di attualità ma anche per valorizzare il cammino comune che lega da sempre questa associazione a UILDM.

La somministrazione dei vaccini, soprattutto alle persone con gravi disabilità, è stata comunicata in modo piuttosto confusionario dai media. Quali sono i consigli da dare in questo senso?

Le persone con patologie neuromuscolari sono fragili, con un grave rischio di insufficienza respiratoria che il Covid 19 può rendere molto grave. È importante che ricevano il vaccino tutti e al più presto possibile, al fine di ridurre il rischio di gravi complicazioni! Certamente dai sedici anni in su abbiamo già molti riscontri nella letteratura. In età pediatrica io credo che vadano anch'essi vaccinati al più presto, ma dobbiamo in questa fase seguire il calendario che ci propone il Ministero attraverso i suoi esperti.

I giovani e la ricerca: quali sono le strategie di Aim per favorire l'ingresso di giovani nel mondo della ricerca?

Il compito di una società scientifica è certamente quello di favorire la ricerca nel proprio settore e questo

In foto
il prof. Carlo Minetti



accade, ben lo sappiamo, stimolando soprattutto i nostri giovani a dedicare parte del loro impegno culturale ad approfondire i nuovi orizzonti. Questo però deve avvenire in particolare nelle università, così come negli istituti scientifici e nelle altre strutture a tale scopo predisposte. Aim ha fattivamente contribuito a creare diverse borse di studio da riservare a giovani ricercatori ma, soprattutto, ha offerto ai professionisti l'opportunità di incontrarsi ai più alti livelli scientifici, stimolando l'interesse per l'aggiornamento e per la ricerca in questo settore, che è certamente difficile ma di grande interesse culturale. I recenti progressi della scienza nelle patologie neuromuscolari contribuiranno ad attirare nuove risorse giovanili che possano dedicare la loro attività alla ricerca clinica e laboratoristica in queste patologie.

Quali progettualità state costruendo per il futuro?

In questo momento il futuro nelle malattie neuromuscolari è l'assistenza e la riabilitazione, anche a distanza, il miglioramento della qualità di vita dei nostri pazienti e delle loro famiglie, e l'impegno sui nuovi farmaci innovativi che promettono di cambiare radicalmente il decorso di queste patologie. Aim si propone di essere parte attiva in queste progettualità, riunendo gli operatori che gestiscono il presente e costruiscono quotidianamente il futuro in questo settore.

Ci può raccontare in cosa consistono i webinar che Aim ha organizzato nei mesi di maggio e giugno 2021?

In questo momento, in cui purtroppo non riusciamo ad incontrarci, abbiamo ancor più di prima necessità di aggiornamento e di confronto.

Per questo abbiamo proposto sei webinar sulle principali problematiche nelle patologie neuromuscolari, gratuiti e rivolti a tutti gli operatori, accreditati ECM in particolare per infermiere pediatrico, infermiere, fisioterapista, terapeuta occupazionale, terapeuta della neuro e psico-motricità dell'età evolutiva e medici di molte specialità, tra cui medici di famiglia, neurologi, neuropsichiatri infantili, pediatri, pediatri di libera scelta. Il programma è disponibile sul sito di Aim. Il primo webinar si è svolto il 6 e 7 maggio e ha riguardato la gestione in età evolutiva e la continuità delle cure nelle patologie neuromuscolari ereditarie. Anche questo sarà poi riprodotto come Fad (Formazione a distanza) alla fine del ciclo. I successivi riguardano le forme distrofiche a esordio infantile e tardivo (20 maggio), le miopatie metaboliche ad esordio infantile e tardivo (27 maggio), le atrofie muscolari spinali (10 giugno), le malattie autoimmuni del muscolo e della giunzione neuromuscolare (17 giugno), la diagnostica strumentale e di laboratorio delle malattie neuromuscolari (24 giugno).

Ci può descrivere il rapporto tra UILDM e Aim?

Si tratta di un rapporto quasi simbiotico. Tutti noi, medici, biologi, psicologi, terapisti, assistenti sociali e molti altri siamo cresciuti professionalmente grazie anche alle associazioni dei pazienti e dei loro familiari. E quindi in particolare anche a UILDM. UILDM e Aim sono parti di uno stesso mondo, che speriamo possa davvero aiutare i nostri pazienti.

Ci piacerebbe infine che si presentasse ai soci di UILDM che non la conoscono: qual è la sua storia personale e cosa la lega a UILDM?

Non amo molto auto celebrarmi ma rispondo volentieri. Ero appena laureato e andai a un convegno a Verona organizzato proprio da UILDM. Lì incontrai per la prima volta Federico Milcovich, il fondatore di UILDM, una delle figure che maggiormente ha influenzato la mia scelta professionale. Mi incoraggiò a insistere sulla ricerca e mi diede le motivazioni. Sono stato diversi anni negli Stati Uniti e sono rientrato nel 1992 a Genova per lavorare all'Istituto Giannina Gaslini, dove ho diretto fino a oggi un laboratorio e poi un reparto dedicato alle patologie neuromuscolari. Sono stato, all'inizio del nuovo millennio, tra i fondatori di Aim ed ho svolto molte ricerche in questo settore. Oggi, non più certamente giovane, sono onorato di essere il presidente dei miologi italiani e spero di avere anche contribuito a formare dei professionisti più giovani che sapranno portare avanti con dedizione, umiltà e grande capacità la nostra missione. Oggi cominciamo a vedere i risultati di un lavoro iniziato molti anni fa, e questo è il miglior premio che ci auguravamo.