

SCIENZA & MEDICINA



MANIFESTAZIONI NAZIONALI UILDM: LA GIORNATA SCIENTIFICA

Cristina Sancricca

CMS UILDM

Responsabile scientifica
di DM

Venerdì 17 maggio 2024: nella cornice di Lignano Sabbiadoro e nell'ambito delle Manifestazioni nazionali UILDM 2024 prendono il via i lavori della giornata scientifica a cura della Commissione Medico Scientifica (CMS) UILDM.

Dopo una serata e una nottata di pioggia, la giornata si è aperta con una piccola grande novità: incredibilmente il sole ha dato il benvenuto al gruppo di clinici, utenti e caregiver, che come sempre si sono riuniti per condividere gli ultimi aggiornamenti scientifici sulle patologie neuromuscolari. Ma le novità non finiscono di certo con il sole: tantissimi gli argomenti d'interesse, e tantissimi gli spunti nuovi sia in ambito di prospettive che di partecipazione.

Andando per ordine, siamo partiti con i saluti del presidente nazionale UILDM **Marco Rasconi**, a seguire il presidente della CMS **Claudio Bruno** ha introdotto i lavori anticipando le progettualità portate avanti dalla CMS a metà del mandato 2023-2025. Con la moderazione del professore **Andrea Vianello**, la sottoscritta **Cristina Sancricca** ha raccontato la divulgazione sul territorio delle Consensus sul trattamento motorio e respiratorio (vedi pagina 54), il dottor

Fabrizio Racca ci ha quindi aggiornato sulle Emergency Card (EC) per le malattie neuromuscolari: si tratta di un progetto della CMS per cui sono state ad oggi realizzate 13 brochure tascabili che sintetizzano le principali indicazioni di gestione delle complicanze acute di queste malattie. La discussione e l'accoglienza sono state vivaci: si è discusso delle differenti possibilità di divulgazione futura (ciascuna EC è dotata di un QR code), tanti sono stati i commenti dal pubblico e soprattutto tanti utenti e caregiver hanno potuto prendere dagli espositori ciascuno la propria EC, come strumento da utilizzare nel quotidiano.

Sul fronte dell'aggiornamento in ambito terapeutico si è svolto l'intervento promosso da Fondazione Telethon, tenuto da remoto dal professore **Eugenio Mercuri** e relativo alle ultime novità sulla terapia della distrofia muscolare di Duchenne. La professoressa **Tiziana Mongini**, sulla stessa

linea, ha fornito una panoramica di dettaglio sulle più importanti sperimentazioni in corso o in fase di avvio per tutte le altre patologie neuromuscolari. Lo ha detto la stessa Mongini, e lo pensiamo tutti: è proprio emozionante, oggi, non parlare più solo di esperimenti sui topi o di ipotesi terapeutiche lontane. In molti casi le terapie o i trial clinici sono già realtà, e il futuro sarà di certo ancora più ricco in tal senso.

La sessione più innovativa è stata quella di avanguardia dedicata all'intelligenza artificiale tenuta dagli ingegneri **Andrea Bandini** e **Silvia Orlandi**: parlare del virtuale in maniera concreta e reale e toccare con mano le possibilità insperate che l'intelligenza artificiale può offrirci nella gestione clinica è stato entusiasmante. Il professore **Vincenzo Nigro**, sulla stessa linea, ci ha raccontato degli incredibili progressi in termini di diagnosi genetica che le tecniche di nuova generazione ci consentono

oggi. Tanti i commenti e le domande dal pubblico, uno su tutti quello di un utente che ha riferito: “Con voi l’intelligenza artificiale sembra, a differenza di quanto spesso troviamo su web, una tecnologia buona”. Senz’altro va preso come un auspicio, in quanto, certo, è necessario cogliere al meglio le opportunità della tecnologia, senza tuttavia mai derogare, come ha sottolineato lo stesso Nigro, al contributo fondamentale dato dalle valutazioni in presenza, dall’occhio e dalle mani dei clinici.

Nel pomeriggio il gruppo si è ricomposto sempre numeroso, con grande affluenza di utenti e caregiver e significativa presenza di giovani. Per prima cosa la dottoressa **Manuela Lavorato** ha presentato l’interessante progetto di un questionario sulla qualità della vita dedicato a pazienti e caregiver: i dati già raccolti, e quelli futuri, saranno di grande utilità per meglio definire i bisogni dell’utenza e, di conseguenza, indirizzare le attività scientifiche verso le reali percezioni e necessità del paziente.

Tutta la seconda parte del pomeriggio è stata poi centrata su argomenti pratici, di vita quotidiana, e sul fondamentale contributo portato dalle nuove figure che in questo triennio sono state introdotte nella CMS. È stata infatti la volta della cardiologa **Gerardina Lardieri**, dell’urologo **Alberto Manassero** e della ginecologa e sessuologa **Paola Castagna**: le loro presentazioni hanno toccato tematiche nuove, rilevanti in ambito scientifico e di grande interesse nella vita dei nostri assistiti. Il contributo su ginecologia e sessualità sottolinea la grande attenzione dedicata alla donna, tema che, come ha riferito il presidente Marco Rasconi, è naturalmente molto caro a UILDM e che ha coinvolto direttamente il pubblico,

con interventi e testimonianze dirette. In generale l’accento va posto sulla necessità di parlare di vita quotidiana, una vita che può e deve essere gestita anche al di fuori della patologia.

Infine, molto ricca di interventi e domande del pubblico è stata anche l’ultima sessione dedicata alle pillole di gestione pratica su diverse tematiche, con la vivace moderazione dei professori **Massimiliano Filosto** e **Antonio Trabacca**: la dottoressa **Alessia Fabiano**, pneumologa, ha trattato aspetti relativi a ventilazione, interfacce nasali, macchina della tosse, con consigli pratici sulla gestione dell’umidificazione e igienizzazione di circuiti e dispositivi. La dottoressa **Sara Lupone**, fisioterapista respiratoria, ha approfondito l’originale argomento della gestione dell’igiene orale che, lungi da essere tema di poco conto, ha un ruolo fondamentale nella prevenzione delle infezioni respiratorie. La dottoressa **Enrica Rolle**, TNPEE, ha fornito indicazioni pratiche per utenti e caregiver nella gestione riabilitativa domiciliare, toccando argomenti molto sollecitati come il *taping* e l’elettrostimolazione (questa poco consigliabile nelle malattie neuromuscolari) e, infine la professoressa **Federica Ricci**, neuropsichiatra infantile, ha approfondito il tema del coinvolgimento gastrointestinale delle patologie neuromuscolari, con attenzione sui problemi di possibile stipsi, incontinenza, pseudo-ostruzione, coliche anche dolorose. È sempre più evidente come la gestione multidisciplinare sia non solo importante ma necessaria e irrinunciabile. Inoltre, è sempre più vero che il ruolo fondamentale per la migliore gestione clinica è quello dell’utente, che deve essere al centro della famosa *équipe*, e con la stessa deve continuamente confrontarsi.



Di certo, lo hanno ben compreso tutti i giovani e tutti gli amici storici che hanno seguito e commentato in maniera interattiva fino all’ultimo l’interessante giornata, nonostante la stanchezza dopo tante ore di attenzione. Questo ci rinforza nella convinzione che dobbiamo continuare a lavorare insieme, a condividere i punti di vista, perché l’obiettivo comune è sempre lo stesso: essere al passo con le più moderne tecnologie, promuovere la ricerca scientifica all’avanguardia, mirare a terapie e trattamenti innovativi, che poggino però sempre sul miglioramento a tutto tondo della qualità della vita dei nostri assistiti.

