



Prof. Giovanni Meola  
 Responsabile dell'U.O. di Neurologia  
 Responsabile del Centro ad Alta Specialità di Sclerosi Multipla  
 Responsabile dell'Unità di Valutazione Alzheimer - UVA  
 Responsabile del Centro Malattie Neuromuscolari  
 Presidente della Fondazione Malattie Miotoniche  
 IRCCS Policlinico San Donato

## Malattie neuromuscolari: come cambia la nostra vita

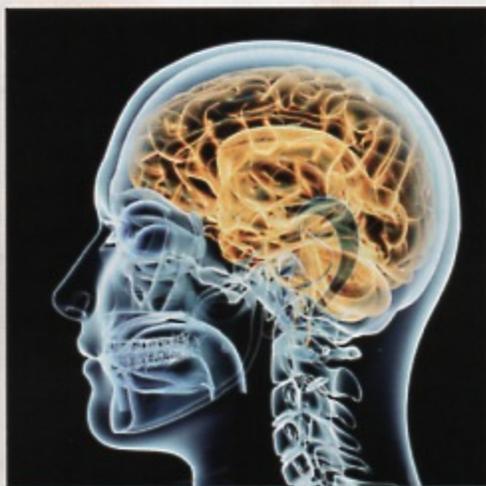
Le malattie neuromuscolari sono patologie caratterizzate da alterazioni funzionali e strutturali che interessano e compromettono l'unità motoria, cioè quell'entità anatomica funzionale, costituita dal midollo spinale più precisamente dai *motoneuroni* in esso contenuti dai nervi, da una giunzione detta *placca neuromuscolare* e dal muscolo.

I tratti distintivi di queste malattie dipendono, naturalmente, dall'area colpita e, mentre alcune di queste possono essere più facilmente individuabili e curabili, altre possono altresì portare alla morte e determinare diverse disabilità sia dal punto di vista motorio sia dal punto di vista cognitivo.

A questo proposito, la ricerca sulle Malattie Neuromuscolari rappresenta uno dei fiori all'occhiello dell'IRCCS Policlinico San Donato che, oltre a ospitare il Centro ad Alta Specialità per la Sclerosi Multipla e l'Unità di Valutazione Alzheimer, è la sede operativa di due importanti associazioni, il **Centro Malattie Neuromuscolari** (CMN) costituita dagli stessi ammalati, e la **Fondazione Malattie Miotoniche** (FMN), entrambe dirette e coordinate dal Prof. Meola, insieme a un laboratorio di ricerca di istopatologia muscolare e di biologia molecolare.

Inoltre, dal 2012, l'Istituto è stato riconosciuto dalla Regione Lombardia come Centro per le Malattie Rare, tra cui le Distrofie Miotoniche e le Pa-

ralisi Periodiche normo-ipo-iperkaliemiche, con la possibilità di offrire all'utenza assistenza per pratiche burocratiche, esenzioni, ausili, certificati di invalidità e malattia. Il CMN e la FMN organizzano, dal 2011, "Punti di ascolto" dedicati ai malati e alle loro famiglie che, in queste occasioni, incontrano medici e ricercatori dell'IRCCS Policlinico San Donato per conoscere nuovi protocolli diagnostici e le nuove strategie terapeutiche, incluse quelle di terapia genica.



## Quali sono le malattie più conosciute e come si curano?

Le malattie neuromuscolari sono innumerevoli, per cui sarebbe difficile poterle elencare tutte. Possiamo, tuttavia, classificare le più importanti che vanno dalle più gravi e invalidanti alle forme più lievi e curabili. Partiamo dalle patologie che colpiscono il *motoneurone*, ovvero

classica forma ad artiglio, portando a una vera e propria scomparsa della muscolatura. L'indebolimento del tessuto muscolare continua, poi, la sua progressione verso gli arti inferiori fino a coinvolgere, nel giro di pochi mesi, anche la muscolatura bulbare (faringe, lingua, mandibola). Questi pazienti diventano, così, disartrici, fanno fatica a parlare, a deglutire, a respirare autonoma-

