

Terapia genica, farmacologica e cellulare per il trattamento delle distrofie muscolari: stato dell'arte e sviluppi futuri.

Anna Ambrosini. Ufficio Scientifico, Comitato Telethon Fondazione ONLUS

Le distrofie muscolari sono un gruppo di patologie eterogenee dal punto di vista genetico, accomunate da una progressiva degenerazione muscolare con sostituzione delle fibre muscolari da parte di tessuto connettivo. Sono state identificate numerose forme genetiche che possono essere considerate distrofie muscolari, diversificabili per la specificità del tipo di muscolo coinvolto e per il grado di degenerazione, e quindi di gravità della malattia stessa. Alcune varianti molto severe sono proprie dell'età infantile (Distrofie Muscolari Congenite, Distrofia Muscolare di Duchenne e Sarcoglicanopatie) e portano ad una mortalità precoce.

La ricerca negli ultimi dieci anni ha fatto certamente enormi progressi per quanto riguarda l'eziopatogenesi, consentendo l'identificazione del difetto genetico nella maggior parte delle distrofie. Non sono ancora stati trovati, invece, strumenti terapeutici atti a correggere questo difetto genetico nei pazienti e i medici debbono limitarsi a misure palliative per alleviare l'avanzamento inesorabile della malattia. Al momento sono in corso di sperimentazione vari protocolli atti a sviluppare una terapia per le distrofie muscolari, ciascuno basato su un diverso razionale. Alcuni tentativi sono concentrati sulla sostituzione del gene difettivo attraverso l'utilizzo di cellule miogeniche sane (esogene) o geneticamente modificate o di vettori virali, altri mirano invece a correggere il fenotipo distrofico attraverso la riparazione della mutazione del gene con ripristino dell'espressione della proteina endogena sana o in grado di dare un fenotipo patologico più lieve.

Molteplici sono ancora i problemi legati a queste terapie. In primo luogo, il problema è quello di far arrivare le cellule a tutti i muscoli. Sono necessarie ulteriori ricerche sia per la fase di "manipolazione genetica" della terapia, che implica l'inserimento della versione sana di un gene nella cellula staminale e per l'individuazione dei fattori che siano in grado di migliorare il processo di rigenerazione del muscolo ad opera di queste cellule. I tentativi di veicolare la distrofina nel muscolo attraverso l'uso di vettori virali hanno pure avuto molti ostacoli, legati innanzitutto alle dimensioni del gene stesso della distrofina, che è troppo grosso per essere clonato nei vettori virali ed alle modalità di infezione del tessuto muscolare. Alcuni vettori si sono rivelati di breve durata (es. adenovirus). I lentivirus sembrano essere trasportatori del gene efficienti e duraturi, pur ponendo ancora seri timori in termini di sicurezza per gli esseri umani. L'utilizzo di plasmidi come vettori possibili del gene della distrofina è una via apparsa estremamente interessante anche perché il loro utilizzo potrebbe evocare reazioni immunitarie nell'uomo molto più blande di quelle attualmente ottenute con altri vettori.

Altri approcci terapeutici sono basati proprio sul tipo di alterazioni genetiche osservate nelle distrofie. Ad esempio, la gran parte delle mutazioni nel gene della distrofina avviene nella regione che codifica per un dominio funzionalmente secondario (chiamato spectrin like domain). Pertanto, l'eliminazione attraverso *exon skipping* dell'esone mutato (mediante oligonucleotidi antisense) può permettere nuova produzione di una distrofina di taglia più piccola (in quanto mancante della suddetta regione), ma teoricamente in grado di esplicare la propria funzione biologica. In questo caso, il fenotipo distrofico non verrebbe corretto completamente, ma convertirebbe la distrofia di Duchenne in una forma più lieve (distrofia di Becker). Un altro approccio, di tipo farmacologico, prevede il trattamento con antibiotici, come la gentamicina, che agirebbero forzando la lettura del mRNA che contiene un codone di stop in posizione errata (tecnica detta *reading through stop codons*), promuovendo la sintesi della proteina.

