

Aggiornamenti Scientifici FADOI

Le distrofie muscolari

Introduzione

Le distrofie muscolari sono malattie primarie dei muscoli, che si traducono in debolezza muscolare progressiva e aspetto distrofico alla biopsia muscolare. La miglior comprensione genetica e della patogenesi di queste malattie sta portando allo sviluppo di nuove terapie con un approccio mirato. Questi progressi e quelli nel campo assistenziale hanno cambiato lo *standard* di cura, con un miglioramento complessivo del decorso clinico, della sopravvivenza e della qualità della vita delle persone colpite.

Definizione e classificazione

La migliore comprensione dei meccanismi genetici alla base di questi disturbi ha permesso di identificare una grande eterogeneità genetica e clinica. Partendo da una prospettiva clinica, la definizione arriva a includere varie condizioni che coinvolgono altri organi (ad esempio il sistema nervoso centrale), ma partendo da una prospettiva genetica vengono identificate molte più condizioni, con continue scoperte di varianti rare.

In Italia è riportata una prevalenza delle distrofie muscolari congenite di 563/1.000.000 di abitanti.

Per la classificazione si distinguono forme a esordio precoce (distrofie muscolari congenite) o tardivo (es. distrofie muscolari dei cingoli): il confine pragmatico è rappresentato dall'insorgenza, rispettivamente, prima o dopo l'inizio della deambulazione.

Tra le varianti comuni di distrofia muscolare si distinguono forme:

- legate al cromosoma X (trasmesse dalle madri ma con patologia manifesta solo nei figli maschi):
 - Duchenne: da deficit totale di distrofina;
 - Becker: da deficit parziale di distrofina;
 - Emery–Dreifuss: da deficit di emerina.
- non strettamente legate al sesso:
 - distrofia miotonica di Steinert, distrofia facio-scapolo-omeroale, distrofia oculo-faringea e alcune distrofie dei cingoli (hanno il 50% di probabilità di essere trasmesse ai figli da un genitore affetto, madre e/o padre);
 - molte distrofie dei cingoli e le atrofie muscolari spinali sono trasmesse, sia a maschi che a femmine, da entrambi i genitori portatori “sani”.

Le principali classi proteiche coinvolte sono le proteine della matrice extra-cellulare e le proteine della membrana basale, enzimi o proteine associati al sarcolemma con funzione enzimatica putativa, proteine della membrana nucleare, proteine sarcomeriche, proteine del reticolo endoplasmatico e altre proteine. Le distrofie muscolari congenite sono in genere dovute a mutazioni di proteine situate nella matrice extra-cellulare, o di proteine di membrana esterne o di enzimi coinvolti nella loro modifica post-traduzionale. Le mutazioni nelle proteine nucleari si traducono in genere nella distrofia muscolare di Emery-Dreifuss, mentre difetti nelle proteine sarcolemmiche e sarcomeriche causano principalmente le distrofie muscolari dei cingoli.

Distrofia muscolare di Duchenne

È la forma più comune nei bambini, con incidenza annuale di 1/5000 maschi.

I bambini affetti sono in genere sintomatici dopo i primi anni di vita, spesso dopo un'acquisizione lievemente ritardata della deambulazione. I primi segni sono cadute frequenti, incapacità di correre e salire le scale, difficoltà ad alzarsi da terra (è necessario aiutarsi con le mani per spingere sulle ginocchia e fornire sufficiente slancio per rimettersi in piedi, manovra di Gowers).

Aggiornamenti Scientifici FADOI

Distrofia muscolare di Emery-Dreifuss

L'inizio avviene in genere nei primi anni dell'adolescenza con debolezza muscolare lentamente progressiva, che colpisce prevalentemente bicipiti e polpacci. Sono comuni contratture che colpiscono gomiti, tendini di Achille, collo e colonna vertebrale. Una complicanza costante è una patologia del sistema di conduzione cardiaco, con aritmie ventricolari e cardiomiopatia dilatativa che spesso compromette la sopravvivenza a lungo termine.

Gli *standard* di cura raccomandano l'impianto di un defibrillatore, poiché i *pacemaker* hanno solo un effetto modesto sulla sopravvivenza.

Distrofie muscolari dei cingoli

L'esordio è prevalentemente con debolezza muscolare prossimale e difficoltà acquisita nella deambulazione, con risparmio dei muscoli facciali ed extra-oculari; nella biopsia muscolare si evidenziano alterazioni distrofiche.

Distrofia muscolare facio-scapolo-omerale

Il segno distintivo è la progressiva debolezza, spesso asimmetrica, che coinvolge il viso, i muscoli scapolari e prossimali e i muscoli peroneali, spesso con cedimento del piede. È molto comune la progressiva accentuazione delle scapole alate.

La funzione cardio-respiratoria è di solito normale, e la progressione della debolezza è variabile, con la maggior parte dei pazienti che mantiene nella vita adulta la capacità deambulatoria.

Prospettive terapeutiche

L'uso dei corticosteroidi ha trasformato i risultati funzionali nei pazienti con distrofia muscolare di Duchenne: l'utilizzo combinato con fisioterapia ottimale e terapia cardio-respiratoria ha ritardato l'età media in cui viene perduta la deambulazione (da prima dei 10 anni all'inizio dell'adolescenza). Anche la necessità di supporto ventilatorio si è spostata in avanti di una decina d'anni.

Le nuove terapie geniche sono però quelle che hanno il potenziale più rivoluzionario. La terapia genica per la distrofia di Duchenne mira a ripristinare le concentrazioni di distrofina mediante l'uso di un vettore adeno-virale, che integra nelle cellule muscolari una forma accorciata del gene della distrofina. I risultati dei primi studi hanno superato le aspettative, con concentrazioni di distrofina che arrivano fino all'80% dei livelli normali. I bambini hanno anche mostrato un miglioramento funzionale, con chiaro rallentamento della progressione di malattia rispetto alla storia naturale. Sono ora in corso studi di fase 3.

Sebbene indubbiamente promettente, la terapia genica non è priva di rischi, date le dosi molto elevate richieste per le malattie neuromuscolari. Effetti collaterali gestibili hanno incluso aumento di transaminasi, attivazione del complemento e insufficienza renale transitoria. Tuttavia, possono verificarsi eventi avversi più seri e la FDA ha recentemente sospeso diversi *trial* di terapia genica per problemi di sicurezza. Altre incertezze includono la durabilità e la sostenibilità dell'effetto del trattamento.

Nelle distrofie muscolari congenite gli ostacoli sostanziali da superare sono i tempi di inizio della patologia e l'abbondanza di tessuto muscolare interessato, insieme al fatto che i pazienti sintomatici hanno già perso una notevole quantità di tessuto muscolare non sostituibile con le attuali tecnologie.

Bibliografia

1. Mercuri E, Bönnemann CG, Muntoni F. Muscular dystrophies. *Lancet* [2019, 394: 2025–38](#).