mente. L'impatto potrebbe avere un effetto devastante sul paziente causando una profonda crisi depressiva. In ogni caso, con l'andare del tempo, il soggetto comincia ad acquisire maggiore consapevolezza del suo stato di salute e ad accorgersi autonomamente del peggiorare delle proprie condizioni. È importante, a questo proposito, salvaguardare l'aspetto psicologico: è fondamentale



la cellula motrice ed effettrice localizzata all'interno del sistema nervoso centrale e che è presente sia nel midollo spinale sia nel bulbo (testa). Tra le malattie nel motoneurone, troviamo la più conosciuta, la *Sclerosi Laterale Amiotrofica (SLA)*, che colpisce sia a livello del midollo spinale sia a livello bulbare e della quale, purtroppo, a oggi, non si conoscono né la causa, né la cura. È una patologia molto frustrante, invalidante e progressiva che comincia, nella fase iniziale, con la riduzione della tonicità muscolare degli arti superiori, in particolare delle mani, le quali si atrofizzano assumendo la

forma ad artiglio, portando a una vera e propria scomparsa della muscolatura. L'indebolimento del tessuto muscolare continua, poi, la sua progressione verso gli arti inferiori fino a coinvolgere, nel giro di pochi mesi, anche la muscolatura bulbare (faringe, lingua, mandibola). Questi pazienti diventano, così, disartrici, fanno fatica a parlare, a deglutire, a respirare autonomamente ed è una malattia per la quale, fondamentalmente, a livello terapeutico, non esistono rimedi. Nonostante non si possa curare e sconfiggere in maniera definitiva, esistono però alcuni farmaci che, in qualche modo, ne rallentano la rapida evoluzione migliorando, per quanto possibile, la qualità di vita del paziente attraverso, ad esempio, una buona alimentazione e una ventilazione assistita. Una delle più grandi problematiche legate a questa patologia è la comunicazione della diagnosi: personalmente, preferisco comunicarla direttamente ai familiari in quanto una notizia di tale

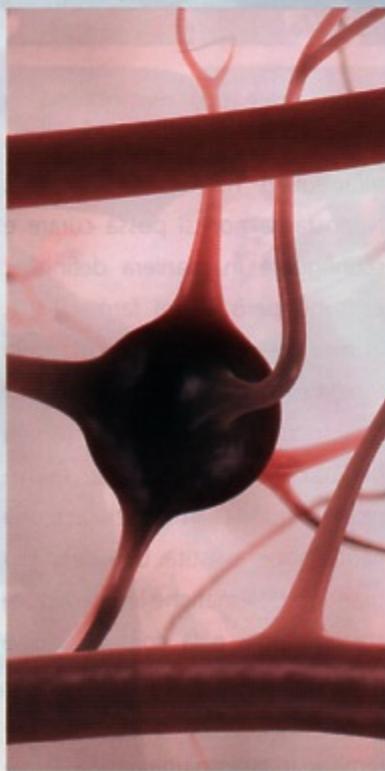
instaurare un rapporto di fiducia ed empatia tra medico e paziente, soprattutto in questi casi, in cui lo specialista diventa un prezioso punto di riferimento. Una peculiarità delle malattie del motoneurone è che non sono tutte uguali: esistono sia quelle molto gravi e invalidanti come la SLA, che colpisce motoneuroni sia del midollo spinale sia del bulbo, ma anche alcune che hanno un decorso più lento come le *Amiotrofie Muscolari Spinali (SMA)* che interessano, invece, solamente il motoneurone del midollo spinale e che, come massima disabilità, portano il paziente sulla sedia a rotelle.

continua ... ➤

Però non tutte le malattie neuromuscolari sono così drammatiche: ci sono anche altre malattie come la Miastenia Gravis dalla quale, nonostante il nome, si riesce a guarire completamente. La **Miastenia Gravis** è una malattia immunitaria che interessa il timo, una ghiandola linfopiteliale situata nella parte mediana del torace la quale, dopo