EMERGENCY CARD

Sono dei documenti di sintesi che contengono le principali informazioni cliniche utili per i medici dell’urgenza-emergenza che si devono prendere cura dei pazienti neuromuscolari.

Scaricale su uildm.org/emergency-card oppure, per ricevere la tua copia cartacea, scrivi a fundraising@uildm.it indicando la scheda che desideri.

SCIENZA & MEDICINA



LA FDA APPROVA GIVINOSTAT PER LA DISTROFIA DI DUCHENNE

Claudio Bruno

IRCCS Istituto Giannina Gaslini

Università degli Studi di Genova, Presidente della CMS UILDM

In data 21 marzo 2024, la Food and drug administration (FDA), l'agenzia statunitense di regolamentazione dei farmaci, ha concesso l'approvazione a Givinostat (DUVYZAT) per il trattamento di individui di età pari o superiore a sei anni con diagnosi di distrofia muscolare di Duchenne (DMD). Givinostat, frutto della ricerca scientifica della compagnia farmaceutica italiana Italfarmaco Group, sarà reso disponibile e commercializzato negli Stati Uniti da ITF Therapeutics, LLC.

La DMD è la forma più comune di distrofia muscolare dell'infanzia e colpisce tipicamente i maschi. Si tratta di una rara malattia muscolare che causa una progressiva debolezza muscolare dovuta alla mancanza di una proteina muscolare chiamata distrofina. Con il passare degli anni, i muscoli si deteriorano causando problemi con la deambulazione e la forza muscolare e, alla fine, problemi respiratori che portano a un decesso precoce.

Duvyzat, un inibitore delle istone deacetilasi (HDAC), è il primo far-

maco non steroideo approvato per la DMD, che può essere utilizzato indipendentemente dalla specifica variante genetica.

Attualmente, non è indicato per il trattamento di individui di età pari o inferiore a cinque anni o pazienti con bassa conta piastrinica.

L'approvazione si basa sui risultati promettenti del trial clinico di fase 3 EPIDYS, che ha coinvolto 179 partecipanti in 11 paesi. Lo studio di fase 3 multicentrico, randomizzato, in doppio cieco e controllato con placebo della durata di 18 mesi, ha dimostrato che il Givinostat è in grado di rallentare efficacemente il deterioramento della funzione motoria rispetto al placebo.

Tutti i partecipanti hanno continuato a ricevere una terapia standard con steroidi durante lo studio e, dopo 18 mesi di trattamento, i pazienti trattati con Duvyzat hanno mostrato un minore declino della funzione muscolare rispetto al placebo. Tra la valutazione iniziale e quella effettuata dopo 18 mesi di trattamento, il gruppo dei pazienti che ha ricevuto

Duvyzat ha impiegato 1,25 secondi per salire quattro gradini, rispetto ai 3,03 secondi dei pazienti che hanno ricevuto il placebo.

Sottolineo l'importanza di questi risultati come speranza concreta per i pazienti e le loro famiglie. L'approvazione da parte della FDA rappresenta un importante traguardo nella ricerca sulla DMD, conseguenza di una collaborazione internazionale e di un impegno decennale. Tuttavia, sono necessarie ulteriori ricerche per confermare l'efficacia a lungo termine del farmaco e valutare la sua sicurezza ed efficacia in diverse fasce d'età e stadi della malattia.

L'obiettivo dei ricercatori è quello di sviluppare terapie sempre più efficaci e personalizzate per migliorare la qualità di vita dei pazienti e delle loro famiglie. La collaborazione tra istituzioni accademiche, cliniche e industria farmaceutica sarà fondamentale per tradurre questi risultati in soluzioni concrete per i pazienti con DMD.

Giacomo Comi, Francesca Magri

Centro Dino Ferrari, Università degli Studi di Milano

Fondazione I.R.C.C.S. Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico

UNO SCENARIO IN EVOLUZIONE



Le distrofie muscolari dei cingoli (LGMD) sono un insieme di malattie caratterizzate da alcuni elementi comuni: la presenza di debolezza progressiva dei muscoli del cingolo scapolare e pelvico, la perdita delle fibre muscolari e la loro sostituzione con tessuto fibroadiposo e la comparsa in età compresa tra la precoce infanzia e l'età adulta. Presentano carattere ereditario, secondo modalità di trasmissione autosomico-dominante o recessiva. Mutazioni in oltre 30 geni differenti causano forme diverse di LGMD. Nonostante queste forme prese singolarmente siano rare, nel loro insieme le LGMD costituiscono la quarta distrofia muscolare più comune, con un'incidenza globale di 0,7/100 mila e una prevalenza di 3/100 mila.

La progressione della malattia tende a essere simmetrica, ma la gravità clinica complessiva e l'età di esordio differiscono notevolmente in base alla variante genetica. L'eterogeneità genetica può anche comportare la presenza di sintomi atipici (per esempio debolezza distale) o causare sintomi aggiuntivi come cardiomiopatia, insufficienza respiratoria, contratture articolari e dolori muscolari. Questo ampio grado di variabilità clinica e la rarità di queste forme complicano non solo la previsione sulla progressione della malattia, ma anche la progettazione di studi clinici. Per ovviare a queste difficoltà, nel

corso degli anni sono state sviluppati, in Italia ma anche a livello internazionale, sia registri di malattia sia studi di storia naturale. Molti di questi sono attualmente attivi.

Al momento attuale non vi sono terapie mediche approvate che agiscano sul difetto molecolare o sui processi patogenetici; mentre la fisioterapia, le terapie sintomatiche, le terapie cardiologiche e l'utilizzo di supporti respiratori sono comunemente usate, laddove indicato.

Tuttavia lo sviluppo del settore terapeutico nelle malattie neuromuscolari ha consentito recentemente di proporre alcuni studi clinici anche per queste forme.

La migliore caratterizzazione genetica associata ai progressi ottenuti negli approcci terapeutici molecolari hanno portato a proposte di terapie di sostituzione genica per almeno tre tipologie. Sono in corso infatti studi clinici controllati di terapia genica in diverse fasi di sviluppo: studi di fase 1/2 per la forma da mutazioni in FKRP (LGMD R9), uno studio di fase 3 per pazienti portatori di mutazioni nel gene codificante il β -Sarcoglicano (LGMD R4) (Mendell 2024) e uno studio di fase 1/2 in partenza a breve nella LGMD da deficit di γ -Sarcoglicano (LGMD R5). In ciascuna di queste sperimentazioni i criteri di inclusione ed esclusione sono mirati a dimostrare la sicurezza e la potenziale efficacia del farmaco.

Le LGMD dominanti non sono suscettibili di un approccio diretto di terapia genica sostitutiva; vi è tuttavia evidenza preclinica che piccole molecole possano essere efficaci nelle forme associate a mutazioni in DNAJB6 (LGMD D1).

