

2° Congresso Internazionale

**DISTROFIA DEI CINGOLI DA DEFICIT DI CALPAINA 3:
IL PAZIENTE, LA MALATTIA, LA CURA**

29-30 novembre 2019

IRCCS E. Medea-Associazione La Nostra Famiglia, Bosisio Parini (LC)

Abstracts

Problemi emergenti: il parere dell'esperto

Maria Grazia D' Angelo

Nel corso della storia delle malattie neuromuscolari, come della più parte delle malattie croniche evolutive, gli attori principali sono il paziente, la malattia ed il medico/ricercatore; i rapporti tra queste 3 figure sono cambiati in maniera significativa con il trascorrere del tempo. Nella fase iniziale, quella dell'identificazione dei quadri clinici (fine del 1800), il vero attore protagonista era rappresentato dal Medico (che dava anche il nome alla malattia, ad esempio Duchenne, Charcot-Marie-Tooth), con il paziente relegato al ruolo di "contenitore della malattia".

Nella fase successiva (seconda metà del 1900), quella in cui centrali sono stati gli studi di istologia muscolare e poi, di identificazione dei geni responsabili, il vero attore di protagonista spetta alla Malattia (i "nuovi" quadri clinici identificati vengono definiti secondo una modalità "genetica" come ad esempio avviene nel 1995 Isabelle Richard identifica il gene della Calpaina 3 e la forma distrofica viene definita come LGMD2A, calpainopatia); il Medico/ricercatore ed il paziente giocano un ruolo di attori non protagonisti.

Nella fase più recente (secondo millennio), quella in cui la parola "terapia" diviene di uso più comune anche per le malattie neuromuscolari, in cui si aprono i primi trial clinici di fase 2 e 3, emergono nuove necessità; la malattia da sola, così come il medico/ricercatore da soli non riescono più ad essere i soli protagonisti. Emerge: 1) la necessità ad un confronto tra le varie figure professionali medico-scientifiche ed alla ricerca di un continuum tra le varie competenze (Ricerca Traslazionale)

2) la centralizzazione del ruolo del paziente che chiede da un lato una cura ma che chiede anche la considerazione di sé come persona immersa in un contesto sociale.

Qui allora il protagonista diventa il Paziente (anche in forma di associazioni di pazienti) che si confronta con l'equipe dei ricercatori. La collaborazione tra l'equipe medico-scientifica ed il paziente/associazione di pazienti diviene essenziali per la "lotta alla malattia", per la ricerca di una "terapia", per il miglioramento della "qualità di vita del paziente". Si lavora insieme alla raccolta di dati per i registri, di dati di storia naturale di malattia con l'obiettivo di migliorare le conoscenze epidemiologiche e cliniche e di identificare i criteri di valutazione di efficacia di possibili terapie sperimentali. Si ascoltano i problemi della "vita vera" quotidiana dei pazienti e si cercano insieme soluzioni (processi di "abilitazione" del paziente/persona tramite il lavoro sinergico tra i pazienti, i "tecnici/ricercatori", i medici/ricercatori).

Problemi emergenti: il parere dei pazienti

Bruno Kullmann

Per troppo tempo, della disabilità, si è sottolineato solo l'aspetto organico. È prevalsa una concezione "medicalizzata", come un complesso sintomatologico, esito di una affezione organica. A prevalere è quindi l'aspetto biologico. Ma accettando questo punto di vista si rischia di confondere causa ed effetti ed identificare la persona con disabilità nella malattia che la determina.

La disabilità è una condizione umana che procura un forte rischio di discriminazione sociale per la persona perché, purtroppo, molto spesso è l'insieme dei fattori sociali ed ambientali che di fatto costituiscono la principale fonte di ostacolo.

Gli annosi dibattiti sull'uso di una terminologia corretta che vede finalmente superate etichette quali *invalidi, minorati, handicappati*, rispecchiano un mutamento concettuale e culturale che deve andare ben oltre il solo uso di un linguaggio *politicamente corretto*.

