

INTRODUZIONE ALLE DISTROFIE DEI CINGOLI

Nome inglese: limb-girdle muscular dystrophy (LGMD)

Frequenza: 1-10 persone su un milione

Definizione:

Con il termine distrofia muscolare dei cingoli ci si riferisce ad un gruppo molto eterogeneo di patologie genetiche accomunate da un quadro clinico caratterizzato da un interessamento prevalente della muscolatura del cingolo pelvico (bacino) e scapolare(spalle).

Clinica:

L'elemento caratteristico che definisce questo gruppo di malattie è la presenza di un progressivo calo della forza con prevalente interessamento della muscolatura del bacino e delle spalle (rispettivamente cingolo pelvico e scapolare). Questo comporta principalmente una difficoltà a salire le scale, ad alzarsi da terra e a sollevare gli oggetti.

Le manifestazioni cliniche e l'età di esordio sono molto variabili a seconda delle diverse forme. L'evoluzione può essere più o meno rapida e può complicarsi con la comparsa di deformità della colonna vertebrale (iperlordosi) e retrazioni tendinee (per esempio a livello del tendine di Achille).

In alcuni casi si può associare un interessamento cardiaco e respiratorio.

E' importante sottolineare come questo quadro clinico (deficit di forza della muscolatura dei cingoli) non sia esclusivo delle LGMD, ma si riscontri in altre malattie neuromuscolari che vanno considerate ed escluse, come la distrofia muscolare di Becker, l'atrofia muscolare spinale ad esordio tardivo, la distrofia miotonica di tipo 2 e la malattia di Pompe.

A cosa sono dovute?

Le distrofie dei cingoli sono malattie genetiche in cui si ha l'alterazione di geni che codificano per proteine che svolgono una funzione essenziale per il muscolo.

Sono malattie ereditarie e possono essere trasmesse dai genitori ai figli secondo due diverse modalità (vedi trasmissione malattie genetiche).

Forme autosomiche dominanti (LGMD1):

La persona malata ha dello stesso gene una copia alterata ed una copia sana. Viene detta dominante poichè con un solo gene alterato si manifesta la malattia. La mutazione ha quindi un effetto dominante sul gene sano. In genere sono presenti uno o più familiari affetti dalla stessa patologia. Se una persona è affetta ha il 50% di probabilità di trasmettere la malattia al proprio figlio

Forme autosomiche recessive (LGMD2):

La malattia compare solo quando la mutazione è presente in entrambe le copie di un gene.

I genitori generalmente hanno una sola copia del gene alterato che non è sufficiente per causare la malattia; vengono definiti “portatori”.

La classificazione delle distrofie dei cingoli è basata sul tipo di proteina coinvolta e sul difetto genetico sottostante (vd.Tab1). Per esempio nella forma LGMD2B si ha una alterazione a livello della disferlina, proteina presente nella membrana delle cellule muscolari con funzione di riparazione.

Bisogna tenere a mente che, nonostante negli ultimi anni ci sia stato un grande sviluppo della ricerca nel campo delle distrofie dei cingoli, molti casi rimangono attualmente senza una diagnosi e di volta in volta nuove forme vengono aggiunte alla classificazione.

Sigla malattia	Gene	Proteina alterata
Forma autosomiche dominanti		
LGMD1A	MYOT: Cromosoma 5q22-q34	Miotilina
LGMD1B	LMNA: Cromosoma 1 q11-21	Lamina A/C
LGMD1C	CAV3: Cromosoma 3p25	Caveolina 3
LGMD1D	Non noto: Cromosoma 6q23	Non nota
LGMD1E	Non noto: Cromosoma 7q	Non nota
LGMD1F	Non noto: Cromosoma 7q32.1-32.2	Non nota
LGMD1G	Non noto: Cromosoma 4q21	Non nota
Forme autosomiche recessive		
LGMD2A	CAPN3: Cromosoma 15q15.1-q21.1	Calpaina 3
LGMD2B	DYSF: Cromosoma 2p13	Disferlina
LGMD2C	SGCGG: Cromosoma 13q12	γ -sarcoglicano
LGMD2D	SGCGA: Cromosoma 17q12-q21.33	α -sarcoglicano
LGMD2E	SGCGB: Cromosoma 4q12	β -sarcoglicano
LGMD2F	SGCGD: Cromosoma 5q33-q34	δ -sarcoglicano
LGMD2G	TCAP: Cromosoma 17q11-q12	Teletonina
LGMD2H	TRIM32: Cromosoma 9q31-q34.1	TRIM32
LGMD2I	FKRP: Cromosoma 19q13.3	Proteina correlata alla fukutina
LGMD2J	TTN: Cromosoma 2q	Titina
LGMD2K	POMT1: Cromosoma 9q34	O-mannosil transferasi 1
LGMD2L	FKTN: Cromosoma 9q31	Fukutina
LGMD2M	POMGn1: Cromosoma 11p13	O-Mannosio β -1-2-N-acetilglucosaminiltransferasi
LGMD2N	POMT2 Cromosoma 19q13	O-mannosil transferasi 2