Oltre alle terapie su base molecolare, molte terapie volte a influenzare i processi patogenetici e quindi non specifiche per ciascuna forma di distrofia sono attualmente in fase di sperimentazione clinica. Questi includono il targeting della via della miostatina, dell'infiammazione muscolare e dei processi di rigenerazione e di fibrosi. Studi in fase iniziale recentemente completati includono l'utilizzo di farmaci anti-miostatina per migliorare il trofismo muscolare, di farmaci steroidei ed immunomodulatori per ridurre i processi infiammatori.

Infine, nella forma ad esordio giovanile-adulto determinata da mutazioni in FKRP (LGMD R9), una forma caratterizzata da disfunzione della glicosilazione dell' α -Distroglicano, è in corso una sperimentazione clinica controllata basata sulla somministrazione del monosaccaride Ribitolo, sulla base di evidenze pre-cliniche che dimostrano come tale approccio possa mitigare il difetto biochimico alla base della patologia.



L'UTILIZZO DELLA RISONANZA MAGNETICA NELLA FSHD

Mauro Monforte

UOC di Neurologia
Fondazione Policlinico
Universitario A. Gemelli Ircs
Roma

Nel corso degli anni, l'utilizzo di tecniche di imaging, e in particolare l'applicazione della Risonanza Magnetica (RM) allo studio delle malattie muscolari, ha permesso di caratterizzare in modo più accurato l'interessamento dei singoli muscoli e si è rivelato uno strumento prezioso nel seguire il decorso della malattia.

La RM è una metodica che si basa sull'utilizzo di campi magnetici molto potenti, ed è sicura e innocua perché non usa le radiazioni ionizzanti. Nel corso dell'esame vengono adoperate particolari sequenze di impulsi a radiofrequenza (simili a quelli usati per le trasmissioni radio e televisive) che perturbano l'equilibrio degli atomi che compongono i diversi tessuti del nostro corpo. Quando questi ultimi ritornano al loro stato di partenza e si orientano secondo l'andamento del campo magnetico, viene generato il segnale che, adeguatamente processato, viene trasformato nelle immagini radiologiche. Nella RM muscolare convenzionale, le sequenze più utilizzate permettono di visualizzare il contenuto di grasso con ottima definizione anatomica (sequenze T1 pesate) e il contenuto di acqua (sequenze denominate STIR, Short Tau Inversion Recovery).

Nell'Istituto di Neurologia del Policlinico Gemelli di Roma è stato possibile, negli ultimi 15 anni, raccogliere un'ampia casistica di studi RM in individui con FSHD e visualizzare in modo dettagliato i muscoli delle spalle, del tronco, dell'addome, della pelvi e degli arti inferiori.

La RM ha dimostrato una maggiore sensibilità rispetto a ogni test o esame clinico nella definizione della distribuzio-

ne topografica, della tipologia e del grado di interessamento di ogni singolo muscolo così come, in studi longitudinali, nella definizione della progressione della malattia. In particolare, è stato evidenziato come nei pazienti con FSHD:

- 1) coesistano muscoli affetti e muscoli apparentemente normali;
- 2) sia presente una variabile proporzione di muscoli con caratteristiche di sostituzione adiposa irreversibile, evidente come aree di aumento del segnale (iperintensità) nelle sequenze T1 pesate;
- 3) possano essere osservate singole o multiple aree focali di iperintensità nelle sequenze STIR. Tali iperintensità sono dovute ad aree di infiammazione/edema muscolare e supportano l'ipotesi di un possibile contributo dell'infiammazione alla patogenesi e alla progressione della malattia. Inoltre, tali aree possono essere osservate anche in muscoli che appaiono normali nelle sequenze T1, suggerendo che l'infiammazione rappresenti uno stadio precoce dell'interessamento del singolo muscolo;
- 4) in tutti i pazienti con FSHD ogni singolo muscolo può trovarsi in uno dei seguenti stadi di interessamento: i) apparentemente non affetto (normale sia nelle sequenze T1 pesate che in quelle STIR); ii) colpito da un processo infiammatorio (normale nelle sequenze T1 pesate ma con

iperintensità nelle sequenze STIR); iii) progressivamente sostituito da tessuto adiposo;

5) in numerosi pazienti che sono stati sottoposti a più di un esame di RM, si è inoltre potuto apprezzare come lo stadio di irreversibile sostituzione adiposa sia preceduto da uno stadio di iperintensità nelle sequenze STIR. Pertanto, la presenza di lesioni iperintense nelle sequenze STIR è considerata un biomarcatore di malattia in fase attiva.

L'esperienza personale dei centri che usano la RM nella loro pratica clinica per lo studio delle malattie neuromuscolari appare concorde nel considerare questo strumento un valido aiuto nel processo diagnostico.

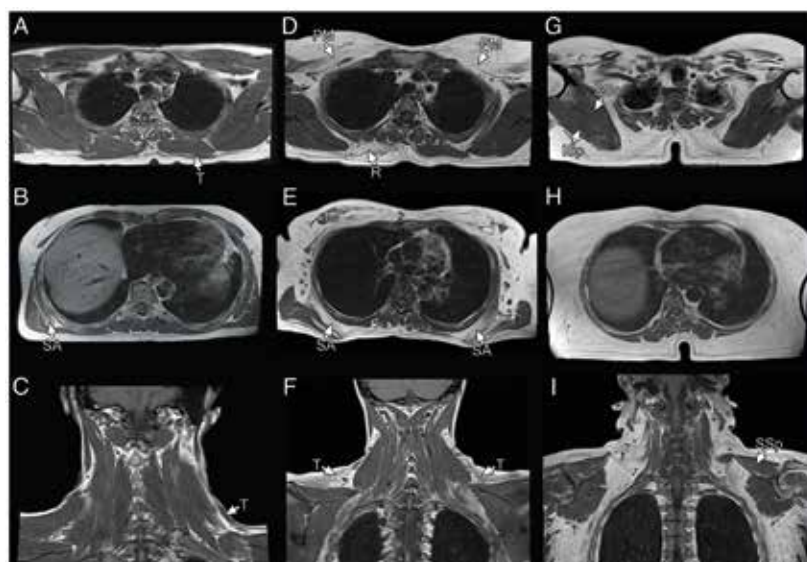
Per confermare questo aspetto è stato condotto uno studio in cui sono state valutate le RM di circa 300 pazienti con diverse forme di malattie muscolari, che hanno alcune caratteristiche in comune con la FSHD e che potrebbero quindi determinare dei dubbi diagnostici. Attraverso l'identificazione di semplici caratteristiche di RM e l'applicazione di tecniche di machine learning, sono state identificate delle combinazioni di interessamento e risparmio muscolare che possono diagnosticare l'FSHD in modo molto accurato. La validazione dei risultati ottenuti con dati provenienti da tutti i centri appartenenti al Gruppo clinico italiano per lo studio della FSHD fa parte delle progettualità del gruppo stesso, ed è stata oggetto di richiesta di un finanziamento al recente bando AFM-Telethon.

La RM muscolare permette però di andare ben oltre: esistono per esempio metodiche avanzate che quantificano il contenuto di grasso all'interno dei singoli muscoli, permettendo di utilizzare queste misure come biomarcatori di progressione di malattia e pertanto come strumento per valutare l'efficacia di un trattamento. Sul panorama inter-

nazionale numerosi sono gli studi effettuati o in corso mirati a delineare la storia naturale "radiologica" della malattia nella FSHD. I risultati disponibili indicano che le misure quantitative in RM correlano bene con i parametri clinici, sono potenzialmente molto sensibili nel valutare come la malattia evolve nel corso del tempo e che i muscoli con sostituzione adiposa in fase intermedia sono maggiormente a rischio di peggioramento.