Nonostante nel nostro Paese ci si stia confrontando con una legislazione all'avanguardia, la disabilità in Italia costituisce ancora largamente un ostacolo ad accedere alle tappe fondamentali di una vita considerata "normale", tutte cose sancite come diritti dalla Costituzione: il lavoro, l'istruzione, la mobilità e la libera circolazione ed utilizzo dei luoghi pubblici. Infatti, non va dimenticato come le persone con disabilità siano colpite ancora oggi da uno stigma che ne influenza fortemente le condizioni di vita, la possibilità di accesso al lavoro ed alla società in genere.

Physical exercise and rehabilitation

Imelda JM de Groot

Limb girdle muscular dystrophy (LGMD) is a progressive disease leading to muscle loss and loss of ability to perform daily activities. Exercise can be one of the factors that can influence progression. However, it is not clear yet what kind of exercise is beneficial for persons with LGMD. In other neuromuscular disorders more training studies have been performed. The concepts of these studies are general and not specific for a type of neuromuscular disorders. The results of these studies can be applicable for LGMD and will be discussed in the presentation.

Overall it can be stated that being physical exercise is possible also for person that are non-ambulant or have weak muscles and has beneficial effects. There are although differences in type of exercise and intensity as will be illustrated in a comparative study on arm function in 4 different neuromuscular disorders. This study gave indications what is necessary for a specific disorder and individual. A personalized exercise program can be composed by a rehabilitation team, including the use of supportive aids and devices.

Exercise is one of the components for healthy life style, as are also mental health and the balance between rest and activity. A specific program has been developed, Energetic, for neuromuscular disorders which has proved to be effective and focusses on daily life of the individual.

In a healthy life style also food/diet is of importance. Having a neuromuscular disorders means that the diet composition should be different, especially if you are less active less intake but balanced is necessary.

Overall follow up of a rehabilitation team with a rehabilitation physician, physiotherapist, occupational therapist, speech therapist, dietician to give a personalized treatment including supportive aids and devices is advisable. The goal is a healthy life style and a happy life.

Riabilitazione e abilitazione nelle distrofie muscolari dei cingoli

Elena Carraro

Le distrofie dei cingoli (LGMDs) costituiscono un gruppo eterogeneo di malattie geneticamente determinate che coinvolgono in maniera primitiva o predominante la muscolatura dei cingoli, sia pelvico che superiore. Il decorso clinico è caratterizzato da ampia variabilità, con forme gravi a insorgenza precoce e rapida progressione e forme di minore entità che permettono agli individui che ne sono affetti una pressoché normale aspettativa di vita e autonomia motoria. I progressi nella genetica molecolare degli ultimi quindici anni hanno modificato profondamente le nostre conoscenze nel campo delle distrofie muscolari. Tra queste la calpainopatia (LGMD2A) è la forma più frequente di distrofia dei cingoli recessiva.

Essendo patologie degenerative e progressive, il trattamento riabilitativo è finalizzato a massimizzare le autonomie della persona nelle attività e la partecipazione nei diversi contesti di vita, cercando di preservare il più a lungo possibile le funzioni motorie e di prevenire complicanze secondarie.

Nell'ambito della riabilitazione, la fisioterapia, l'esercizio muscolare e l'allenamento possono giocare un ruolo fondamentale. La debolezza e l'affaticamento muscolare, la compromissione della mobilità e la ridotta attività fisica contribuiscono al progressivo deterioramento generale della salute, comprese le dimensioni fisiche, mentali e sociali.

Gli obiettivi riabilitativi in ambito motorio, e quindi gli obiettivi della fisioterapia, sono prevenire l'atrofia da non uso, mantenere/ottimizzare la forza muscolare residua, minimizzare la progressione della debolezza ove possibile, prevenire e contrastare la progressione di contratture, retrazioni muscolotendinee e deformità scheletriche, mantenere l'articolarietà, mantenere e ottimizzare le abilità di spostamento, ottimizzare la tolleranza all'esercizio fisico e l'efficienza energetica, supportare l'autonomia nelle attività della vita quotidiana, ottimizzare la qualità di vita.

