la NEUROLOGIA italiana

ANNO XVII ~ NUMERO 3.2021 Periodico di aggiornamento e informazione per lo specialista neurologo in collaborazione con Sin

PRESENTE e FUTURO delle MALATTIE RARE

AMIOTROFIA SPINALE
Cambia la visione della patologia alla luce delle nuove opportunità di trattamento

AMILOIDOSI SISTEMICHE
Diagnosi precoce e terapie innovative per modificare la storia naturale della malattia

PATOLOGIE AUTOIMMUNI
Il sistema del complemento come target terapeutico nella NMOSD e nella Miastenia gravis

medico e paziente

Poste Italiane s.p.a. - Spedizione in Abbonamento Postale - D.L. 353/2003 (conv. in L. 27/02/2004 n° 46) art. 1, comma 1, LO/MI - € 3,00

Aiuta a contrastare spasmi muscolari, dolori articolari, affaticamento e apatia. Ritrova la motivazione in ogni tua azione.

CRISTALFARMA
scientificamente naturale

5
AMIOTROFIA SPINALE
Ieri, oggi e domani
Valeria A Sansone

8 **Patogenesi e diagnosi**
Emilio Albamonte, Lorena Mosca, Eleonora Mura, Rachele Piras

19 **La terapia**
Elena Carraro, Francesca Salmin, Antonino Iannello, Elisabetta Roma, Alice Pirola, Jessica Lops, Valentina Camesasca, Camilla Cattaneo, Jacopo Casiraghi, Emilio Albamonte, Alice Zanolini, Rachele Piras

31
AMILOIDOSI
La diagnosi precoce è fondamentale per ottenere i maggiori risultati con i nuovi farmaci disease modifying
Giuseppe Vita

32 **Aspetti patogenetici**
Gian Maria Fabrizi, Laura Obici, Davide Pareyson

38 **La diagnosi**
Anna Mazzeo, Fiore Manganelli, Gianluca Di Bella, Roberto Licordari

48 **La terapia**
Laura Obici, Massimo Russo, Luca Gentile, Marco Luigetti

54
NMOSD
Il disturbo dello spettro della neuromielite ottica. Inquadramento clinico, diagnostico e terapeutico
Diego Centonze

60
MIASTENIA GRAVIS
Inquadramento clinico, diagnostico e terapeutico
Renato Mantegazza

68
SCLEROSI TUBEROSA
UNA PATOLOGIA
DALLE MANIFESTAZIONI POLIMORFE
Intervista al professor Pasquale Striano
A cura della redazione

72
PROFILASSI ANTITROMBOEMBOLICA
TERAPIA CON ANTICOAGULANTI ORALI DIRETTI
La gestione dei pazienti con sanguinamenti gravi
Ettore Nicolini, Anne Falcou, Danilo Toni

RUBRICHE

76-78
News dalla Letteratura

la NEUROLOGIA italiana
ANNO XVII – NUMERO 3.2021 Periodico di aggiornamento e informazione per lo specialista neurologo in collaborazione con Sin

Anno XVII - n. 3 - 2021

MeP edizioni Periodico della M e P Edizioni Medico e Paziente srl
Via Giuseppe Dezza, 45 - 20144 Milano
Tel. 02 4390952 - Fax 02 56561838
Registrazione del Tribunale di Milano n. 781 del 12/10/2005 - Filiale di Milano

info@medicoepaziente.it

DIRETTORE EDITORIALE Anastassia Zahova

ABBONAMENTI
Per le informazioni sugli abbonamenti telefonare allo 024390952

REDAZIONE
Folco Claudi, Piera Parpaglioni, Cesare Peccarisi

SEGRETERIA DI REDAZIONE Concetta Accarrino

ART DIRECTOR Elda Di Nanno

HANNO COLLABORATO A QUESTO NUMERO
Emilio Albamonte, Valentina Camesasca, Elena Carraro, Jacopo Casiraghi, Camilla Cattaneo, Diego Centonze, Gianluca Di Bella, Gian Maria Fabrizi, Anne Falcou, Luca Gentile, Antonino Iannello, Roberto Licordari, Jessica Lops, Marco Luigetti, Fiore Manganelli, Renato Mantegazza, Anna Mazzeo, Lorena Mosca, Eleonora Mura, Ettore Nicolini, Laura Obici, Davide Pareyson, Rachele Piras, Alice Pirola, Elisabetta Roma, Massimo Russo, Francesca Salmin, Valeria A Sansone, Pasquale Striano, Danilo Toni, Giuseppe Vita, Alice Zanolini

CREDITI FOTOGRAFICI: vecteezy, Freepik

DIRETTORE COMMERCIALE
Carla Tognoni carla.tognoni@medicoepaziente.it

STAMPA
Graphicscalve, Vilminore di Scalve (BG)

COMITATO SCIENTIFICO
Giuliano Avanzini, *Milano* - Giorgio Bernardi, *Roma* - Vincenzo Bonavita, *Napoli* - Giancarlo Comi, *Milano* - Fabrizio De Falco, *Napoli* - Paolo Livrea, *Bari* - Mario Manfredi, *Roma* - Corrado Messina, *Messina* - Leandro Provinciali, *Ancona* - Aldo Quattrone, *Catanzaro* - Nicola Rizzuto, *Verona* - Vito Toso, *Vicenza*

COMITATO DI REDAZIONE
Giuliano Avanzini, *Milano* - Alfredo Berardelli, *Roma* - Giovanni Luigi Mancardi, *Genova* - Roberto Sterzi, *Milano* - Gioacchino Tedeschi, *Napoli* - Giuseppe Vita, *Messina*

Direttore Responsabile Sabina Guancia Scarfoglio

Registrazione del Tribunale di Milano n. 781 del 12/10/2005 - Filiale di Milano.
L'IVA sull'abbonamento di questo periodico e sui fascicoli è considerata nel prezzo di vendita ed è assolta dall'Editore ai sensi dell'art. 74, primo comma lettera CDPR 26/10/1972 n. 633. L'importo non è detraibile e pertanto non verrà rilasciata fattura.
Stampa: Graphicscalve, Vilminore di Scalve (BG)
I dati sono trattati elettronicamente e utilizzati dall'Editore "MeP EDIZIONI MEDICO E PAZIENTE SRL" per la spedizione della presente pubblicazione e di altro materiale medico-scientifico. Ai sensi dell'art. 7 D. LGS 196/2003 è possibile in qualsiasi momento e gratuitamente consultare, modificare e cancellare i dati o semplicemente opporsi al loro utilizzo scrivendo a:
M e P Edizioni Medico e Paziente srl, responsabile dati,
via Dezza, 45 - 20144 Milano.

Come abbonarsi a
LA NEUROLOGIA ITALIANA

Abbonamento annuale € 12,00

Abbonarsi **È FACILE**:
- basta una telefonata allo **024390952**
- un fax allo **0256561838**
- o una e-mail **abbonamenti@medicoepaziente.it**

Numeri arretrati € 6,00

MODALITÀ DI PAGAMENTO

1. **Bollettino di ccp**
   n. 94697885 intestato a:
   M e P Edizioni Medico e Paziente srl
   Via Dezza, 45 - 20144 Milano
   Si prega di scrivere i dati e l'indirizzo in stampatello

2. **Bonifico bancario**:
   Beneficiario:
   M e P Edizioni
   IBAN: IT 41 V 05034 01691000000023440
   Specificare nella causale l'indirizzo a cui inviare la rivista

AMIOTROFIA SPINALE
Ieri, oggi e domani

Fino al 2017, per i Neurologi, abituati a trattare gli adulti, le persone affette da amiotrofia spinale (SMA) costituivano un gruppo di persone considerate "croniche", per lo più in carrozzina, con minimi movimenti agli arti superiori, autonome nel respiro e in grado di alimentarsi senza particolari difficoltà. In alternativa erano pazienti ancora deambulanti, relativamente autonomi nelle proprie attività di vita quotidiana che, in assenza di specifiche problematiche o di terapie proponibili, non accedevano regolarmente a un Centro di riferimento. Le visite erano sporadiche, solitamente per rinnovi di certificazioni di patologia per necessità specifiche quali patente, invalidità, aggravamenti, esigenze lavorative ecc. e anche la visita neurologica era limitata per le contratture, le posture obbligate e spesso anche solo per le difficoltà di posizionare il paziente sul lettino dell'ambulatorio.
La SMA, malattia rara, era nota più a livello di conoscenze universitarie come prototipo di interessamento del II motoneurone e priva della diretta esperienza sui pazienti, ritenuti "stabili" a ogni visita, in quanto sempre in carrozzina e sempre con le stesse grossolane limitazioni neuromotorie, respiratorie e nutrizionali.

Diversa era la situazione per i neonatologi, pediatri o neuropsichiatri infantili chiamati spesso davanti a un neonato floppy a dovere comunicare a una famiglia che il proprio piccolo o piccola avessero una malattia rara chiamata amiotrofia spinale che significava fare riferimento a una patologia progressiva e degenerativa e che, nel migliore dei casi, dovevano fare realizzare ai neogenitori che il proprio piccolo avrebbe dovuto utilizzare una carrozzina per spostarsi. In alcuni casi più severi, come le forme a esordio nelle prime settimane o mesi di vita, dovevano comunicare che vi sarebbero state difficoltà a respirare e a nutrirsi e che, per sopravvivere vi sarebbero stati interventi medici, anche invasivi, per consentire il mantenimento delle funzioni vitali. Il genitore si trovava davanti a una scelta molto impegnativa, e cioè quella di seguire queste indicazioni oppure, in alternativa, di rifiutare le manovre più invasive e di accompagnare il proprio piccolo alleviando le sofferenze nel modo migliore possibile, quindi assecondando il naturale decorso della malattia.

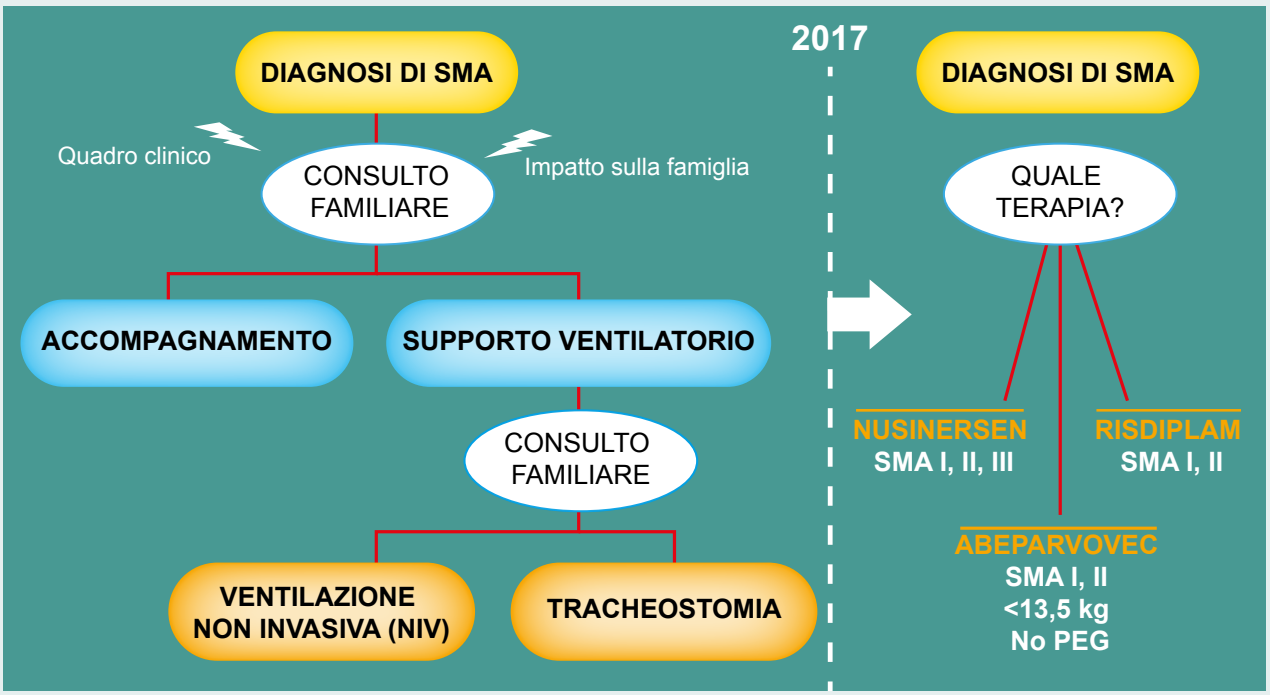
Oggi non è più cosi. Con il primo farmaco per la SMA, nusinersen, immesso in commercio nel 2017 dopo un periodo in uso compassionevole, la comunicazione diagnostica di SMA ha assunto un significato ben diverso. E questo è ancor più vero da quando in commercio vi sono anche altri due farmaci per questa patologia, risdiplam e abeparvovec.
Il primo ad azione su SMN2 per via orale e quindi con un'azione sistemica più che diretta ai soli motoneuroni e il secondo ad azione su SMN1 e quindi, terapia genica tramite vettori virali AAV9 per via endovenosa, una volta nella vita.
Questa fase, che possiamo assimilare a una **fase di rinascimento farmacologico nella SMA**, *ha creato però anche nuove situazioni e aperto criticità sia di carattere clinico che di carattere etico ed economico.*

Sul piano clinico vi sono almeno tre spunti di riflessione. Primo fra tutti, i dati disponibili sull'avvio della terapia in bambini presintomatici rende imperativa la tempestività di trattamento e quindi lo screening neonatale allargato alla SMA in tutta Italia. Collegato a questo primo concetto di tempestività di trattamento **è la necessità di riconoscere la SMA appena si presenta, perché non è più ammissibile un ritardo diagnostico.** *Secondo elemento, è la modifica della storia naturale di malattia con la comparsa di nuovi fenotipi e nuovi approcci di tipo riabilitativo. L'efficacia dei farmaci ha modificato la storia naturale al punto da avere bambini con SMA1, la forma più grave, che non solo per lo più sopravvivono, ma che stanno seduti, e possono raggiungere la stazione eretta e anche fare qualche passo con sostegno. Questo determina possibili trattamenti riabilitativi di potenziamento e di resistenza che non erano previsti e pensabili per questi bambini, generando* **la necessità di rivedere gli Standards di Cura** *e in particolare i trattamenti riabilitativi motori, gli ausili da proporre, il trattamento di deformità scheletriche da ipotizzare anche in bambini che non avrebbero mai avuto problemi di possibili scoliosi perché mai seduti, ma solo sdraiati. Infine, i risultati in parte da piccole coorti negli studi clinici, ma soprattutto da esperienza reale in clinica tra gli adulti avviati ai trattamenti possibili, ha risvegliato l'interesse dei pazienti adulti, che non afferivano più ai Centri Neurologici di riferimento iniziale, e dei Neurologi stessi, ora sollecitati dai pazienti a essere avviati a un trattamento piuttosto che a un altro. Da qui la consapevolezza dei Neurologi per adulti, di non avere raccolto i dati dei pazienti fino a quel momento in modo sistematico e quantificabile e la nuova necessità di adattarsi alle richieste e riprendere in carico i pazienti in modo sistematico e strutturato per potere dare risposta al nuovo bisogno di cura e presa in carico anche della popolazione adulta con SMA, fino ad allora tendenzialmente isolata.*

Dal punto di vista etico, va considerato che in Italia il trattamento per la SMA non pone limiti e tutti possono avere accesso a una o più delle terapie possibili. *Anche i piccoli che sono impossibilitati a deglutire e sono portatori di PEG e non possono accedere alla terapia genica, possono comunque accedere alla terapia con nusinersen e risdiplam che agiscono su SMN2 in Italia. L'efficacia del trattamento dipende oltre che dall'età dei pazienti anche dal livello di disabilità di partenza. Nel caso di pazienti già portatori di tracheotomia e di PEG e tetraplegici, l'efficacia del trattamento può essere limitata. Il confronto tra pre- e post-trattamento può non essere rilevato dalle scale neuromotorie funzionali, ma il paziente può invece recuperare per esempio un certo grado di motilità distale agli arti superiori o di movimenti della muscolatura facciale facilitando l'interazione con i propri cari e dando loro la possibilità di trasmettere meglio le proprie emozioni, comunicare. In alcuni paesi, sia europei che oltre oceano, il grado di disabilità di partenza o il non raggiungimento di punteggi specifici alle scale neuromotorie costituiscono criteri di esclusione dal trattamento in partenza o di interruzione. Se, da un certo punto di vista, la necessità di triage è comprensibile per favorire chi potrebbe beneficiare maggiormente del trattamento, dall'altro non è semplice scegliere chi beneficia e chi no. Il beneficio è soggettivo e la qualità della propria esistenza non inquadrabile in criteri predefiniti, ma variabili da persona a persona.*

Sul piano economico, il problema è intuitivo. I farmaci oggi per la SMA sono ad alto costo. In Italia, sono forniti dal Servizio Sanitario Nazionale e pertanto a carico di tutti i contribuenti. *Pur malattia rara sono in trattamento in Italia a oggi circa 36 bambini con terapia genica, oltre 700 con nusinersen e circa 300 con risdiplam e i numeri sono in continua crescita.*

L'EVOLUZIONE NELL'APPROCCIO ALLA SMA



Non può non essere considerato il problema della sostenibilità della spesa, ma forse ancor più non può essere tralasciato un concetto di **diritto al trattamento.**
Ad aggravare le considerazioni economiche, si inserisce il desiderio di speranza e aspettative che sono costantemente spostate in avanti – sempre più si intravede la richiesta di possibile abbinamento tra farmaci nella speranza di ottenere ulteriori miglioramenti. Oltre alla necessità di agire in regime controllato – non vi sono dati sugli effetti degli abbinamenti tra farmaci – è chiaro il risvolto economico.

Nel computo finale non possiamo tralasciare il fatto che un domani, i piccoli pazienti SMA saranno potenziali risorse per il mondo del lavoro e per l'economia in generale, e quindi non un costo, ma un investimento e una risorsa.

Prof. **Valeria A Sansone**
Centro Clinico NEMO, Milano
UOC Neuroriabilitazione - Università degli Studi di Milano, Milano

IN BREVE

- L'atrofia muscolare spinale (SMA) è una patologia rara, fatale, a trasmissione autosomica recessiva, dovuta a mutazioni nel gene *SMN1* che codifica per il fattore di sopravvivenza dei motoneuroni (SMN).
- Negli ultimi anni, il miglioramento negli standard di cura e la disponibilità di trattamenti farmacologici hanno reso prioritaria l'identificazione precoce della malattia, attraverso specifici percorsi di diagnosi differenziale

GLI AUTORI

Emilio Albamonte[1], Lorena Mosca[2], Eleonora Mura[3], Rachele Piras[1]

1. Centro Clinico NEMO Milano;
2. UOC Genetica Medica, ASST Grande Ospedale Metropolitano Ca' Granda, Milano;
3. Università degli Studi di Milano, Milano

SYNOPSIS MALATTIE RARE - SMA

Patogenesi e diagnosi

L'atrofia muscolare spinale (SMA) è una malattia neuromuscolare conseguente alla degenerazione e alla perdita irreversibile dei motoneuroni alfa delle corna anteriori del midollo spinale e dei nuclei del tronco encefalo. I sintomi caratteristici sono l'ipotonia generalizzata e la progressiva comparsa di atrofia e debolezza muscolare, soprattutto a carico degli arti inferiori e in particolare della muscolatura prossimale, fino alla paralisi.

Sebbene sia considerata una patologia rara, la SMA è la seconda malattia a trasmissione autosomica recessiva fatale più comune dopo la fibrosi cistica; presenta un'incidenza stimata di 1 su 6.000-10.000 nati vivi e una prevalenza di circa 1-2 soggetti per 100.000 abitanti. Dati recenti mostrano ampie differenze di incidenza tra i diversi Paesi, con valori in Europa che variano da 1 su 3.900 a 1 su 16.000 nati vivi. Si stima che la frequenza dei portatori nella popolazione caucasica sia di circa 1 su 45; frequenze più elevate si riscontrano nelle popolazioni caucasiche e asiatiche rispetto alle popolazioni africane (1 su 100) e ispaniche (1 su 76).

⊙ CLASSIFICAZIONE

Prima dello sviluppo dei diversi approcci terapeutici, la SMA veniva classificata in tre tipi principali, tipo 1, 2 e 3, sulla base dell'età di esordio e del livello più alto di competenza motoria acquisita: l'emergere di fenotipi aggiuntivi ha determinato l'ampliamento di questa classificazione andando a includere la forma a esordio congenito (tipo 0) e quella dell'adulto (tipo 4).

La SMA tipo 0, che è la forma più severa, si presenta alla nascita con grave debolezza, ipotonia e distress respiratorio; in anamnesi potrebbe essere riferita una riduzione dei movimenti fetali in utero, contratture articolari e difetti del setto interatriale. I neonati affetti presentano una grave compromissione della funzionalità respiratoria e, con la sola terapia di supporto, raramente sopravvivono oltre i sei mesi di vita. La malattia di tipo 1 o di Werdnig-Hoffmann compare invece entro i primi 6 mesi di vita. I bambini affetti non raggiungono mai la stazione seduta e, se non trattati, generalmente muoiono di insufficienza respiratoria entro i due anni di vita.

Nella forma intermedia, di tipo 2, i sintomi compaiono tra i 6 e i 18 mesi di vita: questi bambini sono in grado di mantenere la stazione seduta, ma non raggiungono mai la deambulazione autonoma; di solito raggiungono l'adolescenza e persino l'età adulta. I pazienti di tipo 3 (malattia di Kugelberg-Welander) imparano a deambulare senza assistenza e mantengono questa capacità per lungo tempo, anche se nell'evoluzione della malattia possono perdere questa competenza. Sulla base dell'età di esordio della malattia, questa forma può essere ulteriormente suddivisa in tipo 3A (primi sintomi prima dei tre anni di età) e 3B (esordio dopo i tre anni). Infine, nella SMA di tipo 4, che è la forma più lieve, i soggetti affetti esordiscono tra la seconda e la terza decade di vita con debolezza muscolare, in un quadro di competenze motorie normalmente acquisite.