20 anni, subisce un'involutione fisiologica, e che può diventare sia *iperplastica*, quando aumenta di volume, sia *neoplastica* (di natura tumorale-timoma). Gli anticorpi prodotti dal timo attaccano il muscolo facendo in modo di ostacolare la trasmissione dello stimolo dal nervo, localizzandosi a livello della placca neuromuscolare. Non ricevendo lo stimolo, il muscolo resta immobile. A questo proposito, è importante fare una corretta diagnosi di natura clinica e stabilire la tipologia della forma: oculare che è la più lieve, fino alla bulbare che è la più grave con crisi respiratorie. L'intervento più efficace per contrastare la produzione di questi anticorpi aggressivi è la *timectomia*, ovvero l'asportazione completa del timo e di conseguenza degli anticorpi in modo da garantire ai pazienti una completa guarigione. Di solito, per queste malattie la diagnosi non è così immediata, perciò è molto importante rivolgersi a centri specializzati e consultare neurologi esperti in malattie neuromuscolari. Inizialmente, la terapia che si adotta è di tipo sintomatico e richiede, di solito, l'assunzione di farmaci come il *Mestinon*, un anticolinesterasico, oppure gli *Immunosoppressivi*, attraverso l'utilizzo di cortisonici e di

immunosoppressori. A oggi, non si conoscono con certezza le cause che portano il timo a produrre questi anticorpi aggressivi, riconducibili probabilmente a un virus, ma la ricerca è sempre in atto. Un fatto curioso è che l'intervento di timectomia è stato scoperto per puro caso negli Stati Uniti negli anni '40: un chirurgo ha erroneamente rimosso da un paziente miastenico, con neoplasia della tiroide, il timo al posto della tiroide, con il risultato di un incredibile miglioramento delle condizioni di salute del soggetto. Un episodio piuttosto frequente è la recidiva, soprattutto durante gli interventi. Nel nostro centro, per scongiurare avvenimenti di questo tipo, l'équipe medica prepara il paziente all'intervento tramite due opzioni terapeutiche: la *plasmaferesi*, che comporta la rimozione di tutti gli anticorpi, oppure la somministrazione di *immunoglobuline sane* (piuttosto costose), cioè anticorpi



che si legano al muscolo eliminando quelli malati, responsabili della miastenia.

Altre patologie sono le **Miopatie**, malattie muscolari che, essendo molteplici e svariate, molto spesso sono di natura genetica. Tra le miopatie, un'attenzione particolare va prestata alle **Distrofie Miotoniche**, malattie caratterizzate, appunto, dalla distrofia (debolezza muscolare) e dalla miotonia (difficoltà nel rilassamento muscolare). Le distrofie miotoniche, più frequenti nell'adulto, possono essere classificate in:

**Forma 1** detta anche *malattia di Steinert* o *DM1*;

**Forma 2** detta *PROMM* (proximal myotonic myopathy) o *DM2*.

La forma 1, la più frequente nonché la più grave, è una malattia multiorgano e multisistemica in quanto colpisce a livello muscolare, visivo (cataratta giovanile), cognitivo con ritardi mentali, endocrino (diabete e insulinoresistenza) e cardiaco. A questo proposito, il nostro centro ha di recente ottenuto un finanziamento dal Ministero della Salute per realizzare un **Registro Nazionale delle distrofie miotoniche**, coordinato proprio dagli specialisti dell'IRCCS Policlinico San Donato. Questa malattia può colpire tutte le fasce d'età, da quella infantile con gravi forme di ritardo mentale congenita a quella giovanile e adulta.

A oggi, purtroppo, non esiste una cura definitiva alla Forma 1 anche se negli Stati Uniti si è avviata la sperimentazione di un *Trial genico*, con un farmaco oligonucleotide antisense, attualmente in fase II negli USA in una piccola coorte di malati DM1.