La presa in carico fisioterapica nelle distrofie dei cingoli

Eleonora Diella

L'esercizio fisico controllato e praticato regolarmente è da considerarsi terapeutico nelle distrofie muscolari con l'obiettivo di ottimizzare la funzione muscolare e cardio-respiratoria e prevenire l'atrofia da "non-uso". La letteratura sull'argomento ci spinge verso l'indicazione di abbinamento di rinforzo muscolare e allenamento alla resistenza con un carico di intensità moderata e una presa in carico estensiva. Fondamentale è anche la prevenzione delle retrazioni garantita dall'adesione a programmi di stretching pianificati e spesso facilitata dall'utilizzo di ortesi/ausili.

Data l'eterogeneità dei pazienti affetti da distrofia muscolare dei cingoli, risulta difficile poter definire un protocollo riabilitativo universale, ma è sicuramente più adeguato personalizzare la presa in carico fisioterapica, considerando che tutti gli strumenti che possiamo mettere in campo nelle sedute riabilitative hanno lo scopo di mantenere, fin quando possibile, il più elevato livello di autonomia funzionale per garantire una decorosa qualità di vita.

RespirHo: verso il monitoraggio respiratorio al domicilio

Ambra Cesareo

La frequenza respiratoria è un parametro che racchiude importantissime informazioni sulla funzionalità respiratoria, ed è un indice chiave in grado di predire eventi clinici avversi.

Con un accurato monitoraggio della frequenza respiratoria è possibile identificare con elevata specificità pazienti a rischio di sviluppare problematiche cardiache e respiratorie. Si fa evidente quindi la necessità

di disporre di metodi oggettivi e accurati per la misura e il monitoraggio continuo di questo fondamentale parametro vitale. Per garantire l'utilizzo di tali strumenti da parte del paziente anche al di fuori della clinica e promuovere il trasferimento tecnologico di tali tecnologie alla pratica clinica, gli strumenti di monitoraggio dovrebbero essere, oltre che accurati, il meno invasivi possibile, facili da usare e a basso costo.

Viene presentato un nuovo dispositivo indossabile, modulare e wireless per il monitoraggio sul lungo periodo della frequenza respiratoria, basato su unità sensorizzate di tipo inerziale, con focus su uno studio pilota di validazione su pazienti con distrofia muscolare. Il dispositivo proposto ha mostrato ottimi risultati in termini di accuratezza nella stima della frequenza respiratoria in condizioni statiche e in termini di vestibilità, usabilità e capacità di monitorare le variazioni del tracciato respiratorio durante le attività quotidiane. Tale attività di ricerca rappresenta un importante passo avanti nell'implementazione di un sistema indossabile per il monitoraggio respiratorio continuo al domicilio in pazienti ad alto rischio di sviluppare problematiche respiratorie e insufficienza respiratoria.

Terapie innovative nelle distrofie muscolari dei cingoli

Stefania Corti

Le distrofie muscolari dei cingoli (LGMD) sono malattie muscolari genetiche, progressive ed invalidanti, per le quali attualmente non esistono terapie efficaci approvate. Tuttavia i recenti sviluppi nel campo della terapia molecolare e genica fanno ipotizzare un cambiamento di questo scenario e l'introduzione nella pratica clinica di nuovi approcci terapeutici clinicamente efficaci. Infatti i primi risultati di studi preclinici e clinici supportano la fattibilità della terapia genica tramite vettori virali ricombinanti adeno-associati quale approccio terapeutico praticabile per molte LGMD. In particolare sono stati recentemente resi noti i risultati funzionali positivi della sperimentazione di terapia genica SRP-9003 (MYO-101) per il trattamento della distrofia muscolare di tipo 2E, causata da mutazioni recessive nel gene codificante il beta-sarcoglicano, che includono miglioramenti alle misure funzionali osservati nei pazienti trattati e riduzione significativa del livello di CPK, associati ad un significativo livello di riespressione della proteina mancante. Questo tipo di approccio si prevede sarà applicato anche ad altre LGMD tra cui la LGMD2A. Altri approcci in fase di studio preclinico per le LGMD sono rappresentati dall'utilizzo di oligonucleotidi per indurre exon-skipping correttivi così come il genome editing mediante CRISPR attualmente applicato a strategie di trapianto cellulare con correzione ex-vivo delle cellule del paziente. L'ottimizzazione di queste tecniche molecolari consentirà di sviluppare terapie in grado di bloccare o revertire il fenotipo della malattia nei pazienti LGMD.