Tuttavia questa classificazione non era in grado di rispecchiare in maniera esaustiva i cambiamenti dinamici che avvenivano nel quadro clinico dei pazienti dopo il trattamento: l'emergere di nuove opzioni terapeutiche e i relativi trial clinici hanno pertanto reso necessario di

FIGURA 1 Classificazione dei pazienti SMA

recente un aggiornamento degli Standard di cura, anche alla luce della presenza di quadri clinici di sovrapposizione tra i diversi tipi di SMA. Inoltre, dal momento che il valore predittivo di questa classificazione basata esclusivamente sulla valutazione motoria all'esordio appariva piuttosto limitato, e al fine di garantire la coerenza e l'uniformità delle misure di outcome e di follow-up della terapia, si è pensato di riclassificare i pazienti come **non sitters**, **sitters** e **walkers (FIGURA 1)**. La maggior parte dei soggetti non sitters è affetto da SMA di tipo I; tuttavia, gli individui con insorgenza di malattia dopo i sei mesi di vita, che avevano già acquisito la stazione seduta e appartengono al tipo II, possono perdere tale competenza e tornare al gruppo non sitters. Nel gruppo dei sitters rientrano i soggetti con SMA II e quelli con SMA III non deambulanti: tali soggetti hanno acquisito la stazione seduta in un momento qualsiasi del loro sviluppo, ma non sono mai stati in grado o hanno perso la capacità di deambulare autonomamente. Infine, il gruppo dei walkers include individui affetti da SMA III o IV che hanno acquisito, e mantengono, la deambulazione autonoma. Questa differente modalità classificativa interpreta il fenotipo SMA come un continuum e si concentra maggiormente sulle condizioni funzionali del paziente e sulla risposta alla terapia.

⊙ PATOGENESI

Dal punto di vista genetico, la SMA è causata da delezioni in omozigosi, o più raramente, da mutazioni loss-of-function del gene *SMN1* che codifica per il fattore di sopravvivenza dei motoneuroni (SMN, survival motor neuron). Quest'ultima è una proteina legante l'RNA espressa in maniera ubiquitaria e coinvolta specialmente nel metabolismo dell'RNA; risulta inoltre necessaria in altri aspetti fondamentali della funzione cellulare, quali riparazione del DNA, traduzione proteica, traffico macromolecolare, apoptosi, sintesi dei mi-RNA, signalling cellulare, endocitosi, dinamica del citoscheletro e sviluppo, maturazione e mantenimento della giunzione neuromuscolare.

Il gene *SMN1* è localizzato in una regione complessa del cromosoma 5 (5q13), caratterizzata da un'elevata instabilità genomica e prona a frequenti riarrangiamenti e duplicazioni. Nell'uomo questa regione contiene due grandi frammenti genomici invertiti (duplicazione invertita) che contengono sequenze ripetitive multicopy, sequenze retrotrasposoni, pseudogeni e geni, tutti presenti in due copie: centromerica e telomerica.

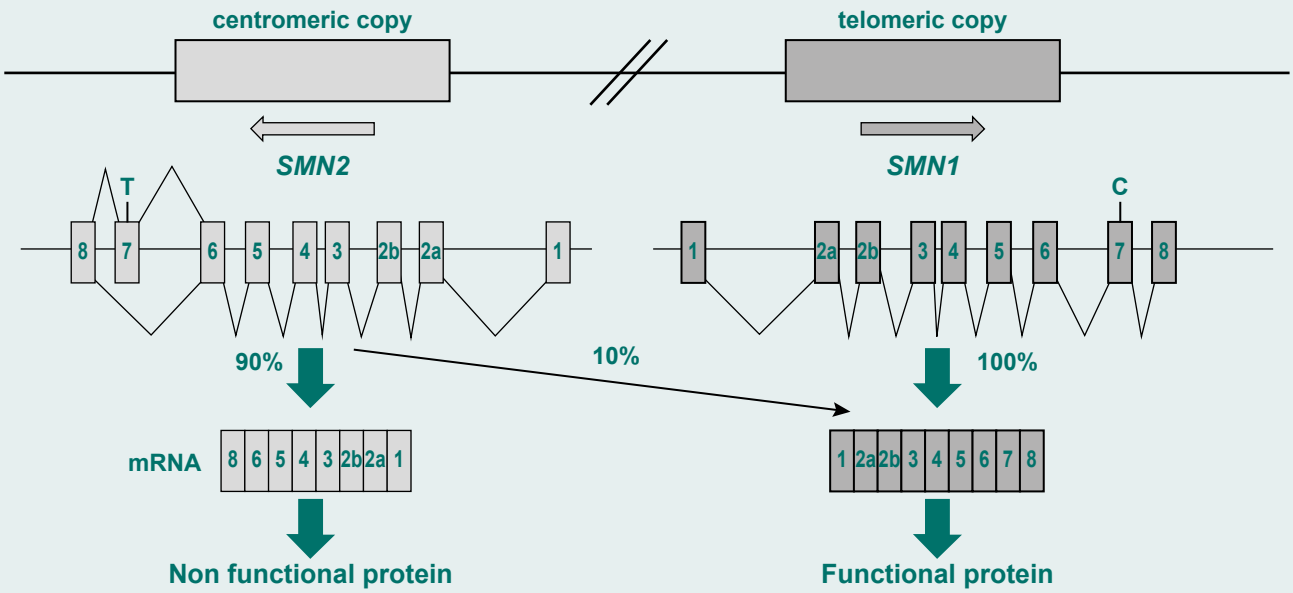
Il gene *SMN1* appare conservato nell'evoluzione tra diverse specie: pertanto, mediante manipolazione genetica è stato possibile creare diversi modelli animali di SMA, nei quali si è visto come la completa assenza della proteina SMN sia di fatto letale. Nel topo, in particolare, l'inattivazione dell'unico gene *SMN* mediante delezione dell'esone 2 o dell'esone 7 determina una mortalità precoce allo stadio di sviluppo cellulare, prima ancora dell'impianto embrionale: si è visto tuttavia come l'introduzione di due copie del gene *SMN2* umano in questo modello murino sia in grado di integrare una quantità di proteina SMN sufficiente a limitare la letalità in epoca precoce e portare allo sviluppo di un grave fenotipo SMA con sopravvivenza media di 5 giorni. Via via andando a incrementare il numero di copie di *SMN2* incorporate, si è assistito alla comparsa di un fenotipo più lieve di malattia, con conseguente progressivo aumento anche della sopravvivenza nel modello murino, in maniera analoga a quanto riscontrato nella patologia umana.

Nell'uomo il gene *SMN* è presente in due copie: *SMN1* (copia telomerica) e *SMN2* (copia centromerica). I due geni sono altamente omologhi e presentano più del 99% di identità nucleotidica; differiscono unicamente per cinque varianti, di cui una sola sita nella regione codificante del gene. La variante c.840C>T localizzata nell'esone 7 del gene *SMN2* ha degli effetti a livello funzionale; sebbene si tratti di una variante silente, essa è localizzata in una sequenza enhancer che ha effetti sullo splicing di *SMN2*. Ne consegue che il gene *SMN1* produce un trascritto full-length (FL) che va incontro a uno splicing corretto in quasi il 100% dei casi, mentre il gene *SMN2* produce solo il 10% del trascritto FL e nel 90% dei casi produce un trascritto mancante dell'esone 7 che va incontro a degradazione. I livelli nettamente inferiori di proteina SMN funzionale prodotti da *SMN2* non sono in grado di compensare l'assenza di *SMN1* presente nella SMA e risultano insufficienti per la normale sopravvivenza dei motoneuroni, causando quindi la malattia **(FIGURA 2 a pagina 10)**.

In circa il 95% dei casi, la SMA è causata da delezioni coinvolgenti l'esone 7 del gene *SMN1* in omozigosi, o meno frequentemente, da conversioni di *SMN1* in *SMN2* (spesso derivanti dalla fusione dell'esone 7 di *SMN2* con l'esone 8 di *SMN1*). Nel restante 5% dei casi i pazienti sono portatori in *SMN1* della delezione dell'esone 7 su un allele e di una variante patogenetica rara loss-of-function sull'altro; a oggi sono state descritte varianti missenso, delezioni, inserzioni e mutazioni di splicing.

La regione altamente instabile in cui sono localizzati i

FIGURA 2 *SMN1* (copia telomerica) e *SMN2* (copia centromerica).
La variante c.840C>T dell'esone 7 nel gene *SMN2* porta allo skipping dell'esone 7 e provoca la produzione di una proteina alterata che viene rapidamente degradata. La grande maggioranza della proteina SMN è quindi prodotta dal gene *SMN1*



Fonte: Mendell et al., 2017

due geni *SMN* si traduce anche in un numero variabile di copie *SMN1* e *SMN2*. Nella popolazione generale, la maggior parte degli individui presenta una copia di *SMN1* su ciascun cromosoma (configurazione [1+1]), ma circa il 3-8% dei soggetti ha tre copie dello stesso gene (configurazione [2+1]).

Per quanto riguarda *SMN2*, il numero di copie è riportato variare da 0 a 8 ed è noto essere il principale modificatore fenotipico della SMA. La gravità della malattia è infatti inversamente correlata al numero di copie del gene *SMN2*, ovvero maggiore è il numero di copie, minore è la gravità della patologia stessa. Nello specifico, la maggior parte dei pazienti affetti da SMA tipo I presenta 1-2 copie di *SMN2*, mentre i pazienti affetti da SMA tipo II e tipo IIIA (con esordio inferiore ai 3 anni) ne presentano 3 copie; i pazienti con la forma IIIB (esordio dopo i 3 anni) hanno 4 copie di *SMN2*, infine quelli con SMA tipo IV ne hanno da 4 a 6 copie. Sebbene tale correlazione non sia assoluta, quest'ultima è stata largamente convalidata su un'ampia casistica di pazienti **(TABELLA 1)**.

Sono state inoltre descritte in *SMN2* anche altre varianti con effetto modificatore e associate a un fenotipo SMA più lieve. La sostituzione nucleotidica c.859G>C aumenta l'inclusione dell'esone 7 nel trascritto SMN2 maturo, portando quindi a un aumento della produzione di trascritto FL funzionale.

Più recentemente, anche la sostituzione A-44G nell'introne 6 del gene è stata associata a un moderato miglioramento dello splicing dell'esone 7, e quindi a forme cliniche più lievi.

La proteina SMN è una proteina di 294 aminoacidi, conservatasi nell'uomo nel corso dell'evoluzione.

Sono stati condotti studi biochimici e istologici sui livelli di espressione di tale proteina nei tessuti di soggetti affetti, nelle linee cellulari e in modelli murini di malattia: pur risultando ubiquitariamente distribuita, sono i motoneuroni del midollo spinale a esprimerne livelli particolarmente elevati per tutta la durata della vita, risultando pertanto altamente suscettibili alla sua deplezione nella SMA. Nei topi normali si è visto come l'espressione della proteina SMN sia dipendente sia dall'età che dal tipo di tessuto; nei topi SMA, in particolare, il grado di deplezione della proteina stessa appare variabile tra i diversi tessuti, e nello specifico nel sistema nervoso centrale la riduzione sembrerebbe essere correlata all'esordio della malattia

TABELLA 1 Numero di copie del gene *SMN2* e gravità di malattia

Numero di copie	SMA I	SMA II	SMA III
1	7%	<1%	0%
2	73%	16%	5%
3	20%	78%	49%
≥ 4	<1%	<6%	<47%

Fonte: adattata da Calucho et al., 2018

TABELLA 2 Timing di inizio terapie

Studi sperimentali su neonati presintomatici	
NURTURE (nisinersen) SPRINT (abeparvovec) RAINBOW (risdiplam)	Efficacia migliore in chi inizia prima a parità di quadro clinico

e alla sua progressione. In aggiunta a questo, si è visto come i livelli di espressione di SMN diminuiscono dopo la nascita sia negli esseri umani che nel modello murino. Tali osservazioni implicano pertanto che il timing di inizio del trattamento giocherà un ruolo critico nell'outcome clinico della patologia **(TABELLA 2)**.

DIAGNOSI

Rachele Piras[1], Emilio Albamonte[1], Eleonora Mura[2]

1. Centro Clinico NEMO, Milano
2. Università degli Studi di Milano, Milano

Negli ultimi anni, il miglioramento degli standard di cura, l'avvento di trial clinici e la disponibilità di farmaci per la SMA hanno reso sempre più stringente la necessità di arrivare precocemente alla diagnosi di malattia, dal momento che l'avvio tempestivo delle cure è correlato ad outcomes migliori.
I primi standard di cura della SMA sono stati pubblicati nel 2007, cui ha fatto seguito un aggiornamento nel 2017: nel corso degli anni, la gestione complessiva della patologia è andata incontro a un'evoluzione, mentre di fatto il percorso diagnostico risulta a oggi sostanzialmente immodificato.
Nelle forme non familiari di malattia, il processo diagnostico risulta essere guidato in primis dal riconoscimento dei segni e sintomi fortemente suggestivi per la patologia: il sospetto clinico dovrà poi essere sempre confermato mediante l'esecuzione di un test genetico.

Per la SMA I, i red flags diagnostici **(TABELLA 3)** sono rappresentati dalla presenza di ipotono generalizzato, ritardo nell'acquisizione delle principali tappe motorie o perdita di competenze già acquisite, controllo del capo scarso o assente, pianto flebile, debolezza muscolare con maggior coinvolgimento a livello prossimale, più severa agli arti inferiori (con posizione "a rana") che superiori, senza franco interessamento della muscolatura facciale, assenza o riduzione dei riflessi osteotendinei, difficoltà ad alimentarsi, torace a campana, pattern respiratorio tipico con respiro diaframmatico, quindi con parete toracica ferma ed espansione dell'addome durante l'inspirazione. L'ipotono nel neonato che è congruo con il deficit motorio (ipotonia paralitica) in assenza di segni dismorfici o scheletrici caratteristici di interessamento sindromico e di coinvolgimento centrale sono fortemente suggestivi per una SMA di tipo I.
In maniera sovrapponibile, nella SMA tipo II il riconoscimento di un pattern motorio e respiratorio simile a quello appena descritto, sebbene con manifestazioni più lievi, e la presenza in anamnesi di frequenti infezioni delle vie respiratorie, è in genere sufficiente a indirizzare il clinico verso il test genetico.
Nella SMA III, invece, i segni e i sintomi sono tenden-

TABELLA 3 Red flags suddivisi per tipologia di SMA

SMA I	SMA II	SMA III
Ipotono generalizzato (floppy baby)	Ipotono	
Ritardo nell'acquisizione delle tappe motorie/perdita di competenze motorie già acquisite	Ritardo nell'acquisizione delle tappe motorie o mancato raggiungimento di alcune tappe	Ritardo nell'acquisizione delle tappe motorie
Controllo del capo scarso o assente	Controllo posturale deficitario	Deficit deambulatori
Pianto flebile	Infezioni respiratorie	Frequenti cadute
Debolezza muscolare prevalentemente prossimale e agli arti inferiori	Debolezza muscolare prevalentemente prossimale e agli arti inferiori	Debolezza muscolare prevalentemente prossimale e agli arti inferiori
Riflessi osteotendinei assenti o ridotti	Riflessi osteotendinei assenti o ridotti	Riflessi osteotendinei assenti o ridotti
Difficoltà ad alimentarsi	Difficoltà ad alimentarsi	Difficoltà nell'alzarsi dalla sedia o da terra
Torace a campana e respiro diaframmatico	Pattern respiratorio diaframmatico	Tremore

zialmente più lievi e meno specifici per cui potrebbero rendersi necessarie ulteriori indagini di approfondimento per una corretta diagnosi differenziale.
Nell'ambito della diagnostica differenziale, per le forme di tipo I si pone la diagnosi differenziale con le altre forme di floppy baby, considerando che la maggior parte sono di origine centrale e che le altre forme hanno caratteristiche differenti. In particolare, la distrofia miotonica congenita (CDM) che può presentarsi alla nascita con ipotonia, insufficienza respiratoria grave e difficoltà di suzione e deglutizione tali da sovrapporsi per alcuni aspetti a quanto può ritrovarsi nelle SMA I, presenta una facies caratteristica, con labbro a V invertito, deformità scheletriche frequenti e soprattutto un ipotono non paralitico, ma di tipo misto con tratti evidenti di un grado di ritardo psicomotorio, non presente tipicamente nelle SMA I.
Il dosaggio delle CPK, l'esame neurofisiologico come l'EMG non vengono effettuati di norma per la diagnosi, chiara sul piano clinico e obiettivo.
Per quanto riguarda gli adulti, possono essere prese in considerazione altre malattie del motoneurone, distrofie muscolari, solitamente delle forme cingolari, neuropatie e patologie della giunzione neuromuscolare.
In questi casi, il dosaggio sierico delle CPK e studi elettrofisiologici come l'elettromiografia (EMG), le velocità di conduzione e la stimolazione nervosa ripetitiva possono essere dirimenti.
A differenza delle distrofie muscolari, nella SMA le CPK sono solitamente normali o di poco aumentate, tuttavia il riscontro di valori elevati, fino a 10 volte quelli normali, non deve essere considerato come un criterio di esclusione. L'esecuzione della biopsia muscolare non è ritenuta necessaria nelle presentazioni tipiche, soprattutto nei neonati o nei bambini; può tuttavia risultare utile nei casi dubbi o nelle forme con presentazione atipica, tra gli adulti **(FIGURA 3)**.
Una volta ipotizzata la diagnosi di SMA, il gold standard è rappresentato dallo studio genetico **(FIGURA 4)** con analisi quantitativa sia del gene *SMN1* che *SMN2*, ricercando delezioni e duplicazioni intrageniche, responsabili di circa il 96% dei casi di SMA, mediante PCR quantitativa, multiplex ligation-dependent probe amplification (MLPA) e pannelli NGS.
L'identificazione della delezione in omozogosi del gene *SMN1* è possibile anche mediante la PCR tradizionale, più rapida, meno costosa e disponibile in quasi tutti i laboratori; tuttavia questa metodica non è in grado di quantificare il numero di copie di *SMN1* e *SMN2*, dato importante ai fini prognostici e terapeutici.
L'assenza di entrambe le copie di *SMN1* permette di confermare la diagnosi. L'identificazione di 1 copia di SMN1, in associazione a un fenotipo clinico compatibile con la SMA, determina la necessità di procedere all'analisi di sequenza della copia residua del gene, in quanto il 3-4% dei casi di SMA risultano essere eterozigoti composti per mutazioni intrageniche quali microinserzioni/delezioni o

FIGURA 3 Iter per la diagnosi differenziale

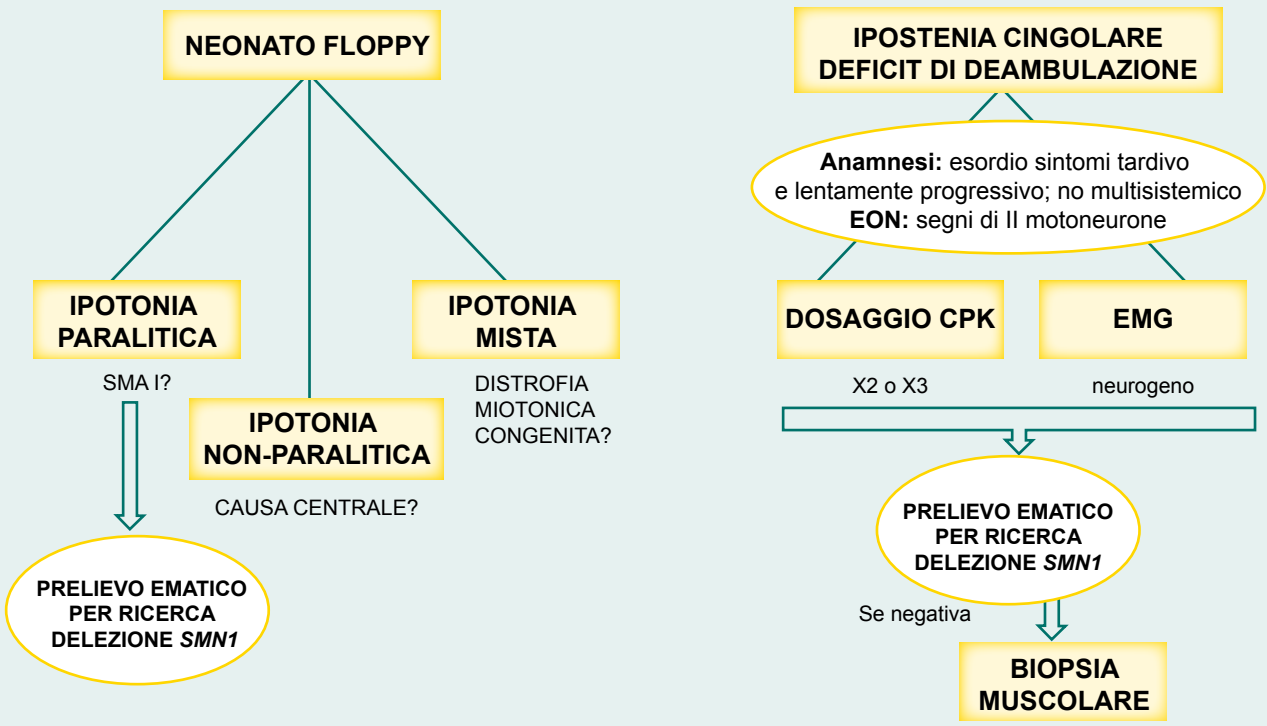
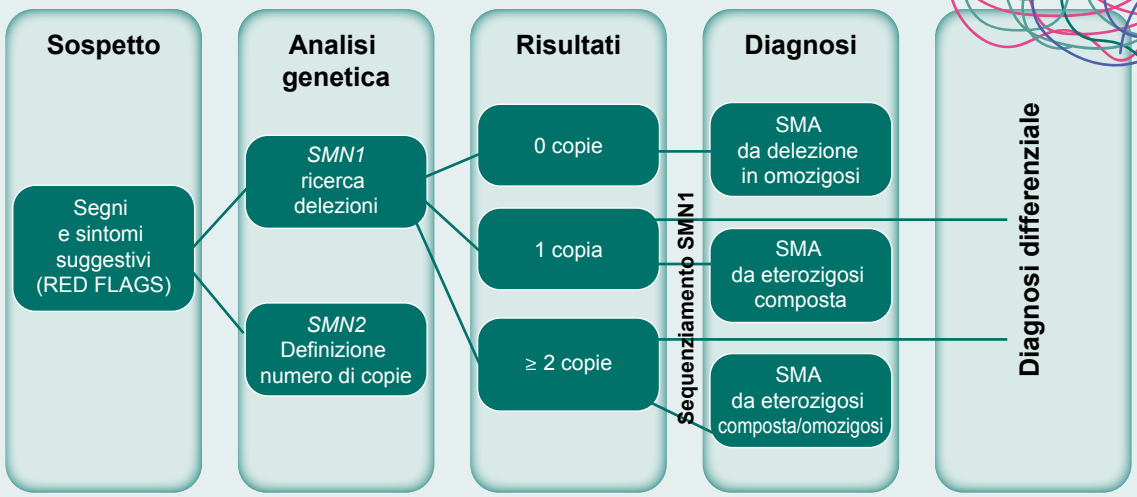


FIGURA 4 Flow chart diagnostica per la SMA con analisi genetica



mutazioni puntiformi non senso, missenso o di splicing che possono codificare per una proteina con perdita di funzione. Qualora, invece, risultassero presenti entrambe le copie di *SMN1*, la diagnosi di SMA risulterebbe poco probabile: tuttavia, in presenza di consanguineità tra i genitori o di clinica fortemente suggestiva, sarebbe comunque indicato il sequenziamento del gene al fine di escludere uno stato di omozigosi o eterozigosi composta di mutazioni intrageniche. Nel caso in cui non venisse riscontrata alcuna di queste mutazioni, sarà necessario indirizzare la diagnosi verso le rare forme di SMA non 5q relate o verso altre forme di malattia.