Numerosi sono gli studi in fase preclinica relativi agli approcci su esposti. Tuttavia è ancora troppo presto – e troppi sono i problemi tecnici/etici da risolvere - per poter dare delle indicazioni su quando essi potranno essere concretamente applicati all'uomo. I trial clinici su pazienti riguardano, infatti, al momento solo la risoluzione di aspetti tecnici preliminari, ma non sono ancora finalizzati alla cura.

IL TRATTAMENTO FISIOTERAPICO DELLE COMPLICANZE PNEUMOLOGICHE

TdR M.G. Balbi

Ospedale Valduce di Como – Presidio Riabilitativo "Villa Beretta"

Nei pazienti neuromuscolari l'ingombro tracheo-bronchiale e' dovuto all'impossibilita' di sviluppare pressioni e flussi adeguati; questo altera la progressione delle secrezioni dalla periferia ai grossi bronchi e l'espulsione finale.

Questa impossibilita' e' dovuta in particolare al deficit della tosse di cui risultano alterate le tre fasi:

- a) fase inspiratoria con una riduzione della massima pressione inspiratoria e del volume massimo inspirato
- b) fase compressiva limitata dalla riduzione della massima pressione espiratoria
- c) fase espulsiva con un picco di flusso ridotto a causa del deficit delle 2 precedenti.

La tosse risulta inefficace quando:

CV < 1500 ml

MEP < 50 cm H₂O

PCF < 3l/sec

L' aumento delle secrezioni favorisce lo sviluppo di aree polmonari non ventilate e una insufficiente eliminazione delle secrezioni per cui si rendono necessarie tecniche di toilette tracheo-bronchiale

OBIETTIVI DELLA DISOSTRUZIONE

- ridurre o eliminare l'ostruzione bronchiale dipendente dal deficit della tosse
- prevenire eventuali complicanze dovute al ristagno delle secrezioni
- prevenire o riesandere le eventuali atelectasie

Le possibilita' di intervento sono varie e vanno scelte dopo una accurata valutazione del paziente nella sua disabilita' globale e in particolare alla sua problematica respiratoria.

TECNICHE ADATTE AI PAZIENTI NEUROMUSCOLARI

ASSISTENZA ALLA TOSSE MEDIANTE AIR-STACKING

E' una metodica con la quale si cerca di aiutare il paziente ad inspirare una quantita' d'aria supplementare che gli permetta di tossire partendo da un volume polmonare maggiore aumentando di conseguenza il picco di flusso alla tosse. Per ottenere questo il terapeuta usa un pallone Ambu insufflando un volume d'aria che si aggiunge a quello inalato spontaneamente tramite maschera facciale o boccaglio.

ELTGOL

– espirazione lenta e totale a glottide aperta in decubito laterale-

L'ELTGOL e' una espirazione lenta che va da FRC a RV. L'area da trattare e' posizionata in decubito laterale al fine di ottenere la migliore deflazione del polmone sottostante e viene utilizzata per le ostruzioni bronchiali dovute ad eccesso di secrezioni a livello delle piccole vie aeree

PERCUSSIONE INTRAPOLMONARE

E' una tecnica che si basa sull'utilizzo con maschera nasale, facciale o via tracheostomica, di una apparecchiatura che eroga piccole quantita' d'aria con frequenze regolabili. Le risultanti percussioni dell'albero bronchiali attuano un drenaggio periferico e un miglioramento della ventilazione alveolare. A tale tecnica devono necessariamente seguire manovre di toilette bronchiale

TECNICHE DI DISOSTRUZIONE TRAMITE APPARECCHI MECCANICI

IN-EXSUFFLATOR

E' un apparecchio meccanico in grado di generare insufflazioni ed essufflazioni alternando l'applicazione di pressione positiva e negativa all'interno delle vie aeree e simulando cosi' il naturale colpo di tosse. E' un sistema semplice, non invasivo efficace nella rimozione delle secrezioni.