Da queste esperienze sono nate anche delle società che automatizzano le complesse operazioni tecniche necessarie ad effettuare queste misurazioni e offrono i loro servizi all'interno dei trial clinici, come nel recente studio ReDUX4 di Fulcrum Therapeutics.

Il ruolo della RM appare quindi essenziale nello studio di questa malattia sotto molteplici punti di vista: per avere una comprensione più globale di come la malattia colpisce ogni singolo paziente, con informazioni che possono essere utilizzate anche per personalizzare il lavoro riabilitativo; per seguire nel corso del tempo l'andamento della malattia, identificando precocemente i muscoli a rischio di progressione clinica; per fornire supporto nelle procedure di arruolamento, selezione, stratificazione e valutazione degli esiti nel corso della sperimentazione di nuovi farmaci. Molte delle considerazioni fatte sull'utilità della RM muscolare nella FSHD valgono anche per le altre forme di distrofia muscolare, poiché comuni sono le problematiche da affrontare. Pertanto, tutti i progressi, tecnici e analitici, che vengono fatti su questo fronte nella FSHD possono essere poi applicati a cascata alle altre malattie, in un circolo virtuoso che porta un passo alla volta ad avvicinarci alla cura per questa e per tutte le altre distrofie muscolari.



Immagini di RM in pazienti con FSHD e diversa gravità di malattia (sequenze T1 pesate).

Nei pazienti con malattia iniziale (A-C) il coinvolgimento è generalmente limitato ai muscoli trapezio e serrato anteriore, spesso in modo asimmetrico. Nei pazienti moderatamente affetti (D-F), una combinazione frequente è costituita dal coinvolgimento bilaterale del trapezio, del serrato anteriore, del grande pettorale e dal coinvolgimento asimmetrico dei romboidi. Nella malattia più avanzata (G-I), vengono coinvolti altri muscoli, ma con il tipico risparmio completo del sovraspinato, dell'infraspinato e del sottoscapolare. T: trapezio; SA: serrato anteriore; PM: grande pettorale; R: romboidi; SSp: sovraspinato; ISp: infraspinato; SSc: sottoscapolare.

Figura riprodotta senza modifiche dal lavoro: Tasca G et al. Upper girdle imaging in facioscapulohumeral muscular dystrophy. PLOS ONE. 2014; 9(6): e100292. doi:10.1371/journal.pone.0100292. Licenza CC BY 4.0

SCIENZA&M.

E ORA UN PO' DI RESPIRO

IL CORSO UILDM SULLA RIABILITAZIONE RESPIRATORIA



Alessia Fabiano
CMS UILDM

Dopo la nascita della 1^a *consensus conference* di UILDM sul trattamento delle complicanze respiratorie del 2021, dopo il Covid che ci ha costretto a una battaglia faticosa che ci ha portato lontano dai nostri cari pazienti, dopo una ripresa del percorso formativo e di confronto a fianco di UILDM con webinar, dove abbiamo affrontato diversi argomenti anche relativi all'ambito respiratorio, noi della Commissione Medico-Scientifica UILDM (CMS) siamo pronti per intraprendere questo viaggio itinerante presso le sedi delle Sezioni sul territorio nazionale, per ricominciare a parlare dal vivo di riabilitazione respiratoria.

Il gruppo di lavoro costituito dal Prof. Andrea Vianello, Prof. Fabrizio Racca, Dott.ssa Sara Lupone e da me è pronto per la prima tappa del viaggio presso la sede UILDM di Varese nel primo semestre del 2025, dove affronteremo il trattamento dell'insufficienza respiratoria nelle malattie neuromuscolari con la ventilazione meccanica non invasiva (come, quando e perché è indicata, quali modalità e strumenti sono necessari per il buon esito del trattamento), indicazioni e problematiche legate alla ventilazione meccanica invasiva e la fisioterapia respiratoria (in particolare la disostruzione bronchiale manuale con le manovre di spinta toraco-addominale, la tecnica dell'air-stacking e le tecniche di assistenza alla tosse di tipo meccanico con "la macchina della tosse").

Non mancherà una parte dedicata alla gestione delle emergenze respiratorie, particolarmente in ambito domiciliare, argomento importante che ha l'obiettivo di messa in sicurezza e risoluzione di problematiche "banali", senza dover ricorrere necessariamente a un accesso ospedaliero.

Il corso si dividerà in una parte didattica che si svolge nella mattinata, mentre il pomeriggio avrà un taglio pratico, con esercitazioni a gruppi sugli argomenti trattati e con la possibilità di utilizzo delle varie strumentazioni utilizzate nella gestione dell'insufficienza respiratoria.

Sarà un momento di formazione e incontro con operatori sanitari che lavorano nel campo delle distrofie muscolari, per entrare nel vivo della riabilitazione respiratoria, con l'obiettivo di stimolare la conoscenza e l'expertise.

L'invito è esteso anche alle persone con malattie neuromuscolari e ai loro caregiver, questi ultimi così necessari nella cura e presa in carico della persona con distrofia muscolare. Proprio per dare modo al caregiver di sviluppare o accrescere le modalità corrette di utilizzo degli ausili di assistenza respiratoria, abbiamo previsto un gruppo di esercitazione solo per queste figure assistenziali.

Siamo sicuri che sarà un evento che arricchirà tutti, docenti e discenti, sia da un punto di vista professionale sia personale.

I disturbi respiratori del sonno (DRDS) sono frequenti nelle patologie neuromuscolari. La debolezza muscolare respiratoria può presentarsi in numerose patologie neuromuscolari e la sua caratteristica è di manifestarsi durante il riposo notturno. Questo accade in quanto in alcune fasi del sonno è fisiologicamente presente un rilassamento muscolare con modifica del pattern respiratorio del soggetto normale e una riduzione del drive respiratorio; in tali fasi il lavoro respiratorio rimane pressoché totalmente a carico del muscolo diaframma che, in posizione supina, risulta meno efficiente, con conseguente riduzione del volume corrente. I principali DRDS sono rappresentati dall'ipoventilazione notturna e dal collasso delle vie aeree superiori, due aspetti che possono variamente combinarsi nelle diverse patologie neuromuscolari.

I DISTURBI RESPIRATORI NEL SONNO NELLE PATOLOGIE NEUROMUSCOLARI

Fabrizio Rao

Direttore Clinico
Centro NeMO di Arezano

L'ipoventilazione notturna è frequente quando la capacità vitale del paziente scende al di sotto del 40% del valore teorico, ed è la principale indicazione all'avvio della ventilazione non invasiva (NIV). Secondo l'AASM (American Academy of Sleep Medicine) vi sono sostanzialmente 2 definizioni di ipoventilazione per gli adulti:

1. valore di $\text{PaCO}_2 > 55$ mmHg per ≥ 10 minuti;
2. valore di $\text{PaCO}_2 > 10$ mmHg rispetto al valore supino in veglia con CO_2 maggiore di 50 mmHg per più di 10 minuti.

Per i bambini i criteri sono diversi: si considerano significativi valori di PaCO_2 (o surrogato) > 50 mmHg per più del 25% del tempo di sonno totale.