L'analisi del gene *SMN2* e la relativa determinazione del numero di copie non è necessaria ai fini diagnostici, ma dovrebbe essere comunque eseguita routinariamente in quanto da un lato fornisce importanti informazioni a scopo prognostico, dall'altro rappresenta un criterio di arruolamento in trial clinici farmacologici e di accesso alle nuove terapie.

L'analisi genetica può essere fatta anche in epoca prenatale o per identificare i portatori in cui la presenza anche solo di una copia funzionante di *SMN1* risulta essere protettiva dalla SMA.

Nell'ottica di una diagnosi precoce, addirittura in epoca presintomatica, lo screening neonatale gioca un ruolo cruciale. Negli USA circa il 70% dei neonati viene sottoposto a screening per la SMA mentre in Europa la situazione è meno omogenea. Norvegia, Polonia, Germania, Paesi Bassi, Serbia e Slovenia hanno approvato l'ingresso della SMA nel programma di screening (NBS) nazionale e sono in attesa di implementazione. In Italia, come in Francia, Spagna e Regno Unito sono in corso studi pilota. In Lazio e Toscana già dal 2009 sono in corso gli studi pilota coordinati dall'Università Cattolica di Roma, mentre la Puglia ha recentemente approvato l'inserimento della SMA nel programma di screening regionale.

Purtroppo, nonostante l'apparente semplicità del riconoscimento dei segni clinici e dell'accesso ai test genetici, a oggi risulta essere spesso ancora presente un ritardo diagnostico considerevole tra l'esordio della malattia e la diagnosi definitiva. Questo ritardo è sicuramente minore nelle forme di tipo I a fronte della tipicità dei segni e della gravità del fenotipo, ma aumenta invece nelle forme di tipo II e soprattutto nel tipo III in cui il fenotipo appare più lieve e spesso difficilmente distinguibile da altre forme di patologia.

Nelle ultime decadi, probabilmente per la maggiore accessibilità ai test diagnostici anche nei centri periferici e a fronte della maggiore attenzione volta a questa patologia conseguente al miglioramento degli standard di cura e alla presenza di terapie farmacologiche, il ritardo diagnostico si è ridotto, nelle SMA III più che negli altri tipi di SMA.

Il primo specialista al quale si rivolgono i pazienti affetti da SMA varia a seconda della forma di malattia, dell'età e della modalità d'esordio. In genere in epoca neonatale/infantile questa figura è rappresentata dal pediatra, seguito poi dal neuropsichiatra infantile che di fatto farà da coordinatore del processo di diagnosi e di presa in carico secondo il modello multidisciplinare patient-centered. In età adulta, invece, i pazienti possono essere valutati da diversi specialisti oltre al medico di medicina generale, quali l'ortopedico o il fisiatra per le problematiche osteoarticolari e del movimento, l'otorinolaringoiatra per i disturbi deglutitori, fino a giungere al neurologo.

Il processo diagnostico dovrebbe essere sempre accompagnato da una consulenza genetica e da un supporto psicologico al paziente e alla famiglia.

Dopo la diagnosi, sarà sempre necessaria una presa in carico multidisciplinare finalizzata all'assessment delle varie funzioni implicate, tra cui quella motoria, quella respiratoria, e quella nutrizionale con studio della deglutizione, e alla loro corretta gestione.

Iter di valutazione della funzionalità respiratoria

Per quanto riguarda la diagnosi di un eventuale interessamento respiratorio, intanto va considerato che questo è sempre presente nelle forme di tipo I, e presente nel 25% delle forme di tipo II e solo nel 5% circa delle forme di tipo III. La SMA è caratterizzata da atrofia e debolezza muscolare simmetrica, principalmente a livello prossimale. Questo processo interessa inevitabilmente, pur in maniera variabile a seconda del fenotipo, anche i muscoli respiratori, al punto che il coinvolgimento respiratorio è la principale causa di morbilità e mortalità nei soggetti SMA I e II (così come lo è per una parte minore degli SMA III). In particolare, è conoscenza ormai diffusa che senza supporto respiratorio, bambini SMA non-sitter muoiono di solito prima dei 2 anni. Dal punto di vista fisiopatologico, il deficit respiratorio è causato da una combinazione di debolezza dei muscoli inspiratori ed espiratori, in particolare quelli intercostali e della parete addominale, con relativo risparmio del diaframma.

Di conseguenza, dal punto di vista respiratorio, le aree di criticità di un soggetto SMA possono essere riassunte nei seguenti punti:

1. Tosse parzialmente/totalmente inefficace, con conseguente scarsa clearance a partire dalle basse vie aeree.
2. Infezioni ricorrenti che contribuiscono ad aggravare la debolezza muscolare.
3. Sottosviluppo della parete toracica (sia in conseguenza della disparità di forza tra il diaframma e gli altri muscoli respiratori, che per la limitata mobilizzazione della gabbia toracica stessa che va incontro così a un "irrigidimento" precoce) e del polmone. Questo a sua volta pone le basi per lo sviluppo di un deficit ventilatorio di tipo restrittivo.
4. Ipoventilazione durante il sonno, in un primo momento limitata alla fase REM, ma che può evolvere in insufficienza ventilatoria conclamata notturna e diurna se non indirizzata in maniera ottimale.

Il processo diagnostico e di monitoraggio di un soggetto SMA varia per modalità e frequenza in base alla severità del fenotipo ed eventualmente alla storia clinica individuale, oltre che all'età del soggetto. In linea generale, i consensi e le linee guida sviluppate negli ultimi anni includono le valutazioni brevemente illustrate qui di seguito. Le valutazioni dovrebbero essere utilizzate sia durante la visita basale che in quelle successive. Per ogni ulteriore approfondimento, rimandiamo alla letteratura specifica.

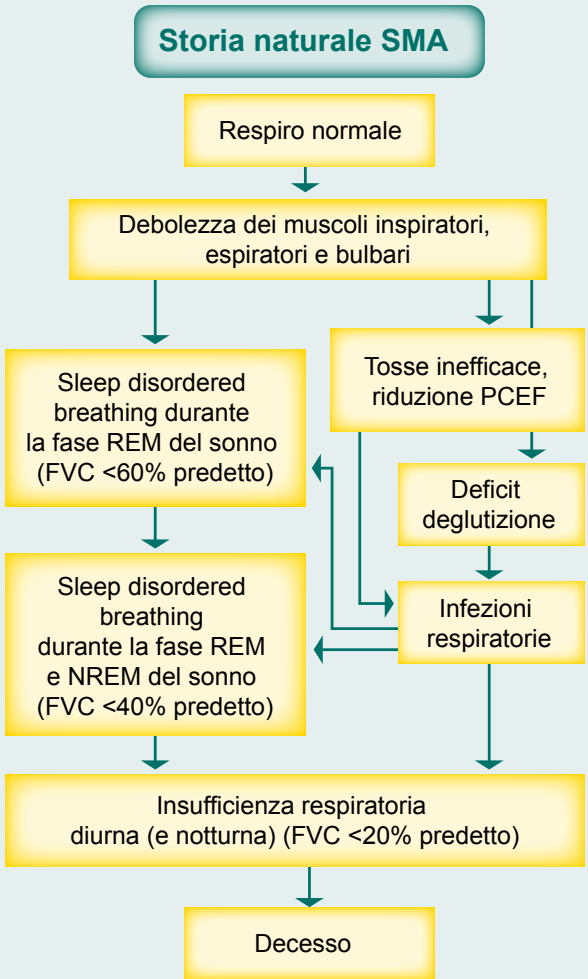
Esame fisico globale. Per quanto semplice nella sua esecuzione, non richiedendo alcuna particolare strumentazione, è in grado di fornire importanti informazioni circa la funzionalità respiratoria globale del paziente. Include il conteggio della frequenza respiratoria (FR), il carico di lavoro dei muscoli respiratori (WOB, work of breathing), la presenza di respiro paradosso tra torace e addome, la presenza di deformazioni al torace (es. torace a campana o pectus excavatum), nonché la colorazione dell'epidermide (es. presenza di cianosi o pallore).

Scambi gassosi. Ossimetria e capnometria diurne spot possono fungere da controllo a campione per l'ipossiemia e la funzionalità ventilatoria in generale, guidando l'implementazione delle varie tecniche di clearance delle vie aeree e/o il "dosaggio" del supporto ventilatorio. In particolare, un calo acuto della saturazione pari o inferiore al 95% in aria ambiente e da svegli è spesso il risultato di ateletta-sia, ostruzione di muco o agitazione. Per quanto riguarda invece la capnometria, i due strumenti più comunemente utilizzati sono il monitoraggio della CO_2 tramite end-tidal ($EtCO_2$) e transcutaneo ($tcpCO_2$). Tuttavia, entrambi gli strumenti detengono margini di errore non indifferenti, possono restituire valori poco affidabili nei pazienti più piccoli e poco complianti (es. pianto) e potrebbero non sempre essere disponibili presso i vari centri di presa in carico. Ciononostante, se disponibili, entrambi possono fornire informazioni rilevanti circa l'efficienza ventilatoria del soggetto e la presenza o meno di ipoventilazione notturna; un importante vantaggio rispetto al prelievo arterioso emogasanalitico è proprio il fatto che il monitoraggio transcutaneo possa essere mantenuto per tutta la durata della notte dal paziente senza particolari disagi.

Monitoraggio notturno. Nonostante la polisonnografia rimanga il gold standard per l'identificazione e il monitoraggio dei disturbi respiratori del sonno (SDB, sleep disordered breathing) anche in assenza di sintomi evidenti, questa potrebbe non essere sempre disponibile presso i vari centri clinici di presa in carico del paziente; per questo motivo sono state valutate e considerate alternative accettabili anche i monitoraggi tramite poligrafo (in grado di registrare i livelli di $EtCO_2$ o $tcpCO_2$, la saturazione ossiemoglobinica, SpO_2, la frequenza cardiaca, il flusso di aria nasale, così come i movimenti di torace e addome durante il sonno), così come quelli più "semplici" con saturimetro, con la premessa che quest'ultima opzione non sarà in grado di riconoscere SDB non direttamente associati a un calo acuto della saturazione.

Capacità vitale. La capacità vitale forzata è stata oggetto recentemente di maggiore interesse anche nella popoalzione SMA (particolarmente II e III). Si tratta di un parametro semplice e frequentemente reperibile, che può essere rilevato anche per bambini cooperativi e con funzioni cognitive nella norma: è infatti possibile confrontare il valore registrato con il predetto corrispondente anche per bambini dai 5-6 anni in su. I dati di uno studio longitudinale su una coorte internazionale di pazienti seguita per 8 anni hanno evidenziato come il valore della FVC% tenda a seguire traiettorie di declino differenti a seconda non solo del tipo di SMA, quanto della fascia di età, declinando in maniera più pronunciata tra i 5 e 13 anni, per poi rallentare seppur con delle differenze in base al tipo di SMA e capacità funzionale residua (walker vs not-

FIGURA 5
Problematiche respiratorie nei pazienti SMA



REM, rapid eye movement; NREM, non-rapid eye movement

Fonte: adattata da Finkel et al., 2018; Wang et al., 2007

walker). Secondo gli ultimi standard di cura, una FVC% <60% del valore predetto è positivamente associata allo sviluppo di disturbi del sonno nella fase REM, che se non indirizzati possono estendersi anche alle fasi non-REM, soprattutto una volta che FVC% <40% del valore predetto. Nell'ottica di una presa in carico proattiva, comprensiva di introduzione di manovre di reclutamento polmonare e/o di assistenza alla ventilazione, il monitoraggio di questo parametro, sia trasversalmente che longitudinalmente, si conferma essere di primaria importanza.

Picco di espirazione forzata durante tosse. L'eliminazione delle secrezioni e del muco dalle vie aeree può essere un problema costante per i pazienti con debolezza muscolare generalizzata, talvolta aggravata dall'impossibilità per alcuni soggetti SMA di deglutire saliva (o cibo) senza aspirazione. Più in generale, per i pazienti con debolezza dei muscoli respiratori, ma muscolatura bulbare intatta, il problema di management delle secrezioni rimane evidente in caso di infezioni respiratorie, dopo l'anestesia generale, o durante qualsiasi altro periodo di ipersecrezione bronchiale.

La valutazione della capacità del paziente di eliminare le secrezioni viene effettuata principalmente misurando il PCEF. In particolare, la letteratura ha più volte confermato come un valore PCEF <270 L/min renda adulti e - probabilmente - bambini >12 anni vulnerabili all'insufficienza respiratoria durante riacutizzazioni respiratorie anche banali. Diversi lavori hanno poi evidenziato come un PCEF <160 L/min sia in grado di discriminare adulti e - probabilmente - bambini >12 anni che potrebbero non essere in grado di gestire ed eliminare le proprie secrezioni anche in condizione di stabilità.

Pressioni statiche respiratorie. La misurazione della forza muscolare respiratoria è una componente fondamentale della valutazione clinica respiratoria nelle patologie neuromuscolari, SMA inclusa. Per le pressioni massime statiche inspiratorie ed espiratorie (rispettivamente MIP e MEP), che nei bambini più piccoli possono essere misurate durante il pianto contro una via aerea occlusa, sono stati derivati valori di riferimento. Diversi lavori hanno poi attestato una generale riduzione di questi parametri nella popolazione con patologie neuromuscolari così come in quella più specifica di soggetti SMA.

Nello specifico, stratificando le indicazioni di monitoraggio per i pazienti SMA in base alla loro abilità funzionale, per i soggetti non-sitters il monitoraggio respiratorio dovrebbe includere almeno il monitoraggio ossimetrico (saturimetria) e il lavaggio della CO_2 (tramite Endtidal CO_2 o transcutaneo, per O_2 e CO_2) con soggetto sveglio, così come il monitoraggio durante il sonno, specialmente nel caso in cui ci fosse anche il minimo sospetto di ipoventilazione. Lo stesso monitoraggio notturno si rivela poi fondamentale in caso di valutazione della necessità di iniziare un percorso di adattamento alla ventilazione non invasiva (NIV). Stando all'ultimo consenso, si consiglia di monitorare inizialmente questi soggetti ogni 3 mesi, almeno fino al raggiungimento di una sufficiente stabilità clinica dal punto di vista respiratorio.

Per quanto riguarda i soggetti SMA sitter/stander, la valutazione clinica dovrebbe includere, oltre a quanto previsto per i soggetti non-sitter (particolarmente il monitoraggio notturno, soprattutto laddove ci fosse anche il minimo sospetto di ipoventilazione notturna), anche la misura della funzionalità tussigena (tramite misura diretta del picco di tosse espiratorio, PCEF, considerato insufficiente nel caso fosse inferiore a 160 L/min) o, in caso questo non fosse possibile (soggetto con tosse non efficace e quindi non misurabile, oppure non compliante per età e/o capacità di seguire le istruzioni per eseguire la manovra), la raccolta

anamnestica di tutte le informazioni che potrebbero portare a sospettare una capacità ridotta di clearance delle vie aeree (storia di infezioni respiratorie ricorrenti).
Nel caso in cui le caratteristiche del soggetto lo permettano, è inoltre altamente consigliata una regolare valutazione spirometrica della capacità vitale forzata (FVC), eseguita in posizione seduta.
Per quanto riguarda la frequenza di monitoraggio respiratorio di questi pazienti, l'ultimo consenso suggerisce un minimo di una visita ogni 6 mesi.
Infine, nonostante la maggior parte dei soggetti SMA walker mostri parametri di funzionalità respiratoria nella norma, un loro declino può essere rilevato sul medio-lungo periodo. Per tale motivo, rimane necessario un monitoraggio della capacità tussigena, specialmente in presenza di infezione respiratoria (convenzionalmente, un valore PCEF <270 L/min pone a rischio di tosse inefficace in caso di infezione respiratoria), così come dei possibili segni e sintomi di ipoventilazione notturna (sonnolenza diurna, mal di testa al risveglio, russamento, micro-risvegli notturni), inclusa una FVC% <60% del predetto.
Un'altra possibile situazione che potrebbe fungere da fattore precipitante della funzione respiratoria di questi soggetti è la necessità di sottoporsi a interventi chirurgici; in questo caso, una valutazione approfondita preventiva si rivela fondamentale al fine di evitare possibili effetti collaterali dovuti alla procedura chirurgica e/o all'anestesia.
Concludendo, la flow-chart riassume le principali problematiche respiratorie a cui può andare incontro un soggetto SMA, così come le relative tempistiche **(FIGURA 5 a pagina 15)**.

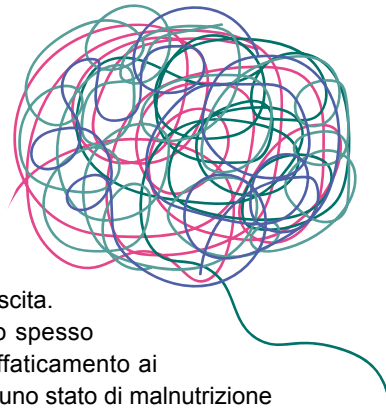
Riferimenti bibliografici per la parte genetica e diagnostica

• Finkel RS, Mercuri E, Darras BT, Connolly AM, Kuntz NL, Kirschner J et al. *Nusinersen versus Sham Control in Infantile-Onset Spinal Muscular Atrophy*. N Engl J Med. 2017; https://doi.org/10.1056/ nejmoa1702752 PMID: 29091570
• Mercuri E, Darras BT, Chiriboga CA, Day JW, Campbell C, Connolly AM et al. *Nusinersen versus Sham Control in Later-Onset Spinal Muscular Atrophy*. N Engl J Med. 2018; https://doi.org/10.1056/ nejmoa1710504 PMID: 29443664
• Mendell J, Al-Zaidy S, Shell R, Arnold W, Rodino-Klapac L, Prior T et al. *AVXS-101 phase 1 gene ther- apy clinical trial in SMA Type 1: end-of-Study event free survival and achievement of developmental milestones.* Neuromuscul Disord 2017; https://doi.org/10.1016/j.nmd.2017.06.412
• Mercuri E, Finkel RS, Muntoni F, Wirth B, Montes J, Main M et al. *Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 1: Recommendations for diagnosis, rehabilitation, orthopedic and nutritional care.* Neuromuscul Disord. 2018; https://doi.org/10.1016/j.nmd.2017.11.005 PMID: 29290580
• Pera MC, Coratti G, Berti B, D'Amico A, Sframeli M, Albamonte E et al. *Diagnostic journey in Spinal Muscular Atrophy: Is it still an odyssey?* PLoS ONE 2020; 15(3): e0230677. https://doi. org/10.1371/journal.pone.0230677
• Wang CH, Finkel RS, Bertini ES, Schroth M, Simonds A, Wong B, Aloysius A, Morrison L, Main M, Crawford TO, Trela A. *Participants of the International Conference on SMA Standard of Care Affiliations expand Consensus statement for standard of care in spinal muscular atrophy.* PMID: 17761659. DOI: 10.1177/0883073807305788
• Lin CW, Kalb SJ, Yeh WS. *Delay in Diagnosis of Spinal Muscular Atrophy: A Systematic Literature Review.* Pediatric Neurology. 2015. https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2015.06.002 PMID: 26260993
• https://www.sma-screening-alliance.org

Iter di valutazione dello status e delle funzionalità nutrizionali

Per quanto riguarda la diagnosi di un eventuale interessamento nutrizionale, sempre nel contesto multidisciplinare, al fine di inquadrare il paziente e poter individuare la terapia nutrizionale più adeguata, è necessario prima di tutto effettuare una valutazione dello stato nutrizionale.