GLI ASPETTI PSICOLOGICI DEL VISSUTO DI MALATTIA MUSCOLARE E POSSIBILITÀ DI INTERVENTO: UN PROTOTIPO DI MODELLO OPERATIVO

Dr.ssa M. Elia

Centro per le Malattie Neuromuscolari
Ospedale Regionale Torrette di Ancona

Le distrofie muscolari si presentano come patologie ereditarie, progressive ed incurabili che pertanto espongono le famiglie e gli operatori socio-sanitari coinvolti a notevoli implicazioni psicologiche connesse al vissuto di malattia. Abbiamo pertanto condotto uno studio il cui obiettivo di questo studio è stato quello di indagare i bisogni ed il disagio psicologico nei caregivers di soggetti affetti da distrofia e la risposta alla proposta di un intervento psicoterapeutico .

MATERIALI E METODI

Sono state indagate 23 persone (9 coppie genitoriali, 2 mogli, 1 figlia ed 1 madre) di età compresa tra 25 e 70 anni (media 55.5) con scolarità elementare nel 8,7%, licenza media nel 65,2% e diploma superiore nel 26,1%; all'interno del gruppo inoltre sono state inserite 2 figure istituzionali (1 medico neurologo, 1 assistente sociale) . Tutti i soggetti sono stati sottoposti a colloqui per l'analisi di domanda e test di personalità (MMPI, RORSCHACH, WARTEGG) ed è stata loro proposta la partecipazione ad un gruppo terapeutico a funzione analitica con frequenza settimanale per 90 minuti e per la durata di 1 anno.

RISULTATI

Solo il 39,1% ha accettato di sottoporsi ai test e ha acconsentito alla partecipazione al gruppo terapeutico e solo il 22,% ha successivamente deciso di astenersi. L'esame dei test ha evidenziato ansia diffusa nel 66,7%, ansia legata nel 33%, tono dell'umore ridotto nel 55,5% disforia nel 3% dei casi; non vi era una differenza significativa tra i sessi, tranne che nell'ansia legata (maschi nel 100% dei casi).

CONCLUSIONI

Il disagio e la richiesta di aiuto da parte dei soggetti esaminati sono elevati ma solo il 39,1% ha accettato un aiuto concreto con evidente ambivalenza verso le istituzioni che proponevano l'aiuto. La rinuncia esprime un quadro psicologico più problematico (disforia, umore ridotto, labilità dei meccanismi di difesa) che rende i soggetti incapaci di accettare l'aiuto.

All'interno del gruppo terapeutico vi è un'ampia prevalenza di ansia, depressione, rabbia deterioramento ed emarginazione inter ed intra familiare, indici del grado di sofferenza psichica connesso al vissuto di malattia del proprio familiare. Nelle coppie il partner femminile si appoggia su quello maschile che presenta globalmente un maggior controllo dell'angoscia; i rimanenti soggetti manifestano maggiori risorse interne ed esterne.

Alla fine del percorso terapeutico tutti i soggetti verranno sottoposti a re-test con successiva elaborazione e discussione dei risultati raggiunti.

PSYCHOLOGICAL BURDEN IN CAREGIVERS OF PATIENTS WITH MUSCULAR DYSTROPHY:
PRELIMINAR RESULTS OF PROSPECTIVE STUDY

Paladini D., Elia M., Cocci Grifoni S., Dimaggio F., Provinciali L.

Centre for Neuromuscular Diseases

Department of Neurological Sciences -University of Ancona-

BACKGROUND

Aim of this study is to investigate the psychological burden in families of patients suffering from muscular dystrophies.

METHODS

We proposed to 23 subjects to undergo to a personality examinations (MMPI, RORSCHACH, WARTEGG) and to an interview for the analysis of the request. We proposed to take a part in a group of psycho-analysis weekly and for one year, too.