La sintomatologia che può presentarsi come risultato di una ipoventilazione notturna non riconosciuta è tipicamente caratterizzata da cattiva qualità del sonno, cefalea al risveglio, sonnolenza diurna, irritabilità; tali sintomi, peraltro generici, poco specifici e spesso sottostimati dal paziente, vanno sistematicamente ricercati quando si sospetti ipoventilazione notturna durante la visita ambulatoriale e periodicamente rivalutati nel tempo.

Il ridotto tono della muscolatura faringea durante il sonno può arrivare a determinare un quadro apnoico ostruttivo configurante una vera e propria sindrome delle apnee ostruttive (OSAS), condizione che può richiedere una presa in carico ventilatoria.

Altri esami utili per verificare la presenza di apnee ostruttive da collasso dinamico delle vie aeree o di apnee centrali da alterato pattern respiratorio durante il sonno sono la saturimetria notturna (da utilizzarsi principalmente come metodo di screening per la sua scarsa sensibilità) e soprattutto la registrazione poligrafica nelle sue plurime configurazioni; tale esame permette di identificare la genesi ostruttiva, centrale o pseudocentrale degli eventi apnoici notturni e di sospettare l'ipoventilazione in presenza di desaturazioni toniche prolungate.

La corretta valutazione e identificazione dei disturbi respiratori durante il sonno consente, inoltre, l'ottimizzazione dei parametri ventilatori in corso di adattamento NIV, risultando essenziale nella presa in carico dei pazienti con patologie neuromuscolari.

SCIENZA&M.

TRANSLARNA DI NUOVO DISPONIBILE

Anna Lia Frongia

Fondazione Policlinico Gemelli, Roma

Fondazione UILDM Lazio

La distrofia muscolare di Duchenne è la distrofia muscolare più frequente in età pediatrica. È caratterizzata da progressiva debolezza e perdita delle autonomie motorie, per fragilità e degenerazione della fibra muscolare. Il difetto è legato a mutazioni nel gene DMD, che codifica la distrofina, proteina essenziale per la stabilità della fibra muscolare. Le mutazioni più frequenti includono delezioni out of frame (65%), duplicazioni in uno o più esoni e mutazioni nonsense (10-15%). Queste ultime causano la formazione di un codone di stop prematuro nell'mRNA, interrompendo la traduzione della proteina e producendo una distrofina trunca.

Il Translarna (Ataluren) agisce “bypassando” il codone di stop prematuro e consente la sintesi di una proteina completa. La molecola è stata identificata nel 1998 e il suo iter per l'immissione in commercio ha visto la luce in Italia solo nel 2014, quando, mediante una procedura di autorizzazione condizionata (CMA), l'EMA ha reso il Translarna disponibile per i pazienti con mutazione nonsense dai 5 anni in su.

Nel settembre 2023, dopo 9 anni di utilizzo, il Comitato per i medicinali per uso umano (CHMP) non ha autorizzato il rinnovo della CMA, pur permettendo ai pazienti già in trattamento di continuare a ricevere il farmaco in attesa degli esiti del riesame. Il 24 gennaio 2024, per il mancato raggiungimento dei dati di efficacia, il CHMP ha confermato il parere negativo.

In risposta, la comunità internazionale Duchenne si è mobilitata ancora una volta richiedendo l'intervento della Commissione Europea (CE) per decidere in via definitiva sull'approvazione del farmaco. Il 20 maggio 2024, la CE ha chiesto al CHMP la rianalisi dei dati, inclusi quelli del registro STRIDE, il più grande studio real-world sui pazienti con mutazioni nonsense. Ciò significa che, per ora, il Translarna resta disponibile in Italia e in Europa secondo l'autorizzazione vigente.

La distrofia muscolare di Duchenne è una malattia progressiva e guadagnare tempo, in attesa di terapie specifiche, è fondamentale. Anche se i risultati a breve termine sembrano ancora poco consistenti, i dati raccolti nel registro internazionale potranno fornire informazioni più evidenti sul profilo di efficacia del farmaco nel lungo termine.

ECCO I COMMENTI DI ALCUNI SPECIALISTI DEI CENTRI CLINICI NEMO ESPERTI DELLA MATERIA, RISPETTO ALLA RITORNATA DISPONIBILITÀ DEL FARMACO IN ITALIA.

“Siamo felici di questa notizia. Come comunità scientifica abbiamo supportato questo percorso di approvazione perché il farmaco, pur non rappresentando la cura definitiva per la malattia, sappiamo che può dare una possibilità in più per i ragazzi che hanno la mutazione non senso della malattia. Anche alla luce dell'esperienza diretta del suo utilizzo, infatti, abbiamo evidenza che può contribuire al rallentamento della progressione dei sintomi.

Ed ora, con l'approvazione definitiva di EMA, sarebbe auspicabile che, sulla base della decisione clinica, si possa continuare la terapia a prescindere dalla deambulazione dei ragazzi. È un momento importante che tutti accogliamo con grande gioia e che ci auspichiamo possa essere un passo concreto in più per garantire in futuro nuove terapie”.

Emilio Albamonte

Neuropsichiatra infantile
del Centro Clinico NeMO di Milano

“Mi sembra una vittoria per i ragazzi e bambini con distrofia di Duchenne con mutazioni non senso. Questo risultato valorizza il grande lavoro della 'comunità Duchenne': un vero network formato da ricercatori, clinici e pazienti, che ha dimostrato di riuscire a compiere un enorme lavoro di sinergia, per portare avanti una battaglia agendo su più fronti, dalla ricerca di base a quella clinica, al dialogo con le istituzioni e con le agenzie regolatorie. Siamo molto contenti!”

Marika Pane

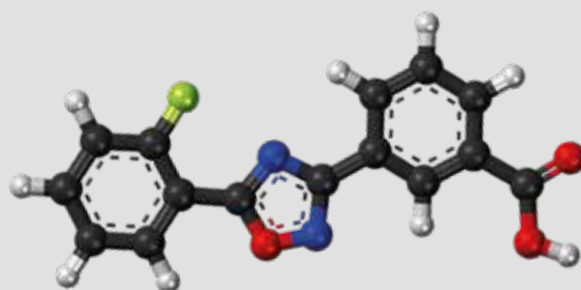
Direttrice Clinica del Centro NeMO
di Roma, Area pediatrica

“La recente notizia della revisione da parte di EMA della decisione di rinnovare l'autorizzazione per Translarna è un grande successo per tutta la comunità di clinici e associazioni di pazienti, che negli ultimi mesi si sono mobilitati per rendere tutto questo possibile. Questa decisione ci permette di continuare a dare una speranza a tutti i nostri pazienti che già utilizzano da anni questo farmaco con beneficio e a tutte le famiglie che nei prossimi mesi riceveranno questa diagnosi.

Nuove e promettenti molecole sono attualmente in corso di studio ma è importante che Ataluren, che ricordo in questo momento è l'unico farmaco autorizzato per il trattamento della distrofia muscolare di Duchenne, possa continuare ad essere garantito ai pazienti con mutazione nonsense, e che gli studi approvativi e i recenti dati di real world raccolti in questi mesi hanno dimostrato beneficiare di questa terapia”.