Tab.1: Classificazione delle distrofie dei cingoli.

Diagnosi

La diagnosi precisa può essere difficile data la grande variabilità con cui queste patologie possono presentarsi e richiede un approfondito esame clinico e di laboratorio.

Un ruolo fondamentale è svolto dalla biopsia di muscolo che può evidenziare la presenza di degenerazione delle fibre muscolari e rivelare la carenza della proteina responsabile.

La diagnosi genetica su campione di sangue rappresenta la fase finale del processo diagnostico e permette di identificare la mutazione responsabile del quadro clinico.

Perché è importante la diagnosi?

Diagnosticare correttamente la forma responsabile della malattia è importante per diverse ragioni.

In primo luogo permette una migliore gestione del paziente poiché consente di valutare il rischio di complicazioni cardiache e respiratorie presenti in determinate forme di distrofie dei cingoli.

Inoltre l'individuazione della mutazione genetica responsabile è fondamentale per un giusto consulto genetico e consente di effettuare eventualmente una diagnosi prenatale.

Infine, in futuro, la precisa diagnosi genetica del disturbo permetterà di iniziare una terapia specifica per quella determinata forma di distrofia dei cingoli.

Gestione del paziente

E' importante che il paziente sia seguito nel tempo effettuando controlli annuali che valutino l'aspetto muscolare, scheletrico, cardiaco e respiratorio.

La gestione ortopedica del paziente tramite chinesiterapia deve essere iniziata precocemente, effettuata con regolarità e deve adattarsi alla situazione personale del paziente.

Ricerca

La ricerca nell'ambito delle distrofie dei cingoli è in continua espansione sia per quanto riguarda il campo della genetica e dei meccanismi molecolari che sottendono le patologie sia per quanto riguarda lo sviluppo di una strada terapeutica. Diversi approcci terapeutici si stanno studiando su modelli animali, in particolare per quanto riguarda la terapia genica, la terapia cellulare e la terapia farmacologica.

- **TERAPIA FARMACOLOGICA**

Recentemente è stato eseguito uno studio su di un farmaco costituito da un anticorpo in grado di neutralizzare la miostatina (inibitore della crescita muscolare presente naturalmente nelle nostre cellule). Il farmaco ha mostrato buona sicurezza e tollerabilità però non si è dimostrato in grado di

migliorare forza e massa muscolare. Questo risultato comunque spinge i ricercatori a cercare inibitori della miostatina più potenti.

- TERAPIA CELLULARE

La terapia cellulare si basa sull'introduzione di nuove cellule all'interno del tessuto muscolare. Per esempio si è visto che l'iniezione di mesangioblasti nei modelli animali (topi) di LGMD2D migliora le caratteristiche del tessuto muscolare e la forza.

- TERAPIA GENICA

Sono in corso diversi studi volti all'utilizzo della terapia genica per la cura delle distrofie.

La terapia genica comporta l'inserimento del gene sano all'interno delle cellule muscolari affette attraverso l'uso di virus modificati, che non sono più in grado di causare la malattia, ma che mantengono la capacità di penetrare nelle cellule fungendo da vettori per il trasporto del gene sano all'interno della cellula stessa. Il gene può essere quindi integrato nel DNA cellulare ed iniziare a comunicare la corretta informazione per la sintesi delle proteina deficitaria. Uno studio recente in questo settore è quello del Dr. Rodino-Kaplac che ha usato la terapia genica per la distrofia dei cingoli dovuta a difetto dell'alfa-sarcoglicano (LGMD2D). Lo studio è stato effettuato iniettando una copia "corretta" del gene del sarcoglicano in un muscolo della gamba di un topo. Dopo 6 e 12 settimane dall'iniezione il muscolo ha mostrato un aumento della quantità di alfa-sarcoglicano presente.