RESULTS

39.1% of subject decided to undergo to examinations but only 30.4% have decided to participate in psychotherapy group. Analysis of tests showed widespread anxiety in 66.7%, awkward anxiety in 33%, depression in 55.5%, dysphoria in 33.3%. There was no difference between sexes except for awkward anxiety (males affected in 100%).

DISCUSSION

Psychological burden and request for help were high in every subject but only 39.1% agreed to the study. People whose gave up showed more severe psychological assessment (dysphoria, depression, poor processes of defence, bad control of reality) and this make them unable to accept the help.

Inside the psychotherapy group there are anxiety, depression, anger, marginalization inside and among the families. In the couples the males have more control on the anguish than the females, while the rest of subject have more resources inside them.

At the end of the study everyone will be re-tested and results will be discussed.

IL CARICO PSICOLOGICO NEI CAREGIVERS DI PAZIENTI AFFETTI DA DISTROFIA
MUSCOLARE: RISULTATI PRELIMINARI DI UNO STUDIO PROSPETTICO

Abstract II° CONVEGNO "Francesco Pesaresi"

Obiettivo di questo studio è quello di investigare il carico psicologico nelle famiglie di pazienti affetti da distrofia muscolare.

Abbiamo proposto a 23 soggetti di sottoporsi a test di personalità (.....) e di partecipare ad un'intervista per l'analisi di domanda. Abbiamo anche proposto di partecipare ad un gruppo di psicoanalisi settimanalmente, per 1 anno.

Il 39% dei soggetti ha deciso di sottoporsi ai test ma solo il 30.4% ha deciso di partecipare al gruppo. L'analisi dei test ha mostrato ansia diffusa nel 66.7%, ansia legata nel 33%, depressione nel 55.5%, disforia nel 33.3%. non ci sono differenze tra i sessi ad eccezione dell'ansia legata (maschi affetti per il 100%).

Il carico psicologico e la richiesta di aiuto erano elevate in tutti i soggetti ma solo il 39.1% ha accettato lo studio. Le persone che hanno rinunciato hanno mostrato un quadro psicologico più grave (disforia, depressione, scarsi meccanismi di difesa, cattivo controllo della realtà) e ciò li ha resi incapaci di accettare l'aiuto.

All'interno del gruppo psicoterapeutico vi sono ansia, depressione, rabbia, emarginazione intra ed interfamiliare. Nelle coppie i maschi hanno maggior controllo dell'angoscia delle femmine, mentre il resto dei soggetti hanno maggiori risorse interne.

Alla fine dello studio ogni soggetto verrà ri-testato ed i risultati verranno discussi.

Le problematiche respiratorie: parametri di screening e modalità di intervento

Dr. M. Grandi

La relazione prende in considerazione le alterazioni fisiopatologiche tipiche delle malattie neuromuscolari che portano allo sviluppo di insufficienza respiratoria ed alla incapacità a sviluppare una tosse efficace. Vengono quindi prese in esame le indagini funzionali respiratorie indispensabili ad una accurata valutazione funzionale respiratoria del paziente neuromuscolare (spirometria, misurazione della forza dei muscoli respiratori, emogasanalisi arteriosa, pulso-ossimetria notturna, misurazione del picco di flusso durante tosse). Successivamente si considerano in dettaglio gli interventi riabilitativi proponibili, consistenti essenzialmente in tecniche di ventilazione meccanica (possibilmente non invasiva) e tecniche di assistenza alla tosse.

Il percorso riabilitativo nelle distrofie muscolari

Dr. Oriano Mercante

La riabilitazione è un processo di soluzione dei problemi e di educazione nel corso del quale si porta una persona a raggiungere il miglior livello di vita possibile sul piano fisico, funzionale, sociale ed emozionale, con la minor restrizione possibile delle sue scelte operative. Il processo riabilitativo coinvolge anche la famiglia del soggetto e quanti sono a lui vicini. La Riabilitazione si applica per la necessità di porre una barriera alla regressione funzionale cercando di modificare la storia naturale delle malattie cronico degenerative riducendone i fattori di rischio e dominandone la progressione; la possibilità di reperire formule facilitanti alternative. L'intervento riabilitativo ha inizio al momento stesso in cui il danno si instaura. Il termine è definito da un accurato bilancio tra la stabilizzazione degli esiti e la presenza di potenzialità di recupero. Vengono poi presentati i principali strumenti valutativi e le principali tecniche riabilitative utilizzate nella distrofia muscolare.