Valutazione dello stato nutrizionale. Lo stato nutrizionale è la risultante di un equilibrio tra l'apporto e il fabbisogno di energia e nutrienti. Tale valutazione comprende:
• Anamnesi dietetica e valutazione degli introiti alimentari.
• Rilevazione delle misure antropometriche in particolare il peso, l'altezza e per derivazione l'indice di massa corporea. Dalla nascita fino ai 2 anni viene rilevata la misura della lunghezza, della circonferenza cranica e del peso; dopo i 2 anni si misura regolarmente peso corporeo e statura. Se il paziente non è in grado di assumere una posizione eretta, è possibile comunque ricavare l'altezza in posizione supina mediante misurazione della distanza tra la sommità del capo e la pianta del piede o l'altezza al ginocchio da inserire in formule predittive. Una volta ottenuti i dati antropometrici, questi vengono posti in un grafico in relazione all'età (0-20 anni) ottenendo una curva a distanza e comparandola con le curve di crescita. Queste curve utili per avere un'indicazione generale sulla crescita di soggetti affetti da patologie particolari, non



sono però perfettamente attendibili, sia perché non sono specifiche per patologia, sia perché le stesse differiscono notevolmente fra diversi Paesi, apparentemente in modo parallelo alle differenze generali di altezza fra le diverse popolazioni.
Pertanto non è accertato né dimostrato che curve di crescita ottenute in un Paese siano applicabili e utilizzabili anche per bambini affetti dalla stessa patologia in altri Paesi.
Gli standard con cui confrontare le misure del bambino sono quelle dell'OMS.
Rilevazione della composizione corporea mediante l'utilizzo della DEXA che permette di quantificare, con altissima precisione, la distribuzione di massa magra e grassa nei singoli distretti corporei; essa permette di misurare il contenuto minerale osseo dei vari distretti, molto utile per i pazienti SMA.
Solitamente tutti i pazienti SMA, rispetto alla relativa popolazione sana, hanno un quantitativo di massa grassa superiore e i pazienti definiti non-sitters hanno un livello di massa muscolare inferiore rispetto ai pazienti definiti sitters e walkers.
Rilevazione dei fabbisogni e del dispendio energetico a riposo inteso come l'energia necessaria per le funzioni metaboliche vitali (respirazione, circolazione sanguinea, digestione ecc). La tecnica gold standard per questa valutazione è la calorimetria indiretta: essa permette di valutare il metabolismo basale attraverso la misurazione delle variazioni di concentrazioni di ossigeno e anidride carbonica nei gas respiratori e si basa sul principio che l'energia prodotta dall'ossidazione dei macronutrienti nell'organismo è uguale a quella prodotta dalla loro combustione nella bomba calorimetrica. In assenza di idonea strumentazione è possibile utilizzare equazioni predittive (Schofield – Harris Benedict a seconda dell'età) tenendo conto che le stesse, nei pazienti con SMA, sovrastimano il consumo energetico per un valore variabile dal 7 al 13%.
In questa tipologia di pazienti è inoltre necessario indagare la seguente sintomatologia:
- difficoltà di deglutizione;
- difficoltà nell'apertura della bocca con quantificazione della limitazione;
- disfunzione dell'apparato gastrointestinale, in particolare dispepsia, distensione addominale, stipsi, costipazione e soprattutto la presenza del reflusso gastroesofageo;
- deficit di crescita;
- alterazioni metaboliche quali acidosi metabolica, metabolismo dei grassi, iperlipidemia, iperglicemia, ipoglicemia con probabile sviluppo di obesità.

Queste problematiche cliniche sono presenti in maniera diversa in tutte le forme di SMA, funzionalmente suddivise in sitters, non-sitters e walkers.
I pazienti non-sitters presentano debolezza muscolare masticatoria, disfagia e problematiche respiratorie con conseguente riduzione dell'apporto calorico ed elevato rischio di sviluppare malnutrizione; inoltre, l'aumento del lavoro di espirazione può incrementare il dispendio energetico e calorico, aumentando ulteriormente il rischio di denutrizione con conseguente deficit di crescita.
I pazienti sitters presentano spesso difficoltà di masticazione e affaticamento ai pasti che possono sfociare in uno stato di malnutrizione per difetto; d'altra parte vi possono essere pazienti affetti da sovrappeso o obesità conseguenti ad alterazioni metaboliche e/o alla riduzione dell'attività motoria.
I pazienti walkers sono invece caratterizzati da una condizione di obesità o sovrappeso, fattori che incidono negativamente sulla mobilità e incrementano il rischio di comparsa di complicanze quali sindrome metabolica, ipertensione e diabete.

Per quanto riguarda la ***funzione deglutitoria***, la disfunzione bulbare e dell'apparato orofaringolaringeo, con conseguente disfagia, giocano un ruolo importante nella determinazione delle complicanze respiratorie.
Le difficoltà di alimentazione e deglutizione sono comuni nei bambini che non mantengono la posizione seduta e possono presentarsi anche nei pazienti che non raggiungono la posizione eretta e la deambulazione autonoma. I pazienti deambulanti solo raramente sviluppano tali problematiche.
Le principali cause delle problematiche nutrizionali e deglutitorie nei pazienti con SMA sono:
Fase pre-orale:
• Difficoltà nel portare il cibo alla bocca conseguente all'ipostenia muscolare degli arti.
Si evidenzia che la dipendenza da caregiver per l'alimentazione orale è considerata un fattore di rischio per la polmonite ab ingestis.
• Limitata apertura mandibolare fino a trisma: nei pazienti che non mantengono la posizione seduta, la contrattura dei muscoli masseteri e pterigoidei si sviluppa spesso entro l'anno di età e limita la possibilità di alimentazione orale.
Fase orale:
• Morso debole.
• Facile affaticabilità della muscolatura masticatoria. Difficoltà di masticazione ed affaticabilità durante l'alimentazione sono frequenti nei pazienti che non raggiungono la posizione eretta e la deambulazione autonoma.
Fase faringea:
• Scarso controllo del capo.
• Disfunzione della muscolatura oro-faringea con insufficiente motilità-peristalsi faringea durante la deglutizione.
• Scarsa coordinazione tra deglutizione e respirazione.
La valutazione della deglutizione si compone di:
• Valutazione clinica:
- Colloquio con paziente e caregiver finalizzato alla raccolta di informazioni relative alle modalità di alimentazione (FOIS) e alla raccolta di un anamnesi mirata che vada a

indagare la presenza di sintomi associati alle problematiche nutrizionali e alle difficoltà di deglutizione, quali per esempio: la necessità di tempi prolungati per terminare il pasto, affaticamento durante l'alimentazione, episodi acuti di soffocamento e/o colpi di tosse al pasto, infezioni respiratorie (polmoniti) ricorrenti.
- Autovalutazione della deglutizione: SWAL-QOL.
- Esame senso-motorio delle strutture bucco- linguo-facciali.
- Prove di deglutizione cliniche con monitoraggio di segni indiretti di disfagia.
- Osservazione del paziente durante il pasto al fine di valutare la sicurezza e l'efficacia dell'alimentazione.
• Valutazione strumentale:
- La valutazione strumentale tramite esame endoscopico (FEES) e/o radiologico (videofluoroscopia) della deglutizione è indicata al fine di determinare l'anatomo-fisio-patologia della deglutizione, l'eventuale presenza di aspirazione silente e di identificare appropriate strategie di presa in carico.
La valutazione della deglutizione deve essere eseguita periodicamente, al fine di individuare precocemente possibili cambiamenti della funzionalità deglutitoria e intervenire tempestivamente.

Riferimenti bibliografici per la parte nutrizionale

• Mercuri E, Finkel RS, Muntoni F, Wirth B, Montes J, Main M, Mazzone ES, Vitale M, Snyder B, Quijano-Roy S, Bertini E, Hurst Davis R, Meyer OH, Simonds AK, Schroth MK, Graham RJ, Kirschner J, Iannaccone ST, Crawford TO. *Diagnosis and management of spinal muscular atrophy.* Part 1: Recommendations for diagnosis, rehabilitation, orthopedic and nutritional care. 28 2018: 103 - 115.
• Li YJ, Chen TH, Wu YZ, Tseng YH. *Metabolic and Nutritional Issues Associated with Spinal Muscular Atrophy.* Nutrients. 2020 Dec 16; 12(12): 3842.
• *Linee guida SINPE per la Nutrizione Artificiale Ospedaliera* 2002
• Bertoli S, De Amicis R, Mastella C, Pieri G, Giaquinto E, Battezzati A, Leone A, Baranello G. *Spinal Muscular Atrophy, types I and II: What are the differences in body composition and resting energy expenditure?* Clin Nutr 2017; Dec 36(6): 1674-80.
• TREAT-NMD. *Linee diagnostiche e terapeutiche per i pazienti affetti da atrofia muscolare spinale (spinal muscular atrophy, SMA)*. s.d.

IN BREVE

- La presa in carico e la gestione del paziente con SMA si basano su un approccio multidisciplinare integrato che coinvolge diversi specialisti. Una terapia riabilitativa è alla base di questo approccio, e il trattamento farmacologico dovrebbe essere considerato in add-on, a potenziamento degli effetti del percorso di riabilitazione.
- Sul fronte del trattamento farmacologico, negli ultimi anni sono stati compiuti progressi innegabili. Le speranze di rallentare la progressione della malattia sono riposte nei modulatori di *SMN2, e nella terapia genica*

GLI AUTORI

Elena Carraro, Francesca Salmin, Antonino Iannello, Elisabetta Roma, Alice Pirola, Jessica Lops, Valentina Camesasca, Camilla Cattaneo, Jacopo Casiraghi, Emilio Albamonte, Alice Zanolini, Rachele Piras

Centro clinico NEMO, Grande Ospedale Metropolitano, ASST Niguarda, Milano

SYNOPSIS MALATTIE RARE - SMA

La terapia

Per terapia della SMA si deve intendere la terapia farmacologica e non farmacologica. L'adesione agli Standards di Cura e la presa in carico sono alla base del processo riabilitativo che deve essere rivolto in misura strutturata alle persone affette e alle loro famiglie. Anche in quest'epoca rinascimentale farmacologica, i farmaci devono essere considerati add-on, a potenziare gli effetti della (ri)abilitazione.

La presa in carico riabilitativa deve essere multidisciplinare, basarsi sulla valutazione specifica del paziente e prevedere un adeguato follow-up presso i Centri di Riferimento. **Gli obiettivi della gestione di un paziente con SMA sono il mantenimento della funzione motoria, la prevenzione o la gestione delle complicanze secondarie alla ridotta forza muscolare e ipomobilità, la promozione delle autonomie, del benessere generale e della qualità della vita.**

A partire dal 2007 il miglioramento delle cure e del management e, di conseguenza, il miglioramento della storia naturale, ha portato i soggetti affetti da SMA e le loro famiglie verso un progressivo miglioramento della qualità di vita. La necessità di un aggiornamento delle linee guida è stata anche determinata dall'avvento di studi clinici e di nuovi trials farmacologici. Tutto questo ha portato anche a un approccio più proattivo delle famiglie nella gestione della patologia, soprattutto nella sua forma a esordio precoce.

Questo nuovo quadro in continua evoluzione ha condotto gli specialisti verso un nuovo concetto di classificazione, che tenesse maggiormente in considerazione la "funzione" del soggetto.

La vecchia classificazione diagnostica (eziologica) "STATICA" ha quindi lasciato il posto a una nuova classificazione "DINAMICA".

Gli obiettivi del progetto riabilitativo del paziente affetto da SMA devono riferirsi oltre che alla specifica patologia di base, anche allo stato funzionale del singolo paziente. **Il progetto/programma riabilitativo deve essere elaborato sulla base della classificazione internazionale dell'Organizzazione Mondiale della Sanità denominata Classificazione internazionale del funzionamento, della disabilità e della salute (ICF).** Tale sistema di classificazione consente di descrivere un profilo funzionale di disabilità individuale per ciascun paziente, tenendo conto della patologia di base e del contesto sociale, familiare e lavorativo, al fine di cogliere tutte quelle variabili che possono influire sulla qualità di vita e sulle condizioni di salute. Il sistema di classificazione ICF permette di evidenziare l'unicità di ogni persona affetta da malattia neuromuscolare, sottolineando come il profilo funzionale di disabilità possa cambiare in relazione a variabili legate al contesto di vita oltre che alla patologia di base.

TRATTAMENTO NEUROMOTORIO

A cura di Elena Carraro, Francesca Salmin

Centro Clinico NEMO, Milano

Le nuove linee guida descrivono i diversi approcci riabilitativi, raggruppandoli in base alla massima abilità funzionale del soggetto.

Non-sitters

Gli obiettivi riabilitativi primari nei pazienti non sitters includono: ottimizzazione della funzione, minimizzazione del danno e, ottimizzazione della tolleranza a varie posizioni/posture.
Lo stretching/allungamento muscolare è fondamentale per minimizzare l'impatto negativo che le retrazioni hanno sulla funzionalità globale.
Lo stretching o allungamento muscolare può essere eseguito secondo diverse modalità:
Stretching passivo: è il terapista o il genitore/caregiver che muove il segmento corporeo
Stretching attivo-assistito: il movimento viene eseguito dal paziente con l'assistenza del terapista e/o genitore/caregiver debitamente educato a tali manovre.

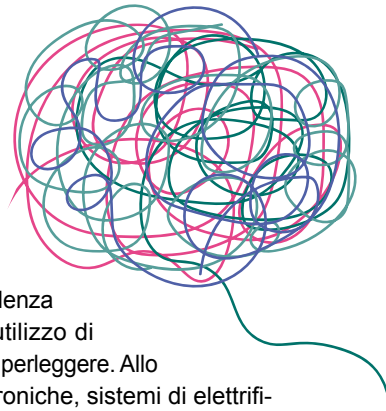
L'utilizzo delle ortesi e degli ausili può integrare, ma non sostituire lo stretching e la mobilizzazione.
In particolare ortesi/supporti per il rachide cervicale sono usati di frequente poiché il controllo della testa è spesso assente o non completamente sviluppato. Le ortesi di posizione degli arti superiori e inferiori sono utilizzate per promuovere la funzione e l'arco di movimento.
Sono fondamentali i sistemi di seduta con sistemi di postura tronco e bacino personalizzati e supporti posturali che includano anche il posizionamento supino con rotoli, cuscini.
Promuovere la mobilità e i trasferimenti con uso di passeggini posturali (nei bambini) e carrozzine posturali manuali o elettroniche con possibilità di reclino dello schienale e basculamento sono raccomandati.
Per promuovere la funzione, sono indicati la tecnologia assistiva e gli ausilii adattativi.
Alcuni non-sitter possono partecipare in sicurezza a idrochinesiterapia con un adeguato sostegno della testa e del collo e costante supervisione.

Sitters

Gli obiettivi principali della riabilitazione nei pazienti sitters sono: prevenire le retrazioni miotendinee e contenere la scoliosi; mantenere, ripristinare o promuovere funzione e mobilità.
Le modalità per lo stretching includono attività passive e attive-assistite e l'utilizzo di ortesi e/o ausili come ad esempio lo standing. La durata della sessione per uno stretching efficace dipende dallo specifico bisogno del paziente, dal grado di libertà delle sue articolazioni e dai suoi obiettivi riabilitativi. Le ortesi spinali dorso-lombo-sacrali (es. corsetti/busti) sono consigliati per il mantenimento della corretta postura, per favorire la funzione e per contenere l'aggravamento della scoliosi; il supporto per il rachide cervicale è spesso usato per la sicurezza e durante il trasporto (es. in auto). Vengono utilizzate ortesi di posizionamento per il mantenimento delle lunghezze muscolari e ortesi funzionali per il raggiungimento e mantenimento della stazione eretta oltreché per la deambulazione assistita.
La stazione eretta supportata è importante per facilitare l'allungamento della catena cinetica posteriore degli arti inferiori, ma anche per favorire le funzioni corporee e la salute delle ossa, per consentire la partecipazione e promuovere l'attività muscolare assiale.
Tutti i soggetti sitters dovrebbero avere carrozzine elettroniche o elettrificate con sistemi di postura e sedute personalizzate; la valutazione per la mobilità con carrozzina elettrica può iniziare nei bambini prima dei 2 anni di età anche per favorire l'esplorazione dello spazio, l'esperienza dello spostamento in autonomia, della velocità, e per promuovere e sostenere lo sviluppo neuropsicomotorio del bambino. Nei pazienti muscolarmente più forti l'utilizzo di carrozzine manuali superleggere è ideale per promuovere l'autopropulsione.
Programmi di allenamento e attività che promuovano l'attivazione muscolare dovrebbero essere incoraggiate poiché possono avere un effetto sul mantenimento e sull'ottimizzazione della funzione, sulla forza, sul movimento, sulla resistenza, sull'equilibrio, sulle attività della vita quotidiana, sulla partecipazione alle attività scolastiche, sociali e lavorative. Gli esercizi consigliati per i pazienti sitters includono terapia acquatica, esercizi di attivazione prevalentemente concentrici, ma anche eccentrici, esercizio aerobico e di condizionamento generale sotto soglia di fatica, con e senza resistenza.

Walkers

Gli obiettivi principali della riabilitazione nei pazienti deambulanti sono: mantenere, ripristinare o promuovere la funzione, la mobilità e l'adeguato arco di movimento e migliorare l'equilibrio e la resistenza. I programmi di allenamento includono molti dei suggerimenti utilizzati per i sitters. In aggiunta, esercizi di propriocezione e di equilibrio, sia dinamico che statico, dovrebbero far parte del programma di allenamento.



Nei pazienti deambulanti le modalità di stretching possono includere quanto già detto per i sitters, ma anche esercizi di stretching attivo in cui è il paziente stesso che esegue il movimento di allungamento muscolare.
Le ortesi per arti inferiori sono principalmente utilizzate per mantenere la flessibilità, la postura e la funzione di ginocchio e caviglia.
Le ortesi spinali non vengono in genere utilizzate durante il cammino in quanto potrebbero influire negativamente sulla capacità e limitare le strategie di compenso funzionali alla deambulazione, ma, quando necessario, possono essere utilizzate per mantenere una corretta postura in posizione seduta.
Nei casi in cui la resistenza è limitata, per garantire l'indipendenza funzionale, viene proposto l'utilizzo di carrozzine manuali leggere o superleggere. Allo stesso modo, carrozzine elettroniche, sistemi di elettrificazione o kit di motorizzazione delle carrozzine manuali possono essere considerati per facilitare la mobilità indipendente del paziente sulle lunghe distanze.

Riferimenti bibliografici

• Mercuri E, Finkel RS, Muntoni F, Wirth B, Montes J, Main M, Mazzone ES, Vitale M, Snyder B, Quijano-Roy S, Bertini E, Davis RH, Meyer OH, Simonds AK, Schroth MK, Graham RJ, Kirschner J, Iannaccone ST, Crawford TO, Woods S, Qian Y, Sejersen T; SMA Care Group. *Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 1: Recommendations for diagnosis, rehabilitation, orthopedic and nutritional care.* Neuromuscul Disord. 2018 Feb;28(2):103-115. doi: 10.1016/j.nmd.2017.11.005. Epub 2017 Nov 23. PMID: 29290580.

• Trabacca A, Lucarelli E, Pacifico R, Vespino T, Di Liddo A, Losito L. *The International Classification of Functioning, Disability and Health-Children and Youth as a framework for the management of spinal muscular atrophy in the era of gene therapy: a proof-of-concept study.* Eur J Phys Rehabil Med. 2020 Apr; 56(2):243-251. doi: 10.23736/S1973-9087.20.05968-7. Epub 2020 Jan 14. PMID: 31939268.

• Trenkle J, Brugman J, Peterson A, Roback K, Krosschell KJ. *Filling the gaps in knowledge translation: Physical therapy recommendations for individuals with spinal muscular atrophy compared to standard of care guidelines.* Neuromuscul Disord. 2021 May;31(5):397-408. doi: 10.1016/j.nmd.2021.02.011. Epub 2021 Feb 16. PMID: 33741230.

• Rathore FA, Afridi A. *Does physical exercise training improve functional performance in type 3 spinal muscular atrophy? A Cochrane Review summary with commentary.* Dev Med Child Neurol. 2020 Sep;62(9):1014-1016. doi: 10.1111/dmcn.14622. Epub 2020 Jul 4. PMID: 32621614.

• Compo J, Joseph J, Shieh V, Kokkinis AD, Acevedo A, Fischbeck KH, Grunseich C, Shrader JA. *Exercise Intervention Leads to Functional Improvement in a Patient with Spinal and Bulbar Muscular Atrophy.* J Rehabil Med Clin Commun. 2020 Nov 11;3:1000041. doi: 10.2340/20030711-1000041. PMID: 33884143; PMCID: PMC8008715.

• Timmerberg JF, Krosschell KJ, Dunaway Young S, Uher D, Yun C, Montes J. *Essential competencies for physical therapist managing individuals with spinal muscular atrophy: A delphi study*. PLoS One. 2021 Apr 22; 16(4):e0249279. doi: 10.1371/journal.pone.0249279. PMID: 33886555; PMCID: PMC8062020.

• Jones K, Hawke F, Newman J, Miller JA, Burns J, Jakovljevic DG, Gorman G, Turnbull DM, Ramdharry G. *Interventions for promoting physical activity in people with neuromuscular disease.* Cochrane Database Syst Rev. 2021 May 24; 5(5):CD013544. doi: 10.1002/14651858.CD013544.pub2. PMID: 34027632; PMCID: PMC8142076.

• Cumplido C, Delgado E, Ramos J, Puyuelo G, Garcés E, Destarac MA, Plaza A, Hernández M, Gutiérrez A, García E. *Gait-assisted exoskeletons for children with cerebral palsy or spinal muscular atrophy: A systematic review.* NeuroRehabilitation. 2021 Jun 24. doi: 10.3233/NRE-210135. Epub ahead of print. PMID: 34219676.

• Nakajima T, Sankai Y, Takata S, Kobayashi Y, Ando Y, Nakagawa M, Saito T, Saito K, Ishida C, Tamaoka A, Saotome T, Ikai T, Endo H, Ishii K, Morita M, Maeno T, Komai K, Ikeda T, Ishikawa Y, Maeshima S, Aoki M, Ito M, Mima T, Miura T, Matsuda J, Kawaguchi Y, Hayashi T, Shingu M, Kawamoto H. *Cybernic treatment with wearable cyborg Hybrid Assistive Limb (HAL) improves ambulatory function in patients with slowly progressive rare neuromuscular diseases: a multicentre, randomised, controlled crossover trial for efficacy and safety (NCY-3001).* Orphanet J Rare Dis. 2021 Jul 7;16(1):304. doi: 10.1186/s13023-021-01928-9. PMID: 34233722; PMCID: PMC8261928.

• Nishikawa Y, Watanabe K, Orita N, Maeda N, Kimura H, Tanaka S, Hyngstrom A. *Influence of hybrid assistive limb gait training on spatial muscle activation patterns in spinal muscular atrophy type III.* F1000Res. 2021 Mar 16; 10: 214. doi: 10.12688/f1000research.50951.2. PMID: 34249338; PMCID: PMC8258705.

• Bartels B, Montes J, van der Pol WL, de Groot JF. *Physical exercise training for type 3 spinal muscular atrophy.* Cochrane Database Syst Rev. 2019 Mar 1; 3(3):CD012120. doi: 10.1002/14651858.CD012120.pub2. PMID: 30821348; PMCID: PMC6396106.

• Wijngaarde CA et al. *Natural history of lung function in spinal muscular atrophy.* Orphanet Journal of Rare Diseases 2020; 15: 88.