Simona Damoioli

Neuropsichiatra Infantile
del Centro Clinico NeMO di Brescia



SARCOGLICANOPATIE, LE PROMESSE DEL CORRETTORE C17

PREMIO
AIM 2023 - GFB

Alberto Benetollo

Dipartimento di Scienze biomediche
dell'Università di Padova

Sono Alberto Benetollo e sono al terzo anno del Dottorato di ricerca presso il Dipartimento di Scienze biomediche dell'Università di Padova. Lavoro nel laboratorio della Prof.ssa Dorianna Sandonà che, da anni, studia delle rare forme di distrofia muscolare chiamate sarcoglicanopatie.

A giugno dell'anno scorso, il lavoro che ho svolto negli ultimi due anni ha ricevuto un premio da parte dell'associazione GFB (Gruppo Familiari Beta-sarcoglicanopatie), durante il congresso AIM (Associazione Nazionale di Miologia) 2023. Perciò vorrei, prima di tutto, ringraziare i GFB per il riconoscimento e per il loro grandissimo lavoro di supporto e sostegno a favore della ricerca e delle famiglie delle persone con sarcoglicanopatia.

Vorrei ora spiegarvi meglio di cosa mi occupo e raccontarvi i risultati raggiunti finora con la mia ricerca. All'interno del nostro gruppo, il mio compito è quello di caratterizzare le proprietà farmacologiche di una molecola chiamata 'correttore C17'.

Questa piccola molecola chimica sembra essere un promettente candidato farmaco per il trattamento delle sarcoglicanopatie, in particolare le forme causate da mutazioni missenso, cioè mutazioni che cambiano un solo amminoacido all'interno del sarcoglicano e che rappresentano circa il 59% di tutte le mutazioni identificate a oggi di questi geni.

Cosa sono i sarcoglicani e perché sono importanti? I sarcoglicani sono 4 proteine (α , β , γ , δ) che formano un complesso sulla membrana delle cellule muscolari scheletriche e cardiache. Qui hanno una funzione strutturale e rinforzano la membrana durante la contrazione muscolare. Di conseguenza, quando una di queste proteine è mutata assistiamo a una perdita di funzione e la stabilità della membrana delle cellule muscolari è compromessa. Il risultato è un danno muscolare che peggiora nel tempo. Sulla base del sarcoglicano mutato, si possono identificare 4 diverse forme di sarcoglicanopatia (α , β , γ , δ), dette anche LGMDR3-6.

Quando una mutazione missenso colpisce un sarcoglicano, viene prodotta una proteina con una struttura/forma scorretta, che viene immediatamente riconosciuta dalla cellula come "sbagliata" e quindi distrutta, causando così la perdita di funzione. Se trattiamo le cellule isolate dal muscolo di pazienti con sarcoglicanopatia con la molecola C17 osserviamo un recupero della proteina, che ritorna sulla membrana della cellula. Se questi trattamenti vengono effettuati in un modello di α -sarcoglicanopatia sviluppato in topo, osserviamo che il recupero è accompagnato da un aumento della forza muscolare. In altre parole, quando il sarcoglicano mutato incontra il correttore C17, la proteina viene aiutata a raggiungere una struttura capace di interagire con gli altri sarcoglicani, permettendo all'intero complesso di raggiungere la membrana delle cellule muscolari, dove può riprendere a svolgere il proprio ruolo.

Questo risultato è molto importante perché ci dice che, anche se la forma di un sarcoglicano mutato è "scorretta", esso ha la potenzialità di funzionare ugualmente se viene aiutato dalla presenza del correttore C17.

Il correttore C17 non è ad oggi un farmaco approvato per altre malattie, di conseguenza, prima di iniziare qualsiasi sperimentazione sui pazienti, sono necessari studi farmacologici che stabiliscano oltre l'efficacia, anche la sicurezza della molecola che deve inoltre possedere caratteristiche adatte per essere assunta come farmaco.

A questo scopo, in questi anni ho cercato di comprendere al meglio il comportamento del composto C17 nell'organismo, ovvero come la molecola viene assorbita e si distribuisce ai diversi organi e tessuti. In secondo luogo ho verificato se la molecola avesse qualche effetto tossico su cellule modello, in vitro, infine ho valutato quali effetti potesse avere a livello di organi come fegato, reni, milza, polmoni, ecc.

Questo lavoro è stato possibile grazie alla collaborazione tra diversi laboratori del Dipartimento di Scienze biomediche dell'Università di Padova e non solo. Grazie infatti al prezioso aiuto delle Dr.sse Sofia Parrasia, Lucia Biasutto, Eylem Emek Akyurek e della mia collega, vicina di bancone, Dr.ssa Martina Scano, siamo riusciti a caratterizzare al meglio il composto e i dati verranno prossimamente pubblicati.

Ciò che abbiamo evidenziato grazie a questi studi sul topo è che il composto viene assorbito velocemente, si distribuisce bene nel corpo senza causare danni collaterali evidenti, l'organismo è in grado di metabolizzarlo ed eliminarlo.

Un aspetto molto interessante è che il correttore C17 raggiunge in quantità terapeuticamente efficace il muscolo scheletrico e il cuore, ovvero i due bersagli principali ai quali dobbiamo mirare in prospettiva di curare la malattia.

Abbiamo anche osservato che, allungando l'intervallo tra una iniezione e l'altra del correttore C17, ovvero trattando ogni due giorni, otteniamo lo stesso beneficio del trattamento giornaliero descritto negli studi pubblicati dalla Dott.ssa Scano nel 2022.

Quello che ora vorrei indagare più approfonditamente è la durata dell'effetto terapeutico. Vorrei cioè capire per quanto tempo il sarcoglicano mutato, ma recuperato grazie al trattamento con il correttore C17, rimane al proprio posto a svolgere il compito di stabilizzatore della membrana. Inoltre, vorrei verificare altre possibili vie di somministrazione (orale o sottocutanea) della molecola. Questo è un aspetto importante considerando che, qualora il correttore C17 venisse approvato come farmaco, il trattamento sarebbe comunque cronico e la somministrazione orale potrebbe essere facilmente accettata dai pazienti. Il nostro obiettivo è dunque quello di completare la fase pre-clinica di studio della molecola e raggiungere velocemente la fase clinica, così che un giorno non troppo lontano il correttore C17 possa diventare un farmaco per i pazienti con la sarcoglicanopatia. Questo è il mio obiettivo e quello del nostro gruppo di ricerca.

Come ultima cosa vorrei mandare un grande abbraccio a tutte le persone con sarcoglicanopatia e ai loro caregiver, persone preziose e di fondamentale importanza nella vita di ogni giorno. Vorrei inoltre ringraziare UILDM, tutte le associazioni di pazienti e familiari che ogni giorno lavorano duro per migliorare la vita dei pazienti. Infine, una menzione alla Fondazione Telethon che ci dà la possibilità di portare avanti la ricerca per questa malattia rara.



Il team della professoressa Dorianna Sandonà (al centro a sinistra), di cui fa parte anche Alberto Benetollo (in alto a sinistra).