Classificazione, diagnosi ed evoluzione delle cardiomiopatie genetiche

G. Nigro

Le cardiomiopatie conseguenti ad anomalie genetiche si possono suddividere in tre grandi gruppi:

Isolate, Associate a malattie muscolari scheletriche, Associate a malattie nervose.

Nell'ambito di questi tre gruppi possono venire classificate la grande maggioranza delle cardiomiopatie genetiche. Esse possono presentare cinque situazioni fisiopatologiche cliniche diverse (pre-sintomatica, aritmica, ipertrofica, a chiazze fibrotiche, dilatative). Queste situazioni possono rappresentare stadi evolutivi o quadri costanti.

Quali siano le evoluzioni cliniche più frequenti nell'ambito di ciascuna eziologia genetica e quali siano i segni clinici caratterizzanti i vari quadri fisiopatologici viene discusso nella presentazione orale.

DAL SOSPETTO CLINICO ALLA DIAGNOSI

Dr. Dante Paladini – Dr.ssa Silvia Cocci Grifoni

Centro Regionale per la Diagnosi ed il Trattamento delle Malattie Neuromuscolari – Ancona-

Le Distrofie Muscolari (DM), assieme alle miopatie metaboliche, alle miopatie mitocondriali, ai disordini miotonici ed alle canalopatie, appartengono al gruppo delle miopatie ereditarie. Esse sono caratterizzate da un comune denominatore costituito dalla progressiva atrofia e debolezza muscolare e sono identificabili, ove possibile, dal difetto molecolare e/o genetico responsabile del processo patogenetico.

L'iter diagnostico necessario per una precisa identificazione nosografica di malattia, si presenta spesso piuttosto complesso, talora non senza problemi di diagnosi differenziale. La sintomatologia clinica difatti molto spesso non presenta segni e sintomi specifici di una singola forma di distrofia e, d'altra parte, diverse entità cliniche possono condividere un'analoga distribuzione del deficit stenico. Dall'analisi di quest'ultimo, unitamente ad un'approfondita indagine anamnestica individuale e familiare nonché dalla valutazione delle eventuali patologie d'organo associate, si identifica un primo indirizzo diagnostico per la cui conferma si rendono necessari ulteriori indagini. Lo screening laboratoristico, finalizzato alla ricerca dei segni di sofferenza muscolare, si avvale principalmente del dosaggio degli enzimi muscolari sierici. Tuttavia l'assenza di tali alterazioni non sempre consente di escludere una miopatia così pure come un loro aumento non è sempre indicativo di una miopatia primitiva, ponendosi pertanto in tal senso problemi gestionali specie per i casi di iperCPK-emia di natura apparentemente idiopatica.

Tra le altre metodiche necessarie ad un corretto approccio diagnostico verranno inoltre discusse l'importanza dell'indagine elettrofisiologica (EMG-ENG) e di un accurato studio istopatologico nonché alcuni aspetti dell'analisi molecolare da cui dipende in definitiva la diagnosi genetica di malattia.

RETE DI SERVIZI E PROTOCOLLI ASSISTENZIALI DEDICATI ALLE DISTROFIE MUSCOLARI: IL MODELLO DEL SERVIZIO INTEGRATO

Prof. Leandro Provinciali – Dr. Dante Paladini

Le distrofie muscolari si identificano come patologie muscolari degenerative, ereditarie, a decorso progressivo, spesso caratterizzate dallo sviluppo di disabilità severamente invalidante.