TRATTAMENTO RESPIRATORIO

A cura di Antonino Iannello, Elisabetta Roma, Alice Pirola

Centro Clinico NEMO, Milano

La gestione respiratoria preventiva, che comprenda la clearance delle vie aeree con tosse assistita, il supporto ventilatorio (non invasivo o invasivo) e una adeguata nutrizione sono associate a una sopravvivenza più lunga nell'atrofia muscolare spinale di tipo I. Analogamente, nelle SMA II la presa in carico respiratoria rimane essenziale per la sopravvivenza e qualità di vita dei pazienti: in particolare la ventilazione non invasiva (NIV) dovrebbe essere aggiunta durante la notte in caso di disturbi respiratori del sonno, così come dovrebbero essere fornite tecniche di assistenza alla tosse in caso se ne evidenziasse una efficienza ridotta. Infine, per quanto riguarda la popolazione SMA III, la letteratura fornisce meno evidenze sul decorso clinico respiratorio e sulla storia naturale della malattia, tendenzialmente concordi nell'attribuire a questi pazienti una funzione polmonare normale o quasi normale, specialmente in caso di SMA III-b, laddove un soggetto SMA III-a potrebbe esibire un pattern più assimilabile a una SMA II.

Come precedentemente evidenziato, le conseguenze della SMA sulla funzionalità respiratoria dipendono principalmente dal fenotipo di malattia, così come dalla severità della perdita di tessuto muscolare. Questo a parità di qualità della presa in carico del paziente, che negli ultimi anni ha registrato una generale transizione da un approccio "reattivo" (presa in carico respiratoria solo dopo lo sviluppo di un evidente declino di questa funzionalità) a uno decisamente più "proattivo", che anticipi la comparsa dei sintomi respiratori.

Due principali aree di intervento respiratorio possono essere individuate: il supporto ventilatorio e la disostruzione delle vie aeree.

⊙ Supporto ventilatorio

Le opzioni di supporto respiratorio includono la ventilazione non invasiva (NIV) con pressione positiva e la ventilazione invasiva via cannula tracheostomica (IMV).

Non-invasive ventilation. La ventilazione a pressione positiva non invasiva dovrebbe essere proposta e iniziata tramite percorso di adattamento in tutti i soggetti sintomatici, così come in tutti i soggetti non sitters prima che sviluppino evidenti sintomi di insufficienza respiratoria.

Sarebbe invece da evitare, o da riservare a casi particolari, valutati attentamente con lo pneumologo specialista, il supporto tramite CPAP (continuous positive airway pressure), in quanto potrebbe sortire l'effetto opposto e affaticare il soggetto SMA.

- *Interfacce NIV.* È inoltre fondamentale il processo di selezione e fitting delle interfacce, disponibili in vari modelli, ventilati (per evitare il rebreathing della CO_2) o meno, dal full-face ai più recenti nasal pillows, passando per diversi formati di maschere oronasali. Altamente consigliabile sarebbe prevedere l'alternanza di almeno due modelli diversi di interfaccia, che possibilmente appoggino in diversi punti del viso, onde evitare il più possibile la comparsa di piaghe da decubito. La scelta del/dei modello/i sarà basata su una valutazione case-by-case da parte dello specialista, dopo attenta analisi della performance del ventilatore in termini di volumi d'aria insufflati, pressioni necessarie e perdite non intenzionali, nonché del feedback del paziente per quanto riguarda il comfort e la praticità di applicazione/rimozione dell'interfaccia. Un'opzione alle interfacce più tradizionali da tenere presente è inoltre rappresentata dalla cosiddetta *mouthpiece ventilation* (MPV), posto che ci siano le premesse adeguate, sia in termini di conoscenza dello strumento da parte dello specialista che disponibilità dell'attrezzatura necessaria.

Invasive mechanical ventilation. La ventilazione invasiva si riferisce al posizionamento di una cannula tracheostomica associata a ventilazione meccanica. La IMV non dovrebbe essere il risultato di un intervento acuto, in emergenza, ma dovrebbe essere preceduta da una scelta informata e consapevole da parte del paziente e della sua famiglia. In alcuni casi di SMA I, la IMV può essere invece la scelta più efficace nella situazione particolare in cui il soggetto necessiti la NIV 24/24 h, ma non la tolleri (es. per instabilità delle vie aeree o difficoltà di gestione delle secrezioni tale da compromettere la stessa ventilazione) o non riporti benefici significativi dall'uso della stessa (es. le varie interfacce non sono in grado di rimanere "a tenuta", inficiando così la quantità di aria effettivamente insufflata al soggetto). In ogni caso, una valutazione della specifica situazione clinica da parte dello pneumologo specialista e una discussione approfondita al fine di valutare necessità e aspettative del paziente e dei caregiver sarà fondamentale prima di procedere all'effettivo confezionamento della tracheostomia.

⊙ Gestione delle secrezioni e disostruzione delle vie aeree

Nel momento in cui la valutazione respiratoria segnalasse una ridotta capacità di gestione delle secrezioni (principalmente sulla base del valore registrato di PCEF e/o l'evidenza clinica anamnestica di infezioni ricorrenti che facciano sospettare una ridotta capacità in questo senso), diverse soluzioni possono essere adottate, sulla base dell'entità del deficit, del livello di indipendenza richiesto e, in generale delle caratteristiche specifiche del singolo

paziente. In ogni caso, l'approccio proattivo supportato dalla più recente letteratura prevede tecniche indirizzate sia alla mobilizzazione che alla rimozione delle secrezioni dalle vie aeree.

La mobilizzazione delle secrezioni può essere effettuata sia tramite tecniche manuali/posturali, che tramite appositi devices (IPPV, intermittent positive pressure ventilation, HFCWO, high-frequency chest wall oscillation, IPV, intrapulmonary percussive ventilator). Tuttavia va sottolineato come al momento non vi siano particolari evidenze scientifiche a supporto della implementazione sistematica di tali dispositivi di mobilizzazione delle secrezioni. La rimozione delle stesse invece, se non possibile in maniera totalmente autonoma, può essere facilitata o totalmente sostituita tramite manovre manuali (insufflazioni tramite pallone ambu e/o compressioni toraco-addominali per assistere la fase espiratoria della tosse) oppure tramite assistente meccanico alla tosse (MIE, mechanical in-exsufflator). In particolare, nel caso di adozione di quest'ultimo strumento la recente letteratura suggerisce di impostare pressioni operative iniziali di 30-40 cm H_2O, se ben tollerate dal soggetto. Sebbene i protocolli operativi possano variare da un centro all'altro, generalmente si consiglia ai soggetti più compromessi la ripetizione di routine delle sessioni di MIE una volta al mattino e una alla sera, nonché ogni qualvolta ci fosse bisogno di disostruire le vie aeree per permettere una ventilazione più efficace. Più lasche sono invece le indicazioni per i pazienti SMA II e III meno compromessi, ai quali si suggerisce l'utilizzo al bisogno, soprattutto in occasione di riacutizzazioni respiratorie nonché di eventuali fasi postoperatorie. La revisione di Chatwin e colleghi (2018) del corrente stato dell'arte per quanto riguarda le tecniche di clearance utilizzate nella popolazione neuromuscolare può fornire ulteriori specifiche su questo argomento.

Infine, nei casi più severi (principalmente, ma non esclusivamente, nei soggetti SMA tracheostomizzati) può essere necessario associare ai device elencati un ultimo strumento, ovvero l'aspiratore. Da ricordare tuttavia il rischio di lesioni alle mucose associato a un suo uso intensivo e subottimale e la necessità dunque di una sua eventuale introduzione da parte di personale specializzato, in grado di formare adeguatamente il paziente e/o caregiver.

Riferimenti bibliografici

• Dubowitz V. *Disorders of the lower motor neurone: the spinal muscular atrophies*. In: Dubowitz V, ed. Muscle Disorders in Childhood. London: W B Saunders; 1995:325-367.

• Wang CH, Finkel RS, Bertini ES, Schroth M, Simonds A, Wong B, Aloysius A, Morrison L, Main M, Crawford TO, Trela A, and Participants of the International Conference on SMA Standard of Care. *Consensus statement for standard of care in spinal muscular atrophy.* J Child Neurol. 2007; 22: 1027-1049.

• LoMauro A, Aliverti A, Mastella C, Arnoldi MT, Banfi P, Baranello G. *Spontaneous Breathing Pattern as Respiratory Functional Outcome in Children with Spinal Muscular Atrophy (SMA)*. PLoS ONE 2016 ; 11(11): e0165818

• Khirani S, Colella M, Caldarelli V, Aubertin G, Boulé M, Forin V, Ramirez A, Fauroux B. *Longitudinal course of lung function and respiratory muscle strength in spinal muscular atrophy type 2 and 3.* Eur J Paediatr Neurol. 2013 Nov;17(6):552-60.

• Schroth MK. *Special Considerations in the Respiratory Management of Spinal Muscular Atrophy.* Pediatrics 2009; 123: S245–S249

• Sansone VA, Racca F, Ottonello G, Vianello A, Berardinelli A, Crescimanno G, Casiraghi JL; Italian SMA Family Association. *1st Italian SMA Family Association Consensus Meeting: Management and recommendations for respiratory involvement in spinal muscular atrophy (SMA) types I-III.* Rome, Italy, 30-31 January 2015. Neuromuscul Disord. 2015 Dec; 25(12):979-89.

• Trucco F, Ridout D, Scoto M, Coratti G, Main ML, Muni Lofra R, Mayhew AG, Montes J, Pane M, Sansone V, Albamonte E, D'Amico A, Bertini E, Messina S, Bruno C, Parasuraman D, Childs AM, Gowda V, Willis T, Ong M, Marini-Bettolo C, De Vivo DC, Darras BT, Day J, Kichula EA, Mayer OH, Navas Nazario AA, Finkel RS, Mercuri E, Muntoni F; International SMA Consortium (iSMAc). *Respiratory Trajectories in Type 2 and 3 Spinal Muscular Atrophy in the iSMAC Cohort Study.* Neurology. 2021 Jan 26; 96(4): e587-e599.

• Finkel RS, Mercuri E, Meyer OH, Simonds AK, Schroth MK, Graham RJ, Kirschner J, Iannaccone ST, Crawford TO, Woods S, Muntoni F, Wirth B, Montes J, Main M, Mazzone ES, Vitale M, Snyder B, Quijano-Roy S, Bertini E, Davis RH, Qian Y, Sejersen T; SMA Care group. *Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 2: Pulmonary and acute care; medications, supplements and immunizations; other organ systems; and ethics.* Neuromuscul Disord. 2018 Mar; 28(3):197-207.

• Hull J, Aniapravan R, Chan E et al. *British Thoracic Society guideline for respiratory management of children with neuromuscular weakness.* Thorax. 2012 Jul; 67 Suppl 1:i1-40.

• Kaufmann P, McDermott MP, Darras BT et al. *Prospective cohort study of spinal muscular atrophy types 2 and 3.* Neurology. 2012; 79(18): 1889-1897.
• Toussaint M, Chatwin M, Gonçalves MR, Gonzalez-Bermejo J, Benditt JO, McKim D, Sancho J, Hov B, Sansone V, Prigent H, Carlucci A, Wijkstra P, Garabelli B, Escarrabill J, Pinto T, Audag N, Verweij-van den Oudenrijn L, Ogna A, Hughes W, Devaux C, Chaulet J, Andersen T; ENMC Respiratory Therapy Consortium. *Mouthpiece ventilation in neuromuscular disorders: Narrative review of technical issues important for clinical success.* Respir Med. 2021 Apr-May; 180:106373.
• Chatwin M, Toussaint M, Gonçalves MR, Sheers N, Mellies U, Gonzales-Bermejo J, Sancho J, Fauroux B, Andersen T, Hov B, Nygren-Bonnier M, Lacombe M, Pernet K, Kampelmacher M, Devaux C, Kinnett K, Sheehan D, Rao F, Villanova M, Berlowitz D, Morrow BM. *Airway clearance techniques in neuromuscular disorders: A state of the art.* Review. Respir Med. 2018 Mar;136:98-110. doi: 10.1016/j.rmed.2018.01.012. Epub 2018 Feb 6. PMID: 29501255.
• Bach JR. *The use of mechanical ventilation is appropriate in children with genetically proven spinal muscular atrophy type 1: the motion for.* Paediatric Respiratory Reviews 2008 ; 9(1), 45–50

TRATTAMENTO NUTRIZIONALE

A cura di Jessica Lops

Centro Clinico NEMO, Milano

Un'adeguata gestione nutrizionale a oggi rappresenta uno dei fattori che concorrono al miglioramento della qualità di vita del paziente.
Essa ha come obiettivo la promozione di una dieta adeguata, monitorando non solo il peso, ma anche l'assunzione di liquidi, macronutrienti e micronutrienti, ponendo particolare attenzione anche all'assunzione di calcio e vitamina D per garantire l'adeguata salute delle ossa.
Le strategie di intervento prevedono:

Trattamento dei sintomi gastrointestinali avvalendosi dello studio radiografico funzionale o dello studio della motilità gastrointestinale mediante scintigrafia. Viene inoltre consigliato l'utilizzo di farmaci neutralizzanti l'acidità di stomaco e/o inibitori delle secrezioni acide, di procinetici al fine di tamponare il ritardo dello svuotamento gastrico e di probiotici per alleviare i sintomi della stitichezza.

Counselling nutrizionale al fine di adeguare la consistenza della dieta e ottimizzare dal punto di vista qualitativo e quantitativo l'introito calorico, mediante un regime dietetico bilanciato e ricco di fibre. È necessario inoltre garantire un'adeguata idratazione.
Se l'alimentazione per bocca non è sufficiente, è possibile raggiungere i corretti fabbisogni mediante l'ausilio di ONS (liquidi o in polvere a seconda delle consistenze tollerate).
In caso di inadeguata capacità deglutitoria o non progressione nella crescita, si raccomanda il posizionamento di un accesso per infusione di nutrizione enterale (SNG se il tempo >30 gg o di un tubo gastrostomico se l'infusione è >30 gg).
Non c'è unanime consenso, ma molti esperti consigliano, in aggiunta al posizionamento della PEG, l'intervento di Nissen ovvero la creazione di una valvola (sfintere esofageo inferiore) ripiegando attorno all'esofago il fondo gastrico. Una volta accostate le due parti di stomaco, esse formeranno due tasche che si gonfieranno, come un paracadute, quando lo stomaco spingerà il contenuto verso l'alto. Queste due tasche gonfie schiacceranno l'esofago fino a chiuderlo, impedendo così il reflusso.Non è ancora invece stata identificata una miscela elettiva, ma la scelta dipende dalla tolleranza dell'individuo.
A prescindere da quale strategia si decida di utilizzare è necessario avere ben chiaro che comunque sia ciascun paziente ha necessità di un attento percorso nutrizionale personalizzato con l'obiettivo di concorrere a un miglioramento della sintomatologia, contrastare la malnutrizione e incidere sulla qualità della vita.

Riferimenti bibliografici

• Mercuri E, Finkel RS, Muntoni F, Wirth B, Montes J, Main M, Mazzone ES, Vitale M, Snyder B, Quijano-Roy S, Bertini E, Hurst Davis R, Meyer OH, Simonds AK, Schroth MK, Graham RJ, Kirschner J, Iannaccone ST, Crawford STO. *Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 1: Recommendations for diagnosis, rehabilitation, orthopedic and nutritional care.* Neuromuscular Disord 2018; 28: 103 - 115.
• Li YJ, Chen TH, Wu YZ, Tseng YH. *Metabolic and Nutritional Issues Associated with Spinal Muscular Atrophy.* Nutrients. 2020 Dec 16;12(12):3842.
• *Linee guida SINPE per la Nutrizione Artificiale Ospedaliera,* 2002

• Bertoli S, De Amicis R, Mastella C, Pieri G, Giaquinto E, Battezzati A, Leone A, Baranello G. *Spinal Muscular Atrophy, types I and II: What are the differences in body composition and resting energy expenditure?* Clin Nutr 2017; 36(6): 1674-80.
•T REAT-NMD. *Linee diagnostiche e terapeutiche per i pazienti affetti da atrofia muscolare spinale (spinal muscular atrophy, SMA)*. s.d.

TRATTAMENTO DELLA DISFAGIA

A cura di Valentina Camesasca, Camilla Cattaneo

Centro Clinico NEMO, Milano

La presa in carico della disfagia ha come obiettivo:
- Determinare i metodi di alimentazione ottimali per massimizzare la sicurezza della deglutizione e l'efficienza alimentare;
- Ridurre al minimo il rischio di complicanze polmonari (es. polmonite ab ingestis);
- Massimizzare la qualità della vita del paziente correlata all'alimentazione.

I principali interventi compensativi su cui si basa la presa in carico della disfagia nei pazienti con SMA sono:
- *Modificazione delle consistenze*, massimizzando omogeneità, coesione e scivolosità degli alimenti al fine di favorire il transito oro-faringeo. Ad esempio, una dieta semisolida omogenea può compensare le difficoltà di masticazione e preparazione orale del bolo e ridurre il tempo necessario per completare il pasto, mentre l'utilizzo di addensanti per i liquidi riduce la velocità di flusso permettendo un maggior controllo del bolo.

  L'Iniziativa Internazionale per la Standardizzazione della Dieta in Disfagia (IDDSI) ha elaborato un diagramma "Quadro" consistente in un continuum di 8 livelli (0-7), allo scopo di sviluppare, una nuova terminologia standardizzata, a livello internazionale, e definire descrizioni di "texture" degli alimenti modificati e dei liquidi addensati. Questo documento fornisce descrittori dettagliati per tutti i livelli del Quadro IDDSI che, supportati da semplici metodi di misurazione, possono essere utilizzati al fine di individuare il livello in cui un alimento si inserisce.
- *Posture e manovre di compenso*, implementabili in pazienti con adeguata mobilità del distretto capo-collo e un adeguato controllo del distretto capo-collo-tronco (posture) e adeguata coordinazione (manovre), utilizzate al fine di favorire il transito oro-faringeo del bolo e massimizzare la sicurezza della deglutizione (es. postura a capo flesso anteriormente).
- *Utilizzo di particolari utensili* (es. kapi-cup, cannucce, posate adattate) al fine di facilitare l'autonomia nell'alimentazione e massimizzare l'efficacia e la sicurezza deglutitoria.

È inoltre fondamentale monitorare l'igiene del cavo orale, in quanto, se eseguita regolarmente, diminuisce la carica batterica, quindi anche il rischio di infezioni respiratorie e della mucosa oro-faringea.

Riferimenti bibliografici

• Adachi M, Ishiara K, Abe S, Okuda K, Ishikawa, T. *Effect of professional oral health care on the elderly living in nursing homes.* Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontics 2002; 94 (2): 191-195.
• Chen YS, Shih HH, Chen TH, Kuo CH, Jong YJ. *Prevalence and risk factors for feeding and swallowing difficulties in spinal muscular atrophy types II and III.* J Pediatr 2012; 160(3): 447–51, e1.
• Crary MA, Giselle D, Mann C, Groher ME. *Initial psychometric assessment of a functional oral intake scale for dysphagiain stroke patients.* Archives of physical medicine and rehabilitation 2005: 1516-1520.
• Mercuri E, Finkel RS, Muntoni F, Wirth B, Montes J, Main M, Mazzone ES, Vitale M, Snyder B, Quijano-Roy S, Bertini E, Hurst Davis R, Meyer OH, Simonds AK, Schroth MK, Graham RJ, Kirschner J, Iannaccone ST, Crawford STO. *Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 1: Recommendations for diagnosis, rehabilitation, orthopedic and nutritional care*. Neuromuscular Disord 2018; 28: 103 - 115.
• Ginocchio D et al. *Cross-Cultural Adaptation and Validation of the Italian Version of SWAL-QOL.* Dysphagia 2016; 31(5): 626-34.
• IDDSI. *Documento quadro IDDSI. L'Iniziativa Internazionale per la Standardizzazione della Dieta in Disfagia (IDDSI).* Disponibile a: https://iddsi.org/wp-content/uploads/2017/06/IDDSI-Testing-Methods-Italian_2017.05.15.pdf, 2017.
• Messina S, Pane M, De Rose P, Vasta I, Sorleti D, Aloysius A et al. *Feeding problems and malnutrition in spinal mu-*

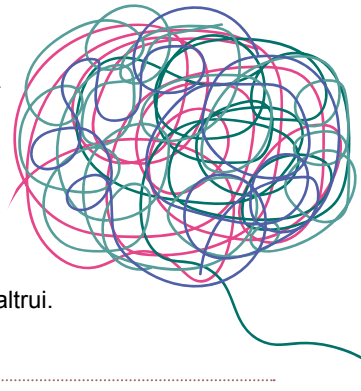
scular atrophy type II. Neuromuscul Disord 2008; 18(5): 389–93.
• Pizzorni N, Valentini D, Gilardone M, Borghi E, Corbo M, Schindler A. *The Mealtime Assessment Scale (MAS): Part 1 - Development of a Scale for Meal Assessment.* Folia Phoniatrica et Logopaedica 2020; 72 (3): 169-181.
• Langmore SE, Terpenning MS, Schork A, Chen Y, Murray JT, Lopatin D, Loesche WJ. *Predictors of Aspiration Pneumonia: How important is dysphagia?* Dysphagia 1998 ; 13: 69-81.
• TREAT-NMD. *Linee diagnostiche e terapeutiche per i pazienti affetti da atrofia muscolare spinale (spinal muscular atrophy, SMA).* s.d.
• Yoneyama T, Yoshida M, Ohrui T, Mukaiyama H, Okamoto H, Hoschiba K, Ihara S, Yanagisawa S, Ariumi S, Morita T, Mizuno Y, Ohsawa T, Akagawa Y, Hashimoto K, Sasaki H & Oral Care Working Group. *Oral care reduces pneumonia in older patients in nursing homes.* Journal of the American Geriatrics Society 2002; 50(3): 430-433.