PREMIO AIM 2023
- MIGLIOR
MUSCLE CLUB



RABDOMIOLISI, CRAMPI E MIALGIE

UN FENOTIPO ATIPICO DI UNA VARIANTE DEL GENE SCN4A

Giulia Tammam

Dipartimento di Scienze del Sistema Nervoso e del Comportamento
Università di Pavia
IRCCS Fondazione Mondino, Pavia

Le mutazioni del gene *SCN4A* si associano a un ampio spettro di fenotipi di malattia. I fenotipi più comunemente riscontrati sono rappresentati dalle miotonie non distrofiche, il cui segno distintivo è proprio rappresentato dalla presenza di fenomeni quali miotonia o paramiotonia, e dalle paralisi periodiche, che invece si caratterizzano per deficit episodici e improvvisi di forza muscolare, spesso scatenati da trigger di diversa natura, e associati, alle volte, ad alterazioni della concentrazione del potassio sierico. In letteratura vengono sempre più frequentemente descritti dei casi di malattia, molto più rari, che tendono a discostarsi, per caratteristiche cliniche, dai fenotipi più comuni precedentemente descritti, rendendo spesso difficile la diagnosi. Riportiamo qui il caso di una giovane paziente con una mutazione di *SCN4A* e una presentazione clinica di malattia piuttosto inusuale, che ci ha ricordato l'importanza di valutare sempre ipotesi alternative nel processo diagnostico.

Una donna di 24 anni veniva accompagnata in Pronto soccorso per comparsa di intenso dolore muscolare, crampi e debolezza agli arti inferiori dopo aver svolto un'attività fisica di moderata intensità. Agli esami ematici presentava un importante incremento delle CPK (> 50.000 U/L) associato, inoltre, a elevazione degli indici di funzionalità epatica (AST 423 U/L, ALT 93 U/L) e una riduzione del potassio sierico (K^+ 2,4 mmol/L). Si configurava, quindi, un quadro clinico compatibile con una rabdomiolisi e la paziente veniva, pertanto, ricoverata presso il reparto di Nefrologia. Durante il ricovero veniva effettuato un trattamento endovenoso idratante e una supplementazione di potassio, con progressivo miglioramento clinico e degli esami di laboratorio. Venivano, inoltre, escluse le principali cause acquisite di rabdomiolisi e, alla risoluzione dei sintomi, la paziente veniva dimessa. Al rientro al domicilio, su consiglio del medico curante, effettuava dei controlli periodici degli esami ematici con riscontro di lieve ma persistente elevazione delle CPK (intorno a 300 U/L), associata a incremento più spiccato in corrispondenza di sforzi fisici lievi, quali lunghe camminate, (fino a 4000 U/L) senza mai pre-

sentare altri segni suggestivi per un ulteriore episodio di rabdomiolisi o improvvisi cedimenti agli arti inferiori. La paziente presentava, inoltre, frequenti crampi, mialgie, associati a sensazione di rigidità muscolare e fatica precoce, sempre in concomitanza a sforzi fisici, anche di lieve entità, con recupero nell'arco di alcune ore. Per tali motivazioni effettuava una prima visita neurologica presso il nostro Istituto. La paziente non presentava ulteriori antecedenti medici di rilievo e riferiva una normale acquisizione delle principali tappe motorie e del linguaggio durante l'infanzia. Alla raccolta della storia familiare emergeva che sia la madre sia la nonna materna presentavano una sintomatologia crampiforme dall'età di 50 anni circa, mai indagata, ma per cui la madre, a seguito dell'episodio di rabdomiolisi della figlia, aveva dosato le CPK che erano risultate nei limiti di norma. Alla valutazione clinica non si evidenziavano reperti di anormalità e, nel sospetto di una patologia muscolare, la paziente veniva sottoposta a una serie di esami di laboratorio e strumentali risultati tutti negativi (elettroencefalografia ed elettromiografia, RM muscolare degli arti inferiori, dosaggio plasmatico di lattato e ammonio dopo sforzo muscolare isometrico). Tuttavia, valutata la storia clinica, nel sospetto di una miopatia geneticamente determinata, veniva effettuato in prima battuta l'esame genetico per il pannello dei geni associati a miopatie metaboliche, successivamente esteso ai geni associati a canalopatie, tra i quali *SCN4A*, con identificazione esclusiva di una variante in eterozigosi del gene *SCN4A* c.2147T>A. La madre della paziente, essendo sintomatica anch'essa per crampi, sebbene in misura più lieve rispetto alla figlia, veniva testata per la stessa variante con esito positivo.

La rabdomiolisi è una manifestazione estremamente rara nelle canalopatie. Ricercando in letteratura, sono riportati unicamente due casi geneticamente accertati: nel primo caso era stata identificata una variante del gene *SCN4A* in una piccola paziente di 8 anni con episodi ricorrenti di rabdomiolisi e debolezza muscolare persistente con peggioramento episodico; il secondo caso era invece associato a una variante del gene *CACNA1S*, identificata in un paziente di 36 anni con unico episodio di rabdomiolisi, ma con riscontro agli esami di laboratorio di incremento fluttuante delle CPK, in assenza di ulteriore sintomatologia e segni clinici o strumentali compatibili con miotonia, paramiotonia o episodi di paralisi periodica, analogamente alla nostra paziente.

Diverse mutazioni genetiche possono predisporre ad episodi di rabdomiolisi: le principali condizioni genetiche associate sono rappresentate dalle miopatie metaboliche, le distrofie muscolari e infine dai disturbi associati a mutazioni del gene *RYR1*. Recentemente, altri geni sono stati identificati come potenzialmente responsabili di un incremento della suscettibilità alla rabdomiolisi e, tra questi, è stato aggiunto *SCN4A*. Considerando i principali sintomi riferiti dalla nostra paziente (le mialgie, il senso di rigidità muscolare, i crampi indotti dallo sforzo fisico e la fatica precoce durante l'esercizio) e l'assenza delle principali manifestazioni riconducibili alle varianti di *SCN4A*, il fenotipo di malattia in questione assomiglia a quello descritto dai ricercatori finlandesi, caratterizzato da una sintomatologia analoga sebbene in assenza di segni quali miotonia, paramiotonia o di episodi di paralisi periodica, ma associato a una variante di *SCN4A* differente rispetto a quella della nostra paziente. Infatti, nonostante il riscontro dell'ipopotassiemia, durante l'episodio di rabdomiolisi, suggestivo per una paralisi periodica ipopotassiémica, la nostra paziente non ha mai presentato alcun segno clinico o strumentale tipicamente associato a tale patologia.

La rabdomiolisi può rappresentare, quindi, una rara, sebbene non trascurabile, manifestazione clinica di varianti patogeniche del gene *SCN4A*, anche in assenza di segni clinici o strumentali di miotonia, paramiotonia o paralisi periodica, che invece solitamente costituiscono gli elementi caratteristici di tali patologie. Nella nostra paziente, la predominanza di sintomi quali mialgie e fatica precoce, analoghi a quelli descritti nella coorte finlandese, anche se determinata da una variante di *SCN4A* differente, suggeriscono una simile alterazione funzionale della proteina canale.

Concludendo, le varianti del gene *SCN4A* dovrebbero essere tenute in considerazione nella diagnosi differenziale di episodi di rabdomiolisi, anche in assenza delle principali manifestazioni cliniche di miotonia, paramiotonia o paralisi periodiche, in particolare dopo l'esclusione delle cause più comuni, al fine di formulare tempestivamente la diagnosi corretta.

SCIENZA&M.

Dopo la prima tappa a Pordenone di ottobre 2023, il "Giro d'Italia rivisitato" del gruppo itinerante di terapisti on the road prosegue.