La prognosi e la gravità del quadro clinico dipendono, oltre che dal danno muscolare primitivo, anche da modificazioni secondarie indotte in altri apparati come le retrazioni tendinee, le deformità articolari, le complicanze cardiache e quelle respiratorie. L'approccio al paziente distrofico richiede pertanto un intervento multidisciplinare sia nella fase dell'inquadramento diagnostico, sia nei monitoraggi clinico-strumentali dalla cui frequenza ed accuratezza dipendono in definitiva la sopravvivenza e la qualità di vita del paziente stesso. In quest'ottica la risposta più efficace è rappresentata da una rete di servizi che gestisca, in ambito ospedaliero e territoriale, le complesse e multiformi necessità medico-assistenziali finalizzate alla prevenzione e trattamento delle complicanze, alla gestione delle problematiche psicologiche dei soggetti coinvolti (paziente, famiglia, ambiente) nonché ad un' incisiva azione sul territorio.

La presa in carico del paziente pertanto si inquadra in un approccio globale che prevede il coordinamento delle varie figure professionali coinvolte mediante percorsi preferenziali articolati sulla base delle problematiche emergenti identificando specifici profili di assistenza calibrati sui bisogni complessi propri di ciascuna fase evolutiva della malattia.

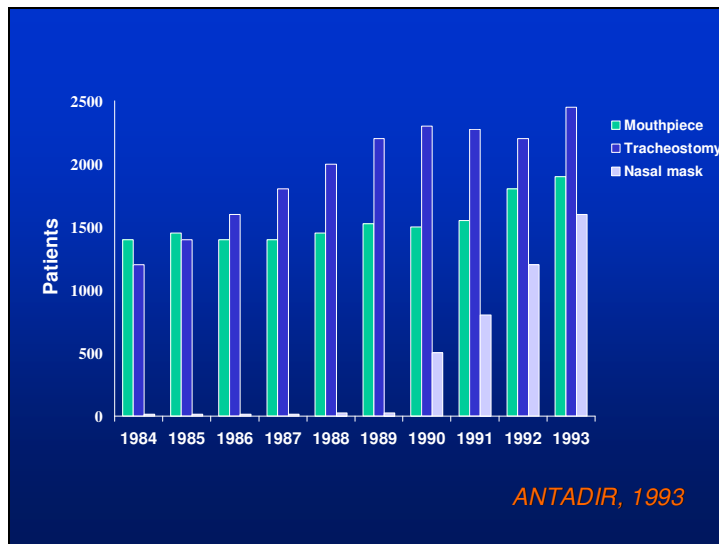
Diapositiva 1

**La ventilazione meccanica invasiva
nelle Distrofie Muscolari**

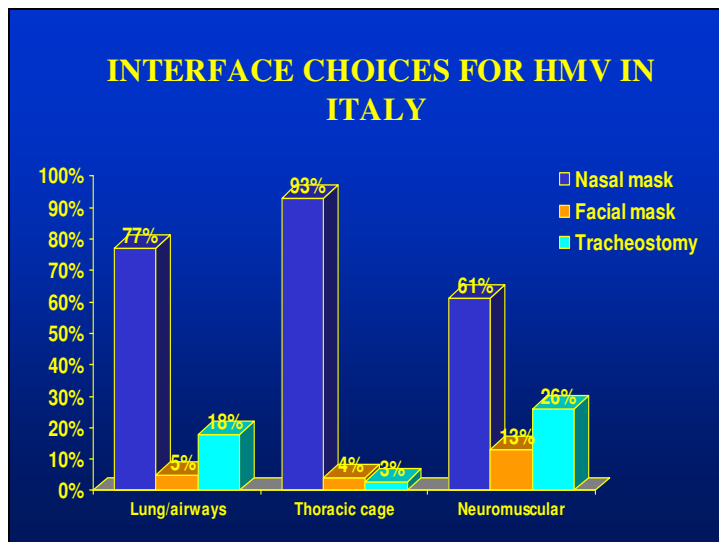
A. Vianello
Fisiopatologia respiratoria – Azienda Ospedaliera di
Padova