TRATTAMENTO PSICOLOGICO

A cura di Jacopo Casiraghi

Centro Clinico NEMO, Milano

Lavorando con le famiglie dei bambini e con le persone affette da atrofia muscolare spinale e approfondendo la letteratura dedicata emergono evidenze di tipo psicologico che caratterizzano l'approccio clinico rispetto alle altre patologie neuromuscolari. La forma di SMA e quindi la sua gravità è ovviamente uno degli elementi da considerare per valutare la dimensione emotiva e le eventuali problematiche psicologiche, così come l'età dei genitori, l'ordine di genitura del bambino affetto, le risorse culturali, economiche e relazionali della famiglia. Una anamnesi psicologica approfondita è quindi necessaria per valutare i fattori protettivi e quelli di rischio.
I bimbi affetti da SMA non hanno una maggiore incidenza di disturbi psichiatrici del campione normativo probabilmente per merito di alcuni fattori protettivi quali l'intelligenza dei bambini affetti e le buone capacità di coping della famiglia. I genitori invece raccontano anche dopo molti anni il profondo trauma emotivo della diagnosi e l'intenso lavoro assistenziale che devono dedicare ai piccoli malati. Coerentemente con questo scenario Von Gontard e Zerres (2002) rivelano come il disturbo d'ansia da separazione sembrerebbe leggermente più comune nei bambini con la SMA.
La pratica clinica mostra come questa tematica sia molto presente nelle storie dei genitori e di come la gestione delle autonomie (o l'incapacità a promuovere le autonomie) sia fonte di sensi di colpa, problematiche emotive e relazionali e forte stress, tanto più elevato quanto più il bambino è grave.
Il genitore di un bambino con la SMA spesso è completamente dedito alla patologia del figlio e aiutarlo a trovare uno spazio mentale e psicologico che preveda momenti di riflessione su se stesso è prioritario. Questi genitori diventano ottimi infermieri, sacrificando nel pragmatismo del caregiving dimensioni emotive, relazionali e lavorative fondamentali per una buona qualità di vita.
L'offerta delle nuove terapie mediche sembra stemperare lo stress emotivo della diagnosi, ma aggiunge complessità all'accettazione della patologia: l'evoluzione e il possibile peggioramento sono imprevedibili e subentra un aumento dell'ansia connesso alle scelte che i genitori sono tenuti a prendere. Anche i fratelli e le sorelle dei bambini con la SMA possono mostrare problematiche comportamentali due o tre volte maggiori rispetto alla popolazione generale con sintomi clinicamente significativi sia internalizzanti che esternalizzanti (CBCL). I fratelli di bambini con una patologia cronica sono stati definiti "negletti", a rischio di problemi comportamentali, bassa autostima e isolamento sociale.
I bambini con la SMA hanno un QI nella media (CPM/SPM), ma la debolezza muscolare li spinge a sviluppare in modo selettivo le competenze scolastiche e verbali facendoli apparire PRIMA e diventare POI più intelligenti agli occhi dei genitori e degli insegnanti. Si tratta di una "profezia che si autoavvera" e nel caso di bambini non deprivati dal punto di vista sociale o relazionale (o che non hanno subito danni cognitivi a causa di problematiche acute respiratorie) si osserva un investimento nelle skills cognitive utile per fronteggiare e compensare le restrizioni fisiche. Un adolescente con la SMA ha un QI verbale più alto nella scala Wechsler e questo a prescindere dalla tipologia di SMA. Molti bambini con SMA vengono pertanto descritti dai genitori come intelligenti, volitivi, sicuri di sé a volte persino "tirannici". Comuni sono le difficoltà educative esperite dai genitori: a questi bambini viene concesso molto per compensare probabilmente quello che la patologia priva loro o per senso di colpa. Questi bambini intelligenti e a volte educati in modo troppo indulgente potranno diventare degli adulti centrati, capaci, con spiccate doti di leadership e un ego molto sviluppato. L'autostima e il senso di autoefficacia in queste persone è molto buona, seppure si debba scontrare con le limitazioni imposte da un corpo che nel tempo "tradisce" sempre di più il proprietario. Così in alcuni individui si potrà osservare un dualismo paradossale fra la percezione di un sé vincente, capace, destinato a grandi successi e una



parte di sé maggiormente ferita, incapace, destinata per colpa della degenerazione muscolare a fallire e a venire sconfitta. Per un adulto con la SMA affrontare le sfide in modo indipendente, possedere autocontrollo, sviluppare un senso del sé e un egocentrismo vincente sono fattori fondamentali per fronteggiare la debolezza muscolare.

Superare i limiti connessi alla patologia diventa imperativo e questo porta a volte a una profonda autarchia rispetto alle cure suggerite e alle opinioni altrui.

Riferimenti bibliografici

• Barnini C. SMA. *Il racconto di una rivoluzione, Libro Bianco sulla SMA.* Biogen, Milano, 2018.
• Casiraghi JL. *Psicologia e SMA* in A.A., V.V. Giornale di Neuropsichiatria dell'Età Evolutiva, SINPIA 2019; 39: 86-89.
• Ho HM, Tseng YH, Hsin YM, Chou FH. *Living with illness and self-transcendence: the lived experience of patients with spinal muscular atrophy.* Journal of Advanced Nursing, 2016; 72(11): 2695
• Laufersweiler-Plass C, Rudnik-Schöneborn S, Zerres K, Backes M, Lehmkuhl G, Von Gontard A. *Behavioural problems in children and adolescents with spinal muscular atrophy and their siblings.* Developmental medicine and child neurology. 2003; 45(1): 44-49
• LeBlanc LA, Goldsmith T, Patel DR. *Behavioral aspects of chronic illness in children and adolescents.* Pediatr Cl. 2003; 50: 859–878.
• Lindström C, Aman J, Norberg AL. *Increased prevalence of burnout symptoms in parents of chronically ill children.* Acta Paediatrica 2010; 99: 427–432.
• Pocaterra R. *Oltre il naufragio.* Firenze, Giunti, 2008.
• Reed PG. *Towards a nursing theory of self-transcendence: deductive reformation using developmental theories.* Advances in Nursing Science 1991; 13(4): 6477.
• Ugazio V. *Storie permesse, storie proibite* (nuova edizione). Bollati Boringhieri, Torino, 1998.
• Von Gontard A. Zerres K, Backes M, Laufersweiler-Plass C, Wendland C, Melchers P, Lehmkuhl G, Rudnik-Schöneborn S. *Intelligence and cognitive function in children and adolescents with spinal muscular atrophy.* Neuromuscul Disord. 2002 Feb; 12(2): 130-6.
• Von Gontard A, Backes M, Laufersweiler-Plass C, Wendland C, Lehmkuhl G, Zerres K, Rudnik-Schöneborn S. *Psychopathology and familial stress. A comparison of boys with Fragile X syndrome and Spinal Muscular Atrophy.* Journal of Child Psychology and Psychiatry 2002 ; 43(7) :949–957.
• Wallander JL, Varni JW. *Effects of pediatric chronic physical disorders on child and family adjustment*. J Child Psychol Psychiatry. 1998 Jan; 39(1): 29-46.

TERAPIA FARMACOLOGICA

A cura di Emilio Albamonte, Alice Zanolini, Rachele Piras

Centro Clinico NEMO, Milano

Lo scenario genetico unico dei pazienti SMA (mancanza di *SMN1* funzionale e numero variabile di copie di *SMN2*, lunghezza del cDNA corta e spettro uniforme di mutazioni) ha fornito un importante spunto per lo sviluppo della terapia, diventando l'epicentro della ricerca sulla malattia. Negli ultimi anni, gli sforzi volti a modulare entrambi i geni *SMN* hanno portato allo sviluppo delle prime terapie efficaci per la SMA, le quali hanno come obiettivo la up-regulation dei trascritti *SMN2* full-lenght (e di conseguenza della proteina SMN funzionale) e la sostituzione del gene *SMN1* difettoso.
La presenza di una delezione o di una mutazione a carico di *SMN1* è in parte compensata dall'espressione, seppur limitata, della proteina SMN prodotta a partire da copie variabili di *SMN2,* il quale rappresenta pertanto un bersaglio terapeutico.

⊙ Modulatori di SMN2

I modulatori di splicing *SMN2* hanno come target il pre-mRNA di *SMN2* e comportano la traduzione di una proteina SMN completamente funzionale, codificata da *SMN2*.

Terapia con oligonucleotidi antisenso
Gli oligonucleotidi antisenso (ASOs) sono acidi nucleici

brevi, sintetici, a singolo filamento, chimicamente modificati, progettati per legarsi in modo complementare a un mRNA bersaglio specifico. Nusinersen è un ASO che aumenta la percentuale di inclusione dell'esone 7 nei trascritti di mRNA di *SMN2*, legandosi a un sito ISS-N1 (Intronic Splice Silencing) presente nell'introne 7 del pre-mRNA di *SMN2*. Attraverso questo legame, l'ASO sposta i fattori di splicing, che normalmente reprimono lo splicing stesso, portando all'inclusione dell'esone 7 nel mRNA di *SMN2*: di conseguenza, l'mRNA di *SMN2* può essere tradotto in una proteina SMN funzionante di lunghezza completa (full length).
I primi studi preclinici su modelli murini di SMA trattati con nusinersen hanno mostrato effetti significativi sui livelli di proteina SMN, con una percentuale di inclusione dell'esone 7 superiore al 90% nei trascritti SMN2, oltre a aumento della sopravvivenza e a un miglioramento della fisiologia muscolare. Queste evidenze hanno portato a un'approvazione degli ASO SMN2 e l'inizio della prima sperimentazione clinica sull'uomo.
Sin dalla sua introduzione nella pratica clinica nel dicembre 2016, nusinersen è l'unico trattamento autorizzato dalla Food and Drug Administration (FDA) e dall'Agenzia Europea per i Medicinali (EMA) per tutti i tipi di SMA, sia nei pazienti pediatrici che negli adulti.
In linea generale, nusinersen risulta essere un trattamento sicuro e ben tollerato: gli effetti collaterali riportati sono coerenti con la sintomatologia attesa per la SMA o sono la conseguenza della puntura lombare. Il protocollo di trattamento prevede una fase iniziale di carico caratterizzata da quattro iniezioni intratecali da 12 mg ciascuna nei primi due mesi, seguita da un periodo di mantenimento con somministrazione del farmaco ogni quattro mesi.

Piccole molecole

La terapia con piccole molecole (risdiplam) modula lo splicing di *SMN2*. Il farmaco aumenta la capacità del gene di produrre una proteina SMN completa e funzionale. Uno tra i vantaggi più significativi di queste piccole molecole è la loro facilità di somministrazione, in quanto risultano biodisponibili per via orale e, a differenza di nusinersen, hanno una distribuzione sistemica, ovvero non hanno come unico target il sistema nervoso centrale, ma anche organi e tessuti periferici che danno il proprio contributo alla clinica della SMA.
Nell'agosto 2020, risdisplam ha ricevuto la sua prima approvazione negli Stati Uniti per il trattamento dell'atrofia muscolare spinale in pazienti di età pari o superiore a 2 mesi. La soluzione orale deve essere assunta quotidianamente dal paziente e il trattamento risulta essere ben tollerato.

⊙ Terapia genica

La SMA è una patologia monogenica, pertanto si presenta come candidato ideale per l'utilizzo della terapia genica. Essendo il cDNA di *SMN1* relativamente piccolo, quest'ultimo può essere efficacemente inserito all'interno di un vettore virale non replicante, AAV9, per essere poi trasportato a livello sistemico. In questo modo, è in grado di raggiungere sia i motoneuroni spinali, oltrepassando la barriera emato-encefalica, sia il tessuto muscolare e altri tessuti periferici dove la proteina SMN è abbondantemente espressa.
Nel maggio 2019, onasemnogene abeparvovec è stata la prima terapia genica a essere approvata negli Stati Uniti per il trattamento dei pazienti con SMA pediatrica, fino ai 2 anni di età. La dose raccomandata è di $1{,}1 \times 10^{14}$ vg/kg, somministrata in singola dose per via endovenosa. Si tratta di una terapia relativamente sicura, tuttavia è bene tenere in considerazione la possibile insorgenza di danno epatico acuto, con rialzo delle transaminasi.
In conclusione, tutte queste opzioni terapeutiche permettono un rallentamento della progressione della malattia, tuttavia nessuna di queste è considerata curativa. La scelta del trattamento deve essere fatta dal clinico specialista curante, in accordo con il paziente e i caregivers, sulla base del quadro clinico, dell'età del paziente e della tipologia di SMA.

Riferimenti bibliografici

• Mercuri E, Bertini E, Iannaccone ST. *Childhood spinal muscular atrophy: Controversies and challenges.* Lancet Neurol 2012; 11(5): 443-452.
• Verhaart IEC, Robertson A, Leary R, McMacken G, König K, Kirschner J, Jones CC, Cook SF, Lochmüller H. *A multi-source approach to determine sma incidence and research ready population.* J Neurol 2107; 264(7): 1465-1473.
• Rouzier C, Chaussenot A, Paquis-Flucklinger V. *Molecular diagnosis and genetic counseling for spinal muscular atrophy (sma)*. Arch Pediatr 2020; 27(7S):7S9-7S14.
• Munsat TL, Davies KE. *International sma consortium meeting*. (26-28 june 1992, Bonn, Germany). Neuromuscul Disord 1992; 2(5-6): 423-428.
• Dubowitz V. *Very severe spinal muscular atrophy (sma type 0): An expanding clinical phenotype.* Eur J Paediatr Neurol 1999; 3(2): 49-51.
• MacLeod MJ, Taylor JE, Lunt PW, Mathew CG, Robb SA. *Prenatal onset spinal muscular atrophy.* Eur J Paediatr Neurol

1999; 3(2):65-72.
• Zerres K, Rudnik-Schöneborn S. *Natural history in proximal spinal muscular atrophy. Clinical analysis of 445 patients and suggestions for a modification of existing classifications.* Arch Neurol 1995; 52(5): 518-523.
• Clermont O, Burlet P, Lefebvre S, Bürglen L, Munnich A, Melki J. *SMN gene deletions in adult-onset spinal muscular atrophy.* Lancet 1995; 346(8991-8992): 1712-1713.
• Wadman RI, Stam M, Gijzen M, Lemmink HH, Snoeck IN, Wijngaarde CA, Braun KP, Schoenmakers MA, van den Berg LH, Dooijes D et al. *Association of motor milestones, smn2 copy and outcome in spinal muscular atrophy types 0-4.* J Neurol Neurosurg Psychiatry 2017; 88(4): 365-367.
• Finkel RS, Mercuri E, Meyer OH, Simonds AK, Schroth MK, Graham RJ, Kirschner J, Iannaccone ST, Crawford TO, Woods S et al. *Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 2: Pulmonary and acute care; medications, supplements and immunizations; other organ systems; and ethics.* Neuromuscul Disord 2018; 28(3): 197-207.
• Mercuri E, Finkel RS, Muntoni F, Wirth B, Montes J, Main M, Mazzone ES, Vitale M, Snyder B, Quijano-Roy S et al. *Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 1: Recommendations for diagnosis, rehabilitation, orthopedic and nutritional care.* Neuromuscul Disord 2018; 28(2): 103-115.
• Wang CH, Finkel RS, Bertini ES, Schroth M, Simonds A, Wong B, Aloysius A, Morrison L, Main M, Crawford TO et al. *Consensus statement for standard of care in spinal muscular atrophy*. J Child Neurol 2007; 22(8): 1027-1049.
• Rudnik-Schöneborn S, Hausmanowa-Petrusewicz I, Borkowska J, Zerres K. *The predictive value of achieved motor milestones assessed in 441 patients with infantile spinal muscular atrophy types ii and iii*. Eur Neurol 2001; 45(3): 174-181.
• Bertini E, Burghes A, Bushby K, Estournet-Mathiaud B, Finkel RS, Hughes RA, Iannaccone ST, Melki J, Mercuri E, Muntoni F et al. *134th enmc international workshop: Outcome measures and treatment of spinal muscular atrophy;* 11-13 february 2005, Naarden, The Netherlands. Neuromuscul Disord 2005; 15(11): 802-816.
• Liu Q, Dreyfuss G. *A novel nuclear structure containing the survival of motor neurons protein.* EMBO J. 1996; 15(14): 3555-3565.
• Singh RN, Howell MD, Ottesen EW, Singh NN. *Diverse role of survival motor neuron protein.* Biochim Biophys Acta Gene Regul Mech 2017; 1860(3): 299-315.
• Gandhi G, Abdullah S, Foead AI, Yeo WWY. *The potential role of mirna therapies in spinal muscle atrophy.* J Neurol Sci 2021; 427: 117485.
• Lefebvre S, Bürglen L, Reboullet S, Clermont O, Burlet P, Viollet L, Benichou B, Cruaud C, Millasseau P, Zeviani M. *Identification and characterization of a spinal muscular atrophy-determining gene.* Cell 1995; 80(1): 155-165.
• Monani UR, Coovert DD, Burghes AH. *Animal models of spinal muscular atrophy.* Hum Mol Genet 2000; 9(16): 2451-2457.
• Torres-Benito L, Ruiz R, Tabares L. *Synaptic defects in spinal muscular atrophy animal models.* Dev Neurobiol 2012; 72(1): 126-133.
• Monani UR, Lorson CL, Parsons DW, Prior TW, Androphy EJ, Burghes AH, McPherson JD. *A single nucleotide difference that alters splicing patterns distinguishes the sma gene smn1 from the copy gene smn2.* Hum Mol Genet 1999; 8(7): 1177-1183.
• Lorson CL, Hahnen E, Androphy EJ, Wirth B. *A single nucleotide in the smn gene regulates splicing and is responsible for spinal muscular atrophy.* Proc Natl Acad Sci U S A 1999; 96(11): 6307-6311.
• Butchbach ME. *Copy number variations in the survival motor neuron genes: Implications for spinal muscular atrophy and other neurodegenerative diseases.* Front Mol Biosci 2016; 3:7.
• Feldkötter M, Schwarzer V, Wirth R, Wienker TF, Wirth B. *Quantitative analyses of smn1 and smn2 based on real-time lightcycler pcr: Fast and highly reliable carrier testing and prediction of severity of spinal muscular atrophy.* Am J Hum Genet 2002; 70(2): 358-368.
• Wirth B, Brichta L, Schrank B, Lochmüller H, Blick S, Baasner A, Heller R. *Mildly affected patients with spinal muscular atrophy are partially protected by an increased smn2 copy number.* Hum Genet 2006; 119(4): 422-428.
• Calucho M, Bernal S, Alías L, March F, Venceslá A, Rodríguez-Álvarez FJ, Aller E, Fernández RM, Borrego S, Millán JM et al. *Correlation between sma type and smn2 copy number revisited: An analysis of 625 unrelated spanish patients and a compilation of 2834 reported cases.* Neuromuscul Disord 2018; 28(3): 208-215.
• Bernal S, Alías L, Barceló MJ, Also-Rallo E, Martínez-Hernández R, Gámez J, Guillén-Navarro E, Rosell J, Hernando I, Rodríguez-Alvarez FJ et al. *The c.859g>c variant in the smn2 gene is associated with types ii and iii sma and originates from a common ancestor.* J Med Genet 2010; 47(9): 640-642.
• Wu X, Wang SH, Sun J, Krainer AR, Hua Y, Prior TW. *A-44g transition in smn2 intron 6 protects patients with spinal muscular atrophy.* Hum Mol Genet 2017; 26(14): 2768-2780.
• Wirth B, Karakaya M, Kye MJ, Mendoza-Ferreira N. *Twenty-five years of spinal muscular atrophy research: From phenotype to genotype to therapy, and what comes next.* Annu Rev Genomics Hum Genet 2020; 21: 231-261.
• Hoy SM. *Nusinersen: A review in 5q spinal muscular atrophy.* CNS Drugs 2018; 32(7): 689-696.
• Haché M, Swoboda KJ, Sethna N, Farrow-Gillespie A, Khandji A, Xia S, Bishop KM. *Intrathecal injections in children with spinal muscular atrophy: Nusinersen clinical trial experience.* J Child Neurol 2016; 31(7): 899-906.
• Dhillon S. *Risdiplam: First approval.* Drugs 2020; 80(17): 1853-1858.
• Hoy SM. Onasemnogene abeparvovec: First global approval. Drugs 2019; 79(11):1255-1262.

CREDERE nella SCIENZA SIGNIFICA CREDERE nel FUTURO

Umberto Veronesi

ASSICURATI TUTTI I NUMERI DELLE NOSTRE RIVISTE

Abbonati subito o Rinnova l'abbonamento!