Le forme pediatriche

Isabella Moroni

Le distrofie muscolari dei cingoli (LGMD) sono un gruppo di miopatie rare caratterizzate da ampia variabilità clinica e genetica. La classificazione più accreditata prevede la suddivisione in forme a trasmissione AD e forme a trasmissione AR, tuttavia mutazioni nello stesso gene possono dare luogo a fenotipi clinici anche diversi. Nonostante i recenti progressi nell'identificazione di nuovi geni responsabili di forme di LGMD, che determinano continui aggiornamenti della classificazione di tali patologie, esiste ancora una significativa percentuale di pazienti per i quali non è possibile definire la causa molecolare specifica. In particolare quando la patologia si presenta in età pediatrica, la mancanza della diagnosi genetica specifica pone il problema del counselling familiare e del rischio di ricorrenza per le gravidanze successive.

L' esordio delle LGMD è spesso in età giovanile o adulta, ma è possibile evidenziare i primi sintomi anche in età pediatrica. Generalmente le forme ad ereditarietà AR hanno un esordio più precoce e si presentano con

maggiore gravità e rapidità di progressione nel tempo rispetto alle forme ad ereditarietà AD. I principali segni clinici da tenere in considerazione in età infantile possono essere anche subdoli, e includono difficoltà nel cammino e nella corsa, maggiore tendenza a cadute per l'età, e ipostenia a prevalente coinvolgimento della muscolatura del cingolo pelvico e scapolare che assume un decorso lentamente progressivo, con eventuale alterazione della funzionalità delle estremità distali anche degli arti superiori. Spesso si manifesta anche un'ipostenia della muscolatura assiale con debolezza della flessione-estensione del collo. Nella maggioranza dei casi non vi è coinvolgimento intellettuale, nonostante in alcune forme ad esordio in età pediatrica questo possa indirizzare la diagnostica in modo più mirato.

La compromissione cardiaca, tipica di alcune condizioni specifiche (difetto gene LMNA) è estremamente rara in età pediatrica. La presenza di valori di enzimi muscolari (CPK) da moderatamente a marcatamente elevati (superiori a 1000 UI/l) è un indicatore diagnostico importante, e talora il riscontro occasionale agli esami ematici di iperCKemia rappresenta il motivo per avviare le indagini. Nell'ambito delle LGMD le casistiche pubblicate su pazienti a esordio in età pediatrica sono molto scarse; le forme più frequenti sono quelle associate a difetto di calpaina (LGMD2A), difetto di sarcoglicani (in particolare LGMD2D, LGMD2E, LGMD2C), difetto del gene FKRP (LGMD2I), e sebbene molto più rare anche quelle associate a difetto di caveolina (LGMD1C) e di lamina (LGMD1B).

Per le forme più rare sono quindi tuttora scarsi dati di storia naturale ed evoluzione della patologia, indispensabili per la pianificazione e valutazione di efficacia di trial terapeutici.

Le LGMD ad esordio infantile entrano in diagnosi differenziale con le distrofinopatie, in particolare nei soggetti di sesso maschile. In alcune forme ad esordio molto precoce, nei primi anni di vita, deve essere considerata anche la diagnosi differenziale con le distrofie muscolari congenite (DMC) senza interessamento del sistema nervoso centrale.

La presa in carico dei pazienti con LGMD in età infantile deve prevedere una gestione multidisciplinare, che includa oltre ai neuropediatrati anche numerosi specialisti (fisiatri, ortopedici, pneumologi, cardiologi, gastroenterologi) adeguati alla valutazione e gestione dei pazienti delle diverse età. E deve tenere conto anche della complessità che implica una patologia cronica nella Famiglia e della fase di transizione dall'età infantile all'età adulta, particolarmente critica per i pazienti dal punto di vista emotivo, relazionale e organizzativo.