Ancona, 17 settembre 2004

Diapositiva 2



Diapositiva 3



Diapositiva 4

Characteristics of patients requiring prolonged invasive ventilation

Absent or severely impaired spontaneous breathing efforts

- Central disorders (i.e. major strokes)

Chronic disorder that precipitates recurrent bouts of respiratory failure

- Severe COPD
- Slowly progressive NMD
- Severe kyphoscoliosis

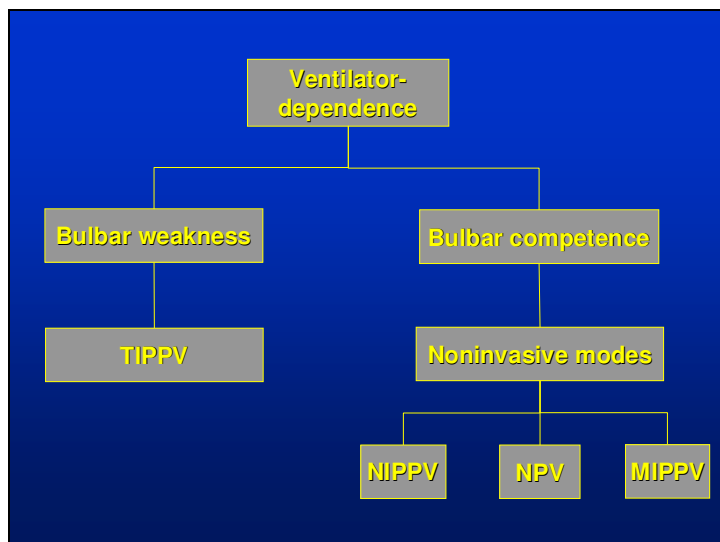
Diapositiva 5

INDICATIONS FOR INVASIVE HMV

- Uncontrollable airway secretions despite use of noninvasive expiratory aids
- Impaired swallowing leading to chronic aspiration and repeated pneumonias
- Need for round-the-clock (>20h) ventilatory support
- Symptomatic respiratory insufficiency and failure to tolerate or improve with non-invasive ventilation

ACCP, CHEST 1998

Diapositiva 6



Diapositiva 7

Contributing factors to psychological dysfunction in chronic invasively ventilated patients

Severity of illness
 Patient immobility
 Inability to speak
 Use of sedative agents
 Sleep and sensory deprivation
 Physiological derangements (i.e., gas exchange abnormalities)

Diapositiva 8

Advantages and disadvantages of different cannulas (1)

Type	Advantages	Limitations
Uncuffed	Lowest risk of tracheal trauma. Insertion easier than cuffed tube. Best vocalization	Leaks. Cannot increase diameter e.g. for night ventilation. Risk of aspiration
Low pressure cuff	Option to seal leak. Can vary external diameter by cuff inflation. Helps prevent aspiration	May cause tracheal trauma. Insertion may be more difficult than uncuffed tube
Fenestrated low pressure cuffed	Useful for patients able to breathe spontaneously during the day, but who need nocturnal ventilation. Helps prevent aspiration	May cause granuloma formation

Simonds, ERM 1998

Diapositiva 9

Advantages and disadvantages of different cannulas (2)

Type	Advantages	Limitations
Fome cuff (Bivona)	Good for long-term placement. Least potential for tracheal damage. Helps prevent aspiration	Can be difficult to place and remove. Cuff may reflate spontaneously
Customized tracheostomy	Very helpful in patients with abnormal anatomy e.g. severe scoliosis	Costs more than standard tubes

Simonds, ERM 1998

Diapositiva 10

ABILITY TO SPEAK	RISK OF ASPIRATION	TYPE OF CANNULA
-	+	CUFFED NONFENESTRATED
+	+	CUFFED FENESTRATED
+	-	CUFFLESS FENESTRATED

ACCP, CHEST 1998

Diapositiva 11