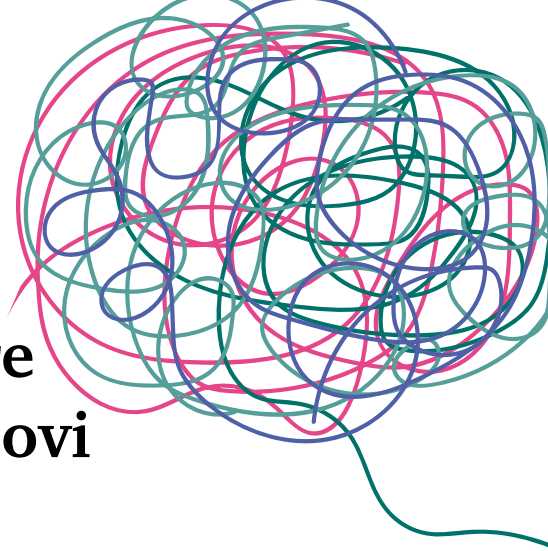
MODALITÀ DI PAGAMENTO

BOLLETTINO DI CCP
n. 94697885 intestato a:
M e P Edizioni srl
via Dezza, 45
20144 Milano

BONIFICO BANCARIO
Beneficiario: M e P Edizioni
IBAN: IT 41 V 05034 01691 000000023440
Specificare nella causale l'indirizzo
a cui inviare la rivista

CARTA DI CREDITO
Collegandosi ai siti
www.medicoepaziente.it
oppure
www.neurologiaitaliana.it

MP edizioni Per ulteriori informazioni sugli abbonamenti 02 4390952 | abbonamenti@medicoepaziente.it



AMILOIDOSI

La diagnosi precoce è fondamentale per ottenere i maggiori risultati con i nuovi farmaci *disease modifying*

Le complicanze neurologiche sono parte importante delle manifestazioni cliniche delle amiloidosi sistemiche. **Fino a poco tempo fa queste patologie, rare per frequenza e prototipo delle malattie complesse, erano fortemente invalidanti e spesso a esito infausto.** *Una maggiore comprensione dei meccanismi fisiopatologici della formazione e deposizione tissutale delle fibrille di amiloide da una parte e lo sviluppo di strategie terapeutiche innovative dall'altra hanno fortemente migliorato il panorama generale, modificando la storia naturale di malattie, come le forme AL secondarie a mieloma multiplo ma soprattutto nella amiloidosi ereditaria legata alla transtiretina (hATTR).*

Gli articoli qui raccolti hanno l'obiettivo di fornire i più recenti aggiornamenti, iniziando dai **determinanti strutturali e funzionali della formazione della amiloide.** *Instabilità termodinamica, ruolo di precursori amiloidogenici, destabilizzazione post-mutazionale, unfolding proteico, ruolo delle proteasi sono adesso tappe ben conosciute della cascata amiloidogenica.*

Spesso la malattia amiloidosica esordisce con sintomi e segni polimorfi, neurologici, cardiologici oppure dovuti alla compromissione di altri sistemi od organi. Per questo motivo spesso il paziente affronta una odissea diagnostica che lo porta a passare da uno specialista all'altro senza ricevere la risposta corretta. Il **ritardo diagnostico**, *che nella hATTR arriva in media a 4 anni, è un grosso problema, anche perché non esistono biomarcatori univoci. Le* **misdiagnosi** *sono una costante e la causa principale è che non viene data la giusta attenzione ai campanelli d'allarme. La recente creazione di un* **Registro Italiano della hATTR** *a cui partecipa un network finora di 23 centri distribuiti su tutto il territorio nazionale ha contribuito ad aumentare la sensibilizzazione e la consapevolezza verso questa malattia.*

Negli ultimi 10 anni **l'armamentario terapeutico è aumentato sia per quanto riguarda l'amiloidosi AL che per la hATTR.** *Farmaci che agiscono stabilizzando la transtiretina o distruggendo il suo RNA messaggero attraverso oligonucleotide antisenso o sfruttando, per la prima volta in una malattia, la tecnologia dell'RNA interference, sono in grado di modificare l'andamento della malattia. Ciò è stato dimostrato in studi randomizzati e controllati con placebo ma studi di* Real World Evidence *si stanno accumulando. E la storia non finisce qua, perché nuovi farmaci sono allo studio in trial clinici di fase 3 e altri in studi pre-clinici o di fase 1.*

Prof. Giuseppe Vita
Università di Messina

IN BREVE

- Le amiloidosi sistemiche sono patologie causate dalla conversione di proteine circolanti solubili in aggregati fibrillari che si depositano a livello extracellulare causando il progressivo danno degli organi e dei tessuti.
- Oggi si conoscono 15 proteine, molto diverse tra loro per struttura e funzione biologica, che sono in grado di formare depositi sistemici di amiloide. Dal punto di vista patogenetico, un ruolo chiave è rivestito da alcune mutazioni che destabilizzano la struttura nativa del precursore amiloidogenico

GLI AUTORI

Gian Maria Fabrizi[1], Laura Obici[2], Davide Pareyson[3]

1. Dipartimento di Neuroscienze, Biomedicina e Movimento, Università di Verona, Verona.
2. Centro per lo Studio e la Cura delle Amiloidosi Sistemiche, IRCCS Fondazione Policlinico San Matteo, Pavia.
3. U.O.C. Malattie Neurodegenerative e Neurometaboliche Rare, Dipartimento di Neuroscienze Cliniche, Fondazione IRCCS Istituto Neurologico C. Besta, Milano

SYNOPSIS MALATTIE RARE - AMILOIDOSI

Aspetti patogenetici

⊙ Misfolding e fibrillogenesi

Le amiloidosi sistemiche sono malattie da misfolding causate dalla conversione di proteine circolanti solubili in aggregati fibrillari estremamente ordinati che si depositano a livello extracellulare e determinano il progressivo danno di organi e tessuti. All'osservazione in microscopia elettronica le fibrille di amiloide hanno diametro di 7-10 nm e aspetto non ramificato. Alla diffrazione ai raggi X le catene polipeptidiche hanno conformazione a foglietto beta ripiegato e disposizione antiparallela perpendicolare all'asse della fibra (1). A oggi sono note 15 proteine, tra loro molto diverse per struttura nativa e funzione biologica, in grado di formare depositi sistemici di amiloide (2). Le forme più rilevanti dal punto di vista clinico sono l'amiloidosi AL, in cui il precursore amiloidogenico è costituito da una catena leggera immunoglobulinica monoclonale prodotta da un piccolo clone plasmacellulare midollare e l'amiloidosi da transtiretina, ereditaria o wild-type, dovuta al misfolding e all'aggregazione della proteina plasmatica transtiretina.

Quali fattori determinano la conversione di queste proteine globulari dalla forma nativa solubile a quella fibrillare amiloide?

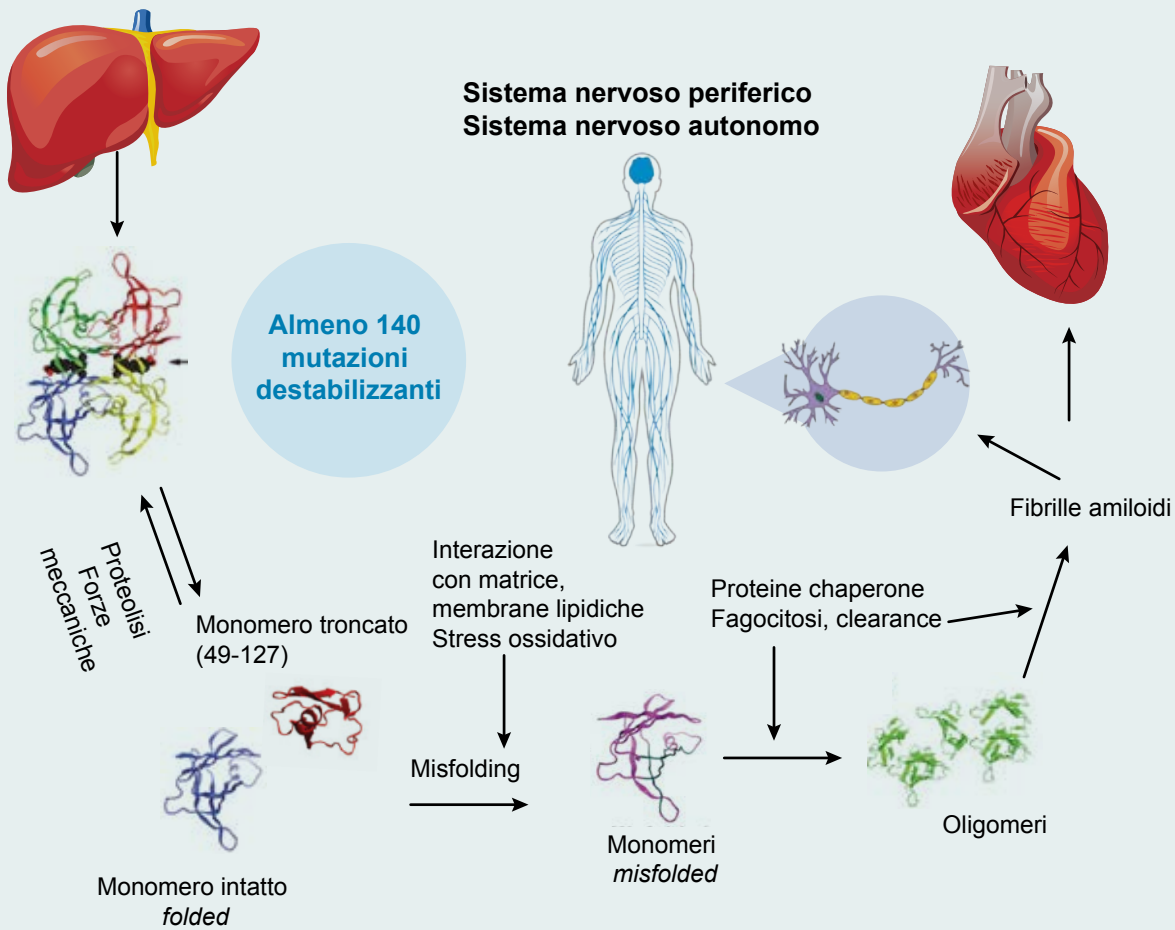
Diversi eventi possono iniziare questa transizione conformazionale, favorendo modificazioni della struttura nativa del precursore e la genesi di intermedi parzialmente unfolded, caratterizzati da maggiore instabilità termodinamica ed elevata propensione ad aggregare (1).

Un ruolo chiave è svolto da mutazioni che destabilizzano la struttura nativa del precursore e lo rendono suscettibile di rimodellamento proteolitico, come avviene per la transtiretina, la gelsolina e le catene leggere delle immunoglobuline (1, 3-4). Nell'amiloidosi AL, numerosi studi hanno contribuito a chiarire il ruolo patogenetico di alcune mutazioni somatiche nei geni che codificano per la regione variabile delle immunoglobuline. Queste varianti riducono la stabilità della proteina nativa e ne aumentano la flessibilità conformazionale rispetto alle catene leggere non amiloidogeniche, favorendo l'intervento di modificazioni post-traduzionali come il rimodellamento proteolitico che genera frammenti capaci di aggregare in forma fibrillare. Le mutazioni amiloidogeniche di transtiretina destabilizzano la struttura quaternaria della proteina e favoriscono la dissociazione del tetramero in monomeri. Studi recenti di fibrillogenesi in vitro in condizioni fisiologiche mostrano come la maggiore instabilità dovuta alla presenza di una mutazione aumenti la suscettibilità della proteina al taglio proteolitico da parte di una proteasi serinica (3). Il taglio proteolitico in corrispondenza dei residui 48-49 genera frammenti C-terminali e monomeri interi parzialmente unfolded, che hanno tendenza ad aggregare **(FIGURA 1)**.

In altre forme sistemiche di amiloidosi il processo di fibrillogenesi è innescato da concentrazioni eccezionalmente elevate del precursore, come si verifica per la β2-microglobulina nell'amiloidosi associata alla dialisi o per la siero amiloide A nella amiloidosi AA, secondaria a processi infiammatori cronici (1). Infine, alcune proteine hanno una propensione intrinseca ad aggregare che tende a manifestarsi con l'invecchiamento, verosimilmente

quando i meccanismi di proteostasi, che fisiologicamente preservano dall'accumulo intracellulare ed extracellulare di proteine misfolded, divengono meno efficienti.
Affinché il processo di fibrillogenesi abbia luogo è infatti necessario che si raggiunga una concentrazione critica di conformazioni non-native, parzialmente unfolded, del precursore proteico (1). Dal punto di vista termodinamico, questo evento favorisce la genesi di aggregati più stabili da cui origina un primo nucleo di fibre di amiloide. Quando questo iniziale deposito si è formato, l'ulteriore aggregazione avviene più rapidamente e le fibre crescono secondo una cinetica esponenziale. Questa cinetica, definita nucleazione-dipendente, è riproducibile in vitro per la maggior parte delle proteine amiloidogeniche (5). In vivo, il processo di amiloidogenesi è certamente il risultato di interazioni dinamiche tra proteine parzialmente unfolded, endoproteasi, forze biomeccaniche presenti nell'interstizio e diversi costituenti della matrice extracellulare che possono favorire o ostacolare l'aggregazione e la deposizione (6). In particolare, sia i glicosaminoglicani, come l'eparansolfato, sia diverse proteine fibrose come elastina e collagene sono in grado di promuovere l'aggregazione e la fibrillogenesi (6). Inoltre, il serum amyloid P component (SAP) è una molecola presente in tutti i depositi di amiloide, indipendentemente dal tipo di precursore, che ha un chiaro ruolo di protezione delle fibre da processi di digestione e assorbimento (7).

FIGURA 1 Meccanismi molecolari dell'amiloidosi da transtiretina



La dissociazione del tetramero, favorita dalla presenza di mutazioni destabilizzanti e dal taglio proteolitico, genera strutture monomeriche intere e frammentate parzialmente unfolded, che innescano il processo di aggregazione e la deposizione di fibrille di amiloide a livello degli organi bersaglio. L'amiloidogenesi è inoltre modulata in vivo dall'interazione con elementi della matrice extracellulare e dall'intervento di meccanismi di proteostasi. La presenza di fibrille a livello interstiziale causa una profonda sovversione dell'architettura e della fisiologia dello spazio extracellulare; il danno d'organo potrebbe inoltre essere mediato anche da strutture oligomeriche prefibrillari.
Fonte: Lavatelli et al. Neurological Sciences 2021

Genetica

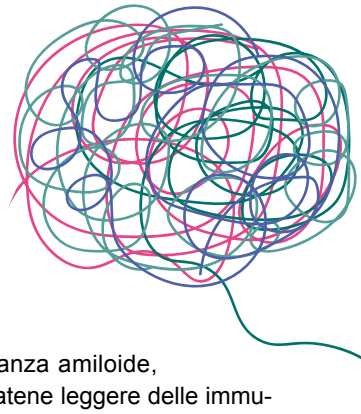
Il sistema nervoso periferico è coinvolto in modo più o meno selettivo e preponderante in alcune amiloidosi sistemiche geneticamente determinate, trasmesse con ereditarietà autosomica dominante. La forma più frequente è causata da mutazioni del gene *TTR*, codificante la transtiretina (ATTRv). La prevalenza della forma prevalentemente polineuropatica di ATTRv causata dalla variante p.Val50Met è di 1-10:104 individui nelle aree endemiche (alcune regioni del Portogallo, Svezia e Giappone e le isole di Cipro e Maiorca) e di 1:106 tra gli americani di origine nordeuropea. In Italia la prevalenza generale dell'ATTRv è stimata in 4,3:106 individui, con alcuni clusters maggiori nell'Italia meridionale e, in particolare, in Sicilia (8). Amiloidosi ereditarie più rare con coinvolgimento neurologico sono causate da mutazioni nei geni codificanti la gelsolina (AGel), la β2-microglobulina (Aβ2M), l'apolipoproteina A1 (AAPOA1) e la proteina prionica (PRNP) **(TABELLA 1)**.

L'ATTRv è caratterizzata da continuum fenotipico che comprende la polineuropatia amiloidotica familiare (FAP) e la cardiomiopatia amiloidotica familiare (FAC). A queste può accompagnarsi anche un possibile interessamento renale e oculare. Più raramente l'ATTRv si manifesta con il selettivo coinvolgimento del sistema nervoso centrale (amiloidosi oculo-lepto-meningeale). Il gene *TTR* (cromosoma 18q12.1) comprende quattro esoni e cinque introni; con l'eccezione dell'esone 1 tutti gli esoni hanno dimensioni contenute, inferiori alle 200 paia di basi. L'esone 1 codifica il peptide di segnale e i primi tre amminoacidi della proteina matura costituita in tutto da 127 amminoacidi. La TTR è sintetizzata dal fegato e, in quantità assai minore, dai plessi corioidei e dall'epitelio retinico pigmentato. Nella sua forma tetramerica nativa la TTR svolge nel plasma la funzione di trasporto sia della vitamina A, tramite il complesso con la retinol-binding protein (RBP) sia di una modesta percentuale (15%) di tiroxina.
La nomenclatura delle mutazioni, storicamente riferita alla proteina matura, è oggi correlata al cDNA (NM_000371.3) così che, per esempio, la mutazione c.148G>A, responsabile della ATTRv nelle aree endemiche, ma diffusa in tutto il mondo anche in aree non endemiche, è riportata come p.Val50Met e non più come p.Val30Met. Tutte le varianti di TTR (ne sono riportate più di 130) sono missenso con l'eccezione di una singola microdelezione in-frame. Tutte le varianti amiloidogeniche ricorrono negli esoni 2-4; tra le poche varianti non patogenetiche alcune si associano a ipertiroxinemia familiare eutiroidea, mentre la p.Thr139Met conferisce un effetto protettivo in pazienti con la mutazione p.Val50Met. La variante più studiata, p.Val50Met appunto, si manifesta come FAP a "esordio precoce" (<50 anni) con iniziale compromissione delle piccole fibre nervose nelle aree endemiche mentre, similmente alla maggior parte delle altre varianti, essa si presenta come FAP a esordio tardivo (≥50 anni) con iniziale interessamento delle grosse

TABELLA 1 Forme più comuni di amiloidosi sistemica con interessamento neurologico

TIPO	AL	ATTRv	AGel	AApoAI	APrP
PRECURSORE PROTEICO	Catena leggera di una immunoglobulina	Transtiretina mutata	Gelsolina mutata	Apolipoproteina A-I mutata	Proteina prionica
FORMA ACQUISITA O EREDITARIA	Acquisita	Ereditaria	Ereditaria	Ereditaria	Ereditaria
MECCANISMO SOTTOSTANTE	Discrasia plasmacellulare	Mutazioni del gene *TTR*	Mutazioni del gene *GSN*	Mutazioni del gene *APOA1*	Mutazioni troncanti del gene *PRNP*
INTERESSAMENTO D'ORGANO	Cuore, rene, fegato, SNP, SNA, apparato gastrointestinale, milza, tessuti molli	SNP, SNA, cuore, rene, corpo vitreo, SNC (meningovascolare)	Cute, cornea, nervi cranici, sistema nervoso periferico	Rene, fegato, testicolo, cuore, cute, laringe, SNP	SNP, SNA, SNC
MANIFESTAZIONI NEUROLOGICHE	Sindrome del tunnel carpale, polineuropatia sensitivo-motoria lunghezza dipendente, neuropatia delle piccole fibre, disautonomia. Presentazioni atipiche possono comprendere una multineuropatia asimmetrica o una mononeuropatia	Sindrome del tunnel carpale, polineuropatia sensitivo-motoria lunghezza- dipendente, disautonomia, polineuropatia con insorgenza agli arti superiori, emorragie cerebrali con episodi neurologici focali	Paralisi del nervo faciale, polineuropatia sensitiva	Neuropatia lunghezza-dipendente e/o disautonomia	Neuropatia sensitiva assonale lunghezza-dipendente e/o disautonomia, demenza

Note: SNP, sistema nervoso periferico; SNA, sistema nervoso autonomo; SNC, sistema nervoso centrale



fibre nelle aree non endemiche. La mutazione p.Val142Ile, associata a cardiomiopatia amiloidotica a esordio tardivo, è forse la variante più frequente in assoluto ricorrendo in circa il 3-3,9%, negli Afroamericani. Le due mutazioni più frequenti, pVal50Met e p.Val142Ile sono riportate anche in omozigosi in rari casi che manifestano un fenotipo più aggressivo rispetto ai familiari eterozigoti.

La penetranza dell'ATTRv varia in funzione della specifica mutazione, del fenotipo, dell'area geografica e anche del background etnico. Se, nelle aree endemiche, la penetranza della p.Val50Met è del 100%, nelle aree non endemiche essa è incompleta ed età-dipendente, approssimandosi al 100% solo nella nona decade di vita. I fattori che influenzano la penetranza, l'età di esordio e la variabilità fenotipica rimangono in gran parte elusivi benché varie ipotesi siano state contemplate, oltre al contributo del potenziale amiloidogenico delle singole varianti (9). L'identificazione dei modulatori genetici rimane un capitolo aperto, ancor più rilevante nella prospettiva dei potenziali predittori di risposta alle nuove terapie genetiche e farmacologiche. I modulatori genetici, indagati per lo più per la variante portoghese p.Val50Met, comprendono: l'aplotipo del DNA mitocondriale quale possibile determinante della penetranza più alta osservata nel caso di trasmissione materna (10); i microRNAs come possibili regolatori dell'espressione dell'allele TTR mutato (11); la trascrizione differenziale età-correlata dell'allele mutato e wild-type (12); gli aplotipi e le varianti nel promotore e nel 3'UTR di TTR (13). La diagnosi definitiva di ATTRv si basa sull'identificazione di una variante di chiaro significato patologico. Gli approcci molecolari alla diagnosi includono il sequenziamento diretto del gene TTR secondo Sanger e il next-generation sequencing (NGS) applicato a pannelli genici o all'analisi dell'intero esoma (WES). Il sequenziamento secondo Sanger è capace di rivelare varianti missenso, nonsenso, varianti ai siti di splicing e piccole delezioni/inserzioni del gene TTR. Per la sua sensibilità e rapidità la sequenza diretta rappresenta il gold standard e può essere eseguita in pochi giorni su DNA estratto da sangue, saliva o da tampone buccale. L'analisi NGS con pannelli multigenici che indagano simultaneamente decine di geni responsabili di neuropatie o cardiomiopatie ereditarie può trovare applicazione nell'ambito di una diagnostica differenziale ad ampio raggio, laddove i dati clinici e/o strumentali non indirizzino in prima istanza l'ipotesi diagnostica verso la ATTRv. L'interpretazione del ruolo delle varianti identificate si basa sull'interrogazione dei database specifici per la malattia (per esempio http://amyloidosismutations.com/main_menu.html) e, eventualmente, sull'analisi bioinformatica secondo i criteri correnti dell'American College of Medical Genetics (14).

> **"La base fisiopatologica principale delle manifestazioni cliniche è l'accumulo tessutale di sostanza amiloide"**

⊙ Fisiopatologia

L'accumulo tessutale di sostanza amiloide, costituita principalmente da catene leggere delle immunoglobuline per l'amiloidosi AL e da frammenti C-terminali e/o monomeri interi di TTR per l'amiloidosi TTR-correlata, è la base fisiopatologica principale delle manifestazioni cliniche che caratterizzano queste patologie.

In entrambe le forme le fibrille si aggregano a partire da un nucleo iniziale (5) nella matrice extracellulare degli organi coinvolti in posizione perivasale, per poi crescere ed estendersi a costituire depositi di dimensioni progressivamente maggiori, provocando il danno tessutale. Questo sembra essere mediato da vari meccanismi, solo parzialmente compresi: compressione e distorsione meccanica, alterazione della struttura della matrice extracellulare, interruzione della integrità della membrana basale, reazioni infiammatorie, danno microangiopatico e ipossico (15-17). Vi sono poi consistenti dati a supporto di una tossicità diretta degli oligomeri circolanti almeno per quanto riguarda l'amiloidosi AL (16).