La malattia: problemi emergenti per la preparazione dei trial

Giacomo Comi

La distrofia muscolare dei cingoli 2A (LGMD2A) è una malattia genetica causata da mutazioni nel gene della calpaina 3 per la quale attualmente non vi sono terapie approvate. Nonostante i continui sforzi di ricerca per la LGMD2A, i pazienti continuano a essere trattati solo sintomaticamente. I modelli cellulari e in vivo sono stati utili per chiarire la patogenesi della malattia e percorsi di strategia terapeutica. I recenti sviluppi nella ricerca traslazionale e gli approcci terapeutici molecolari fanno ipotizzare che studi clinici promettenti in particolare nel campo della terapia genica porteranno allo sviluppo di cure per questa malattia invalidante. È noto che per le malattie rare come la LGMD2A è critica la capacità di raccogliere un numero adeguato di pazienti per uno studio clinicamente significativo, ma gli sforzi attuali nello sviluppo dei registri dei pazienti sembrano incoraggianti. Gli studi di storia naturale saranno essenziali per stabilire ed interpretare le misure di esito appropriate per le sperimentazioni cliniche. È essenziale avere una chiara definizione degli standard di cura e idealmente biomarcatori per valutare la gravità della malattia o la risposta ai farmaci. Tutti questi fattori saranno necessari per il futuro successo dei trial clinici. Studi preclinici sono ancora necessari per fornire prove di principio per lo sviluppo di nuove terapie. Diverse sfide devono essere affrontate prima di un'applicazione clinica efficace e sicura

di questi nuovi approcci nei pazienti LGMD2A, ma la prospettiva di una razionale applicazione di terapie geniche e molecolari sembra realistica.

Storia naturale di malattia e modello matematico

Antonella Lo Mauro

La distrofia dei cingoli tipo 2A e 2B sono patologie a lenta progressione. È importante studiare la storia naturale della progressione della malattia per capirne al meglio la fisiopatologia, impostare percorsi terapeutici e valutare l'efficacia di trattamenti nella speranza di nuove cure.

Negli ultimi 15 anni, 39 pazienti affetti da distrofia dei cingoli tipo 2A e 2B sono stati valutati più volte, spesso a cadenza annuale, presso l'istituto Medea. Questi dati sono stati analizzati con un modello matematico in maniera da descrivere e confrontare l'evoluzione naturale della malattia attraverso un approccio multi-fattoriale che consideri diversi aspetti: forza muscolare, funzione motoria, respiratoria e cardiaca, e deglutizione.

Risonanza Magnetica nelle distrofie LGMD2A e 2B

Filippo Arrigoni

In questa presentazione verranno discussi i risultati di uno studio RM volto a quantificare le modifiche strutturali del tessuto muscolare a livello della coscia in soggetti con distrofia muscolare dei cingoli (LGMD) 2A e 2B con lunga durata di malattia.

Sono stati arruolati e sottoposti a RM muscolare 11 pazienti affetti da LGMD2A, 9 pazienti LGMD2B e 11 controlli sani. Il protocollo di acquisizione, su magnete RM 3 T, includeva immagini strutturali pesate in T1, sequenze DIXON per la quantificazione della frazione di tessuto adiposo, sequenze per la quantificazione dei valori T2 e sequenza DWI multi-shell. L'analisi dei dati è stata effettuata per regioni di interesse. In particolare sono stati studiati 4 diversi gruppi muscolari: compartimento anteriore, compartimento posteriore, muscolo gracile, muscolo sartorio.

Le sequenze DIXON hanno dimostrato alti livelli di infiltrazione adiposa a livello di tutti i gruppi muscolari con un lieve minore interessamento di gracile e sartorio. Sartorio e compartimento anteriore erano più infiltrati in LGMD2B rispetto a LGMD2A. I valori di T2 erano lievemente ridotti in entrambi i disturbi. Le differenze dei parametri di diffusione tra diversi compartimenti (fisiologiche nei sani), non erano riproducibili nei muscoli dei pazienti. Infine sono state dimostrate correlazioni tra indici quantitativi MRI (in particolare il grado di infiltrazione adiposa nei pazienti LGMD2A) e indici clinici legati alla forza muscolare.

L'insieme delle osservazioni evidenzia che le misure di RM quantitativa muscolare sono utili nello studio delle distrofie muscolari di tipo 2A e 2B, anche se è necessaria un attento processing e interpretazione dei dati in presenza di infiltrazione adiposa marcata.