FACCIAMO... LA RIABILITAZIONE MOTORIA NELLE DISTROFIE MUSCOLARI! LA SECONDA TAPPA

**Cristina
Sancricca**
CMS UILDM

Si tratta di un progetto di formazione svolto sul territorio, su iniziativa della Commissione Medico-Scientifica (CMS) UILDM, che nasce da una mappatura delle attività sanitarie e riabilitative svolte dalle Sezioni. Da una survey online è emerso il bisogno di realizzare una vera e propria formazione sul campo: il progetto ha quindi la missione di condividere la nostra esperienza sulla Riabilitazione motoria e respiratoria nelle distrofie muscolari, sulla base dei documenti di Consensus realizzati negli ultimi anni da UILDM.

In merito agli attori possiamo senz'altro dire che una maglietta rosa la abbiamo indossata anche noi: il gruppo di lavoro motorio infatti è tutto al femminile, con professioniste esperte selezionate dai più importanti centri di Italia. Da sud a nord, si sono messe in viaggio la terapeuta della neuropsicomotricità dell'età evolutiva (TNPEE) Teresa Vespino da Brindisi (IRCSS Medea), la fisioterapista Marta Briganti da Roma (Fondazione UILDM Lazio) e la terapeuta occupazionale Serena Licchelli sempre da Roma (NeMO Adulti Roma e Fondazione UILDM Lazio), la terapeuta occupazionale Irene Malberti del NeMO Milano e la TNPEE Enrica Rolle da Torino (AOU Città della Salute), oltre alla sottoscritta Cristina Sancricca, neurologa di Fondazione UILDM Lazio, e alla fisiatra Elena Carraro del NeMO Milano, in rappresentanza della CMS. Le giornate di lavoro hanno l'intento di essere formative e davvero pratiche, con lezioni frontali ma soprattutto sessioni di approfondimento

in gruppi. Sono realizzate con il patrocinio di società scientifiche e associazioni di pazienti e coinvolgono le officine ortopediche locali, che mettono a disposizione gratuita ausili e ortesi. I corsi sono accreditati ECM e si rivolgono a un numero massimo di 36 discenti.

La tappa di Pordenone è stata raggiunta il 21 ottobre 2023: il presidente e i colleghi della Sezione locale ci hanno accolto presso gli ambulatori e la palestra della organizzatissima sede, dove abbiamo lavorato insieme sul tema della riabilitazione motoria delle distrofie muscolari.

La giornata è stata densa, stancante ma piena di contenuti, l'adesione è stata completa, con discenti provenienti dalle più importanti strutture sul territorio, il che ha permesso preziosi momenti di scambio e confronto.

E dopo il 'profondo nord', così come i colleghi lo hanno definito, il 6 aprile 2024 siamo volati in Sardegna presso la sede UILDM di Sassari: una bellissima casa vacanze in riva al mare di Platamona. Ancora una volta adesione piena, partecipazione entusiasta del territorio, le officine ortopediche presenti, professionali e disponibili, e in questa seconda tappa abbiamo anche avuto il piacere di incontrare utenti e caregiver che hanno condiviso con noi le loro esperienze tecniche e il loro punto di vista, il più prezioso.

Il Giro d'Italia rivisitato non si ferma, il prossimo corso di riabilitazione neuromotoria è in programmazione entro la fine di questo 2024 e con l'anno nuovo avvieremo gli incontri di riabilitazione respiratoria nella nostra bella Italia. Per scambiare esperienze e crescere insieme.

DIVENTO GRANDE

LA TRANSIZIONE DELLA CURA E PRESA IN CARICO

**Giulia Ricci, Francesca Torri,
Roberto Chiappini, Mariaconcetta Rende,
Gabriele Siciliano**

Neurologia AOUP, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Pisa

**Michele Sacchini, Francesca Pochiero,
Chiara Ticci, Elena Procopio**

Unità Malattie Metaboliche, Dipartimento di Neuroscienze, Ospedale Meyer, Firenze

Guja Astrea, Roberta Battini

Ircs Stella Maris, Calambrone, Pisa

Per i pazienti con una malattia neuromuscolare, la fase di transizione dal centro specialistico pediatrico al neurologico dell'adulto rappresenta un processo complesso e delicato, che coinvolge pazienti nella tarda infanzia e adolescenza, caregiver e operatori sanitari. I cambiamenti legati all'età e le differenze nei sistemi sanitari necessitano di un'attenta integrazione e di una trasformazione graduale. Purtroppo in molti casi questo delicato momento avviene a fronte del coinvolgimento personale e agli sforzi di pazienti, famiglie, associazioni e operatori sanitari, per la mancanza di un percorso strutturato e dedicato.

In Toscana abbiamo sviluppato un programma dedicato per la gestione dei pazienti "in transizione" con malattie neuromuscolari, quale obiettivo assistenziale definito nell'ambito dei Percorsi Diagnostico Terapeutico Assistenziali (PDTA) regionali.

Il presente modello, che ha portato alla definizione di una convenzione interaziendale tra i due poli di riferimento regionale, l'Ospedale Pediatrico Meyer di Firenze e la Neurologia della Azienda Ospedaliera Universitaria Pisana, si pone di definire un network di specialisti di supporto alla creazione di una rete di servizi finalizzata al case management e alla realizzazione di un intervento programmato

sulla transizione tra l'età pediatrica e quella adulta di pazienti con malattie neuromuscolari, operando attraverso protocolli diagnostico-terapeutici ed assistenziali condivisi. Questo, al fine di migliorare la fruibilità del servizio sul territorio toscano, favorire l'aderenza ai trattamenti e ridurre il rischio dell'isolamento sociale.

Viene programmata, a cadenza bimestrale, una prima valutazione del paziente in transizione da parte del neurologo dell'adulto dell'U.O. Neurologia AOUP (Dott.ssa Giulia Ricci, Dott.ssa Francesca Torri, Prof. Gabriele Siciliano), presso la SOC Malattie Metaboliche ed Ereditarie Ospedale Meyer (Dott. Michele Sacchini, Dott.ssa Chiara Ticci, Dott.ssa Francesca Pochiero, Dott.ssa Elena Procopio) e presso la UOSD Clinica neurologica delle Malattie Rare IRCCS Stella Maris (Dott.ssa Guja Astrea, Prof.ssa Roberta Battini).

La valutazione prevede una visita pediatrica-neurologica congiunta, finalizzata alla conoscenza del paziente per successiva presa in carico presso la U.O. Neurologia AOUP. Il controllo clinico e strumentale successivo viene quindi programmato presso la U.O. Neurologia AOUP secondo le modalità previste e le necessità cliniche, configurando la presa in carico di follow-up multidisciplinare.

Per il paziente che non può effettuare la visita in transizione, il pediatra/neuropsichiatra infantile di riferimento fornisce i contatti per prendere accordi con il neurologo dell'adulto, secondo un percorso prestabilito.

In questo percorso, si identificano i seguenti obiettivi da perseguire e criticità da affrontare:

- definire l'età in cui iniziare la transizione;
- avere a disposizione il dato epidemiologico (fondamentale per la programmazione);
- garantire egualità e logistica;
- fornire risorse dedicate;
- affrontare i nuovi fenotipi e gestire le terapie;
- stabilire il percorso e la rete multidisciplinare in cui si realizza;
- definire il rapporto con il territorio ed il medico di famiglia;
- stabilire il monitoraggio (fidelizzazione, cambio decorso);
- avere un supporto digitale/informatico.