Se non vi saranno particolari effetti collaterali, il farmaco potrà essere sperimentato anche nei pazienti italiani iscritti al registro nazionale. È fondamentale, quindi, che i pazienti distrofici vengano seguiti passo per passo, monitorandone soprattutto l'attività cardiaca poiché, essendo il cuore un muscolo, rischia anch'esso di essere colpito e di andare in arresto. Bisogna, quindi, agire a 360° perché, oltre alla distrofia, queste persone devono curare tutti i disturbi a essa correlati (diabete, cataratta, disturbi cognitivi). Essendo una patologia ereditaria degenerativa a carattere autosomico dominante che colpisce entrambi i sessi, possiede una peculiarità piuttosto singolare: *l'anticipazione genetica*. Questo fenomeno, come si evince dal nome, porta la patologia a manifestarsi in maniera lieve (con cataratta o leggera miotonia) ad esempio, a partire dal nonno; nel figlio, invece, si avrà un quadro ancora più preoccupante e nel nipote si potrà addirittura riscontrare un grave ritardo mentale. Per diagnosticare questa malattia si ricorre a

uno specifico esame genetico (utile e fondamentale soprattutto nella gravidanza, per individuare eventuali patologie nel feto), che consiste nel verificare il grado di espansione di una **tripletta CTG**, che fino a 37 è considerata normale e da 37 a 50 è considerata una premutazione. Nel momento in cui al paziente viene diagnosticata una distrofia, i familiari sono invitati a sottoporsi anch'essi a questo tipo di accertamento genetico: così facendo, si avrebbe l'opportunità *in primis* di scongiurare una possibile anomalia ma, soprattutto, prevedere la generazione di una prole con gravi ritardi mentali. Questa patologia di carattere ereditario può manifestarsi anche tardivamente con una forma infantile, giovanile, adulta e senile.

La forma più grave in assoluto è quella *congenita* trasmessa dalle madri ai figli; a seguire una forma *infantile* che esordisce tra gli uno e 10 anni con problemi di ritardo mentale e difficoltà nell'apprendimento; una forma *giovanile* dai 10 anni in su, con difficoltà in ambito scolastico, sociale, autismo; una forma *adulta* che, solitamente, si manifesta intorno ai 18-20 anni e, infine, una forma tardiva molto lieve con cataratta e miotonia, che si manifesta intorno ai 40-50 anni.

In ultimo, sempre nell'ambito della malattie muscolari, abbiamo anche alcune forme dalle quali si può guarire tipo le **Polmiositi**, miopatie infiammatorie di diverse forme che si diagnosticano tramite la biopsia muscolare e che si curano con immunosoppressori a base cortisonica.

## QUAL È IN ASSOLUTO LA MALATTIA NEUROMUSCOLARE PIÙ DIFFUSA IN ITALIA?

Direi la Distrofia Miotonica di Steinert, la Forma 1, che compete tutte le fasce di età (soprattutto quella adulta) e interessa circa 8.000-10.000 malati. Nell'ambito pediatrico, la sopracitata Distrofia miotonica congenita (forma congenita della Distrofia di Steinert) è sicuramente la più diffusa, grave e mortale, che può comportare nel bambino irreversibili ritardi mentali e per la quale il 75% dei bambini affetti sopravvive alla nascita, senza raggiungere i 40 anni di età. A differenza dei congeniti, i pazienti in cui la malattia esordisce intorno ai 18 anni possono tranquillamente raggiungere i 70, ovviamente ricorrendo ad accorgimenti quali l'impianto di pacemaker e di un eventuale defibrillatore.

RISULTATI



## Quali di queste patologie può portare alla morte?

Delle malattie di cui abbiamo parlato, sicuramente la SLA che ha, tendenzialmente, un'evoluzione di circa 3-4 anni (anche se in alcuni malati può arrivare tra gli 8 e i 10 anni), e per cui la morte sopraggiunge solitamente per insufficienze respiratorie. Oltre alla distrofia miotonica di Forma 1, mortale per gli arresti cardiaci, degna di nota è la cosiddetta **Distrofia Muscolare di Duchenne**, patologia infantile molto grave dal decorso rapido e progressivo e inevitabili ritardi mentali, che porta alla morte intorno ai 20-25 anni di età, soprattutto per insufficienze cardio-respiratorie o infezioni polmonari.