Nell'ATTRv la sostanza amiloide si deposita prevalentemente nei nervi periferici, nelle radici e gangli spinali, nei gangli autonomici, nel cuore, nel rene e nell'apparato gastrointestinale (15,17-18). Polineuropatia sensitivo-motoria, in genere con distribuzione lunghezza dipendente, disautonomia e cardiopatia sono le manifestazioni cliniche principali della ATTRv, con prevalenza dell'uno o dell'altro aspetto a seconda della mutazione (15,17,19). Nefropatia e sintomi gastrointestinali (legati questi a infiltrazione diretta della parete di stomaco e intestino, oltre che alla disautonomia) sono meno frequenti. La piccola quota di TTR prodotta dall'epitelio pigmentato retinico e dai plessi corioidei rende ragione del coinvolgimento oculare (20) e di quello leptomeningeo che può diventare sintomatico specialmente nei pazienti con lunga durata di malattia (21).

Nel nervo periferico le fibrille amiloidi si ritrovano principalmente a livello perivasale in sede endo- peri ed epineurale, ove provocano una neuropatia assonale, ma anche alterazioni a carico delle cellule di Schwann con fenomeni di demielinizzazione (22-23). Le piccole fibre mieliniche e quelle amieliniche sono in genere le prime a essere colpite e questo rende ragione della sintomatologia sensitiva con ipoestesia prevalentemente algo-termica, dolore neuropatico e fenomeni parestesici, e della disautonomia (24-25). La disfunzione del sistema nervoso autonomo

ha gravità variabile e si può manifestare con disfunzione erettile precoce nei maschi, ipotensione ortostatica, alterazioni dei riflessi cardiovascolari e del ritmo cardiaco, secchezza oculare e xerostomia, disturbi gastrici, stipsi e/o diarrea, disturbi sfinterici (26). Le fibre di maggior calibro, sensitive e motorie, sono colpite in un secondo tempo nella forma classica portoghese (Val50Met a esordio precoce) comportando ipoestesia tattile, riduzione delle sensibilità profonde sino alla atassia sensitiva, e ipostenia e atrofia muscolare, a partenza dai segmenti distali degli arti, prima inferiori e poi superiori, e successiva estensione prossimale (27-28).

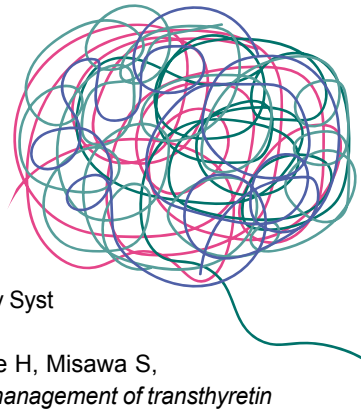
Nella variante Val50Met a esordio tardivo, più frequente nei paesi dove la malattia non è endemica, inclusa l'Italia, tutte le fibre sono coinvolte in modo significativo sin dall'inizio, e una neuropatia sensitivo-motoria con scarsa disautonomia è la presentazione clinica più frequente (15, 17, 27, 28). Numerose altre mutazioni identificate in Italia possono avere presentazione simile alla Val50Met a esordio tardivo. La differenza tra le due forme sembra correlare con la composizione delle fibrille di amiloide. Si distinguono, infatti, fibrille di tipo B, presenti nei pazienti con fenotipo early-onset e costituite da monomeri interi di TTR, e fibrille di tipo A, in cui sono presenti abbondanti forme troncate di TTR. Le fibrille di tipo B hanno disposizione ordinata e regolare e formano depositi di maggiori dimensioni, con elevata affinità per il Rosso Congo. Le fibrille di tipo A si osservano tipicamente nel fenotipo a esordio tardivo, formano depositi più piccoli con disposizione più irregolare e hanno minore affinità per il Rosso Congo (29).

Nell'amiloidosi da transtiretina wild-type (ATTRwt), la sequenza di TTR è normale. In questa forma l'organo principalmente colpito è il cuore, con una cardiomiopatia ipertrofica infiltrativa indistinguibile da quella della ATTRv (15, 17). Anche in questo caso altri tessuti possono essere coinvolti dalla deposizione patologica; sono particolarmente frequenti la sindrome del tunnel carpale bilaterale (così come per la ATTRv), con ispessimento del legamento carpale e compressione del nervo mediano, e la stenosi del canale lombare, da infiltrazione amiloide del legamento giallo. Entrambe le manifestazioni possono precedere di anni la comparsa della cardiomiopatia (15, 17).

Nella amiloidosi AL i depositi interessano principalmente il cuore e i reni (16). Altri organi coinvolti sono fegato e apparato gastrointestinale, cute e tessuti molli, nervi periferici e sistema nervoso autonomo, muscolo-scheletrico. La neuropatia è presente in circa un terzo dei casi e ha caratteristiche simili alla neuropatia in corso di ATTRv a esordio precoce, con interessamento delle piccole fibre prevalentemente sensitive e autonomiche almeno inizialmente. In altri casi prevalgono una presentazione polineuropatica distale e simmetrica o una forma multineuropatica asimmetrica (30).

Bibliografia

1. Merlini G, Bellotti V. *Molecular mechanisms of amyloidosis*. N Engl J Med 2003; 349: 583-596.
2. Benson MD, Buxbaum JN, Eisenberg DS. *Amyloid nomenclature 2020: update and recommendations from the International Society of Amyloidosis (ISA) nomenclature committee*. Amyloid 2020; 27: 217-222.
3. Marcoux J, Mangione PP, Porcari R et al. *A novel mechano-enzymatic cleavage mechanism underlies transthyretin amyloidogenesis*. EMBO Mol Med 2015; 7: 1337-1349.
4. Morgan, Kelly J. *The kinetic stability of a full-length antibody light chain dimer determines whether endoproteolysis can release amyloidogenic variable domains*. J Mol Biol 2016; 428: 4280-4297.
5. Saelices L, Chung K, Lee JH et al. *Amyloid seeding of transthyretin by ex vivo cardiac fibrils and its inhibition*. Proc Natl Acad Sci U S A 2018; 115: E6741–E6750.
6. Kisilevsky R, Raimondi S, Bellotti V. *Historical and current concepts of fibrillogenesis and in vivo amyloidogenesis: implications of amyloid tissue targeting*. Front Mol Biosci 2016; 3: 17.
7. Pepys M, Herbert J, Hutchinson W et al. *Targeted pharmacological depletion of serum amyloid P component for treatment of human amyloidosis*. Nature 2002; 417: 254-259.
8. Russo M, Obici L, Bartolomei I et al. *ATTRv amyloidosis Italian Registry: clinical and epidemiological data*. Amyloid 2020; 27: 259-265.
9. Srinivasan E, Natarajan N, Rajasekaran R. *TTRMDB: a database for structural and functional analysis on the impact of SNPs over transthyretin (TTR) using bioninformatics tools Comput Biol Chem 2020; 87: 107290*.
10. Bonaiti B, Olsson M, Hellman U et al. *TTR familial amyloid polyneuropathy: does a mitochondrial polymorphism entirely explain the parent-of-origin difference in penetrance? Eur J Hum Genet 2010; 18: 948-52*.
11. Olsson M, Norgren N, Obayashi K et al. *A possible role for miRNA silencing in disease phenotype variation in Swedish transthyretin V30M carriers*. BMC Med Genet 2010; 11:130.
12. Yordanova I, Pavlova Z, Kirov A et al. *Monoallelic expression of the TTR gene as a contributor to the age at onset and penetrance of TTR-related amyloidosis*. Gene 2019; 705: 16-21.
13. Alves-Ferreira M, Azevedo A, Coelho T, et al. *Beyond Val30Met transthyretin (TTR): variants associated with age-at-onset in hereditary ATTRv amyloidosis*. Amyloid 2021; 28: 100-106.
14. Richard S, Aziz N, Bale S, et al., *Standards and Guidelines for the Interpretation of Sequence Variants: A Joint Consensus Recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology*. Genet Med 2015;



17: 405-24.
15. Adams D, Koike H, Slama M, Coelho T. *Hereditary transthyretin amyloidosis: a model of medical progress for a fatal disease*. Nat Rev Neurol 2019; 15: 387-404.
16. Merlini G, Dispenzieri A, Sanchorawala V et al. *Systemic immunoglobulin light chain amyloidosis*. Nat Rev Dis Primers 2018; 4: 38.
17. Obici L, Adams D. *Acquired and inherited amyloidosis: Knowledge driving patients' care*. J Peripher Nerv Syst 2020; 25: 85-101.
18. Takahashi K, Yi S, Kimura Y, Araki S. *Familial amyloidotic polyneuropathy type 1 in Kumamoto, Japan: a clinicopathologic, histochemical, immunohistochemical, and ultrastructural study*. Hum Pathol 1991; 22: 519–527.
19. Rapezzi C, Quarta CC, Obici L et al. *Disease profile and differential diagnosis of hereditary transthyretin-related amyloidosis with exclusively cardiac phenotype: an Italian perspective*. Eur Heart J 2013; 34: 520-8.
20. Minnella AM, Rissotto R, Antoniazzi E et al. *Ocular Involvement in Hereditary Amyloidosis*. Genes (Basel) 2021; 12: 955.
21. Sekijima Y, Yazaki M, Oguchi K et al. *Cerebral amyloid angiopathy in posttransplant patients with hereditary ATTR amyloidosis*. Neurology 2016; 87: 773-81.
22. Koike H et al. *Pathology of early- versus late- onset TTR Met30 familial amyloid polyneuropathy*. Neurology 2004; 63: 129–38.
23. Koike H et al. *Schwann cell and endothelial cell damage in transthyretin familial amyloid polyneuropathy*. Neurology 2016; 87: 2220–29.
24. Conceição I, González-Duarte A, Obici L, et al. *"Red-flag" symptom clusters in transthyretin familial amyloid polyneuropathy*. J Peripher Nerv Syst 2016; 21: 5-9.
25. Sekijima Y, Ueda M, Koike H, Misawa S, Ishii T, Ando Y. *Diagnosis and management of transthyretin familial amyloid polyneuropathy in Japan: red-flag symptom clusters and treatment algorithm*. Orphanet J Rare Dis 2018; 13: 6-23.
26. Gonzalez-Duarte A. *Autonomic involvement in hereditary transthyretin amyloidosis (hATTR amyloidosis)*. Clin Auton Res 2019; 29: 245-51.
27. Conceição I, De Carvalho M. *Clinical variability in type I familial amyloid polyneuropathy (Val30Met): comparison between late- and early-onset cases in Portugal*. Muscle Nerve 2007; 35: 116-8.
28. Koike H, Misu K, Ikeda S et al. *Type I (transthyretin Met30) familial amyloid polyneuropathy in Japan: early- vs late-onset form*. Arch Neurol 2002; 59: 1771-76.
29. Suhr OB, Lundgren E, Westermark P. *One mutation, two distinct disease variants: unravelling the impact of transthyretin amyloid fibril composition*. J Intern Med 2017; 281: 337-47.
30. Matsuda M, Gono T, Morita H, Katoh N, Kodaira M, Ikeda S. *Peripheral nerve involvement in primary systemic AL amyloidosis: a clinical and electrophysiological study*. Eur J Neurol 2011; 18: 604–610.

IN BREVE

- L'amiloidosi ereditaria da transtiretina è una patologia estremamente eterogenea sia dal punto di vista clinico che genetico, con manifestazioni neurologiche ed extra-neurologiche. Sono state accertate alcune correlazioni tra genotipo e fenotipo, e alcune mutazioni per esempio, si associano a un coinvolgimento cardiaco. La corretta diagnosi rappresenta pertanto una sfida per il Neurologo.
- Recentemente sono state redatte delle linee guida al fine di individuare precocemente gli elementi suggestivi di malattia e agevolare il percorso diagnostico.

GLI AUTORI

Anna Mazzeo[1], Fiore Manganelli[2], Gianluca Di Bella[3], Roberto Licordari[3]

1. *U.O.C. Neurologia e Malattie Neuromuscolari, AOU Policlinico "G. Martino" di Messina; Università degli Studi di Messina, Messina;*
2. *Dipartimento di Neuroscienze, Scienze della Riproduzione ed Odontostomatologiche, Università degli Studi di Napoli Federico II, Napoli;*
3. *Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Policlinico "G. Martino", Università degli Studi di Messina, Messina*

SYNOPSIS MALATTIE RARE - AMILOIDOSI

La diagnosi

INTRODUZIONE

A cura di Anna Mazzeo

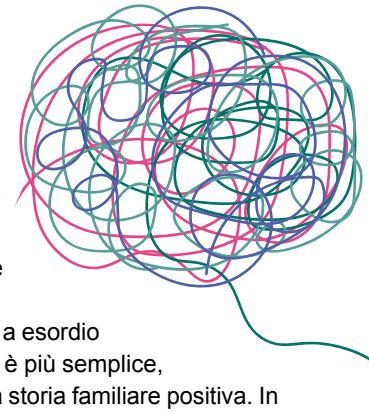
La amiloidosi ereditaria da transtiretina (ATTRv) è una malattia multisistemica ad andamento progressivo che coinvolge il sistema nervoso periferico inclusi i gangli nervosi, determinando una polineuropatia assonale sensitivo-motoria spesso associata a disturbi autonomici. Sono frequenti le manifestazioni extraneurologiche quali cardiopatia, nefropatia, coinvolgimento oculare e dell'apparato gastrointestinale.

La ATTRv è una malattia molto eterogenea sia dal punto di vista clinico (tipo di organi e apparati coinvolti) che genetico, cosi come variabile è l'età di esordio (10-80 anni); ha una prognosi infausta se non trattata precocemente, con una sopravvivenza media di 10 anni dopo la diagnosi. Nella ATTRv svariati tessuti possono essere sede di accumuli di amiloide; il coinvolgimento multiorgano può comportare difficoltà diagnostiche con conseguente ritardo nella diagnosi. Poiché la malattia è progressiva, un ritardo nella diagnosi avrà un forte impatto sulla qualità di vita dei pazienti poiché il carico della malattia e la disabilità aumentano negli anni sino al decesso (1).

La diagnosi di ATTRv rappresenta quindi una sfida importante per il neurologo in particolare nelle regioni non endemiche (forme a esordio tardivo) dove il ritardo diagnostico è mediamente di 3-4 anni. Sono state recentemente elaborate delle linee guida da parte di esperti al fine di individuare precocemente elementi suggestivi di malattia (2-4).

Bisogna tenere presente che la ATTRv è presente in varie parti del mondo con incidenza variabile. È considerata endemica in Portogallo e in Svezia. Foci endemici sono presenti in Giappone, in Brasile, nell'isola di Maiorca e a Cipro. Negli ultimi anni un numero crescente di casi è stato riportato in altri paesi quali la Germania, la Bulgaria, la Turchia e anche l'Italia. Sono state documentate oltre 130 mutazioni nel gene transtiretina (TTR). Nelle zone endemiche oltre il 50% dei soggetti è portatore della mutazione Val30Met che determina un fenotipo con esordio precoce (early onset <50 anni). La stessa mutazione è associata a un fenotipo con esordio tardivo (late onset >50 anni) nei paesi non endemici. Anche per altre mutazioni il fenotipo è spesso influenzato dalla provenienza geografica del soggetto.

Esistono delle correlazioni ormai note tra genotipo e fenotipo: alcune mutazioni si associano prevalentemente a coinvolgimento del cuore (fenotipo cardiaco), mentre altre coinvolgono prevalentemente il sistema nervoso periferico (fenotipo neurologico); altre infine sono associate a fenotipi misti; anche in Italia vi è una peculiare distribuzione geografica delle mutazioni *TTR*. Uno studio multicentrico riflette le caratteristiche della popolazione italiana. In esso è descritta una coorte di 186 pazienti con hATTR provenienti da tutto il territorio nazionale. Oltre alla mutazione Val30Met, che in questa coorte di pazienti si presenta con una prevalenza piuttosto bassa, sono



state descritte 25 differenti mutazioni. La popolazione esaminata, a differenza del fenotipo portoghese delle zone endemiche (prevalentemente neuropatico, lieve coinvolgimento cardiaco ed esordio nel terzo-quarto decennio) era rappresentata da individui di sesso maschile spesso con marcato coinvolgimento cardiaco ed esordio più tardivo (quinto decennio di vita). È stato riportato un ampio spettro di correlazioni genotipo-fenotipo. Si è visto infatti che alcune mutazioni sono associate a un fenotipo prevalentemente "neuropatico" (es. Val30Met) altre a un fenotipo puramente "cardiaco" (es. Ile68Leu e Val122Ile), la maggior parte a un fenotipo misto (5).

Nel Sud Italia esistono focolai endemici per alcune mutazioni. Uno studio epidemiologico è stato condotto in Sicilia. In tale studio è stata riportata un'analisi dettagliata di un gruppo di pazienti con hATTR afferiti, in un periodo di 20 anni, presso un centro terziario per le malattie neuromuscolari. L'analisi ha coinvolto 76 individui portatori di una mutazione *TTR*. Sono stati identificati 3 fenotipi differenti in 3 diverse aree della Sicilia, ciascuno associato a una differente mutazione, quali: Glu89Gln (caratterizzata da esordio nel quinto-sesto decennio di vita, con manifestazioni di tipo neuropatico sin dall'esordio, disfunzione cardiaca precoce e cardiomiopatia come cause principali di morte, seguite da disautonomia e cachessia), Phe64Leu (caratterizzata da storia familiare positiva solo nella metà dei casi, late onset, grave neuropatia, lieve disautonomia e cardiomiopatia) e Thr49Ala (caratterizzata da esordio intorno al quinto decennio di vita, grave disfunzione autonomica sin dall'esordio, moderata neuropatia e cachessia o cardiomiopatia come principali cause di morte). La prevalenza di malattia è stata calcolata pari a 8,8 casi per milione di abitanti (6). Recentemente sono stati pubblicati i dati di un Registro Nazionale per la hATTR, gestito da una rete collaborativa multicentrica, che ha incluso 457 soggetti di cui 187 carrier asintomatici e 260 affetti. In particolare le 7 mutazioni più frequenti (Val30Met, Ile68Leu, Glu89Gln, Phe64Leu, Val122Ile, Tyr78Phe, Thr49Ala) sono risultate differenti per età di esordio, fenotipo di malattia e provenienza geografica. I sintomi più frequenti, all'esordio, sono stati quelli neuropatici in almeno la metà dei casi, mentre quelli cardiaci erano presenti in un quarto dei soggetti. Altre manifestazioni frequenti all'esordio sono risultate la sindrome del tunnel carpale, i disturbi autonomici e la stenosi del canale spinale (7).

⊙ MANIFESTAZIONI CLINICHE E DIAGNOSI DIFFERENZIALE

La presentazione più frequente della ATTRv è una neuropatia sensitivo-motoria lunghezza-dipendente con decorso progressivo, in genere di tipo assonale. Dopo alcuni anni dall'esordio, compaiono le manifestazioni disautonomiche (ipotensione ortostatica, disfunzioni sessuali, alvo alterno, alterazioni della sudorazione) e quelle extra-neurologiche (cardiomiopatia, alterazioni oculari e renali). L'approccio multidisciplinare è pertanto indispensabile nella gestione di questi pazienti (8).

Nelle zone endemiche (forme a esordio precoce) il sospetto di ATTRv è più semplice, perché spesso è presente una storia familiare positiva. In tali casi l'esame genetico è la prima indagine da eseguire. Nelle zone non endemiche (forme a esordio tardivo) il paziente presenta per lo più una neuropatia, spesso come caso sporadico, che è più difficile da inquadrare da un punto di vista eziologico.

La ATTRv deve essere differenziata dalle neuropatie acquisite dell'età adulta. Alcuni degli errori diagnostici più frequenti comprendono la polineuropatia infiammatoria demielinizzante cronica (CIDP), la radicolopatia lombosacrale, la stenosi del canale spinale, la neuropatia periferica da amiloidosi AL. È importante però porre il sospetto nei casi di neuropatia periferica a decorso progressivo che non rispondono alle terapie convenzionali (steroidi, immunoglobuline). Bisogna tenere anche presente che in alcuni casi le amiloidosi AL e il diabete possono coesistere con una ATTRv.

L'iter diagnostico deve includere una accurata valutazione anamnestica (familiarità, sintomi multisistemici) unitamente a una serie di indagini di laboratorio e/o strumentali volte a escludere altre cause di polineuropatia periferica, quali cause dismetaboliche (diabete mellito, insufficienza renale cronica, ipotiroidismo), tossico-carenziali (farmaci, alcol, deficit di vitamina B12 e folati), infiammatorie-disimmuni (CIDP), paraproteinemiche (amiloidosi a catene leggere-AL; sindrome POEMS-polineuropatia, organomegalia, endocrinopatia, alterazioni cutanee e componente monoclonale), paraneoplastiche, infettive (es. HCV, HIV) o genetiche (es. CMT, HSAN) (2, 9).

La riduzione delle velocità di conduzione all'elettroneuromiografia, la possibile presenza di incremento delle proteine liquorali sono ad esempio tra le cause che possono indurre alla errata diagnosi di CIDP. Bisogna anche tenere presente che nella ATTRv sono state descritte forme motorie pure all'esordio con prevalente coinvolgimento agli arti superiori che possono mimare una malattia del motoneurone. In questi casi l'anamnesi personale e familiare dettagliata, anche quando la presentazione è apparentemente sporadica, unitamente alla ricerca di sintomi extra-neurologici sono gli elementi fondamentali per una corretta diagnosi.

Un'altra misdiagnosi è rappresentata dalla stenosi del canale lombare. La stenosi del canale può far parte della ATTRv poiché l'amiloide tende ad accumularsi anche nel legamento giallo determinando pertanto un restringimento del canale spinale (10). I pazienti con concomitante stenosi del canale possono riferire un miglioramento clinico dopo l'intervento chirurgico, ma questo è transitorio. Pertanto,

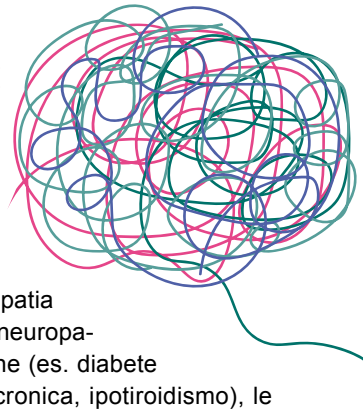
un paziente con stenosi del canale che mostra un peggioramento dovrebbe essere riconsiderato per l'ipotesi di una neuropatia amiloidosica, specie se lo studio elettrofisiologico dimostra una neuropatia.
In presenza di una neuropatia a decorso progressivo, dopo avere escluso le possibili altre cause, l'analisi genetica e, in taluni casi la conferma bioptica di amiloide e la sua tipizzazione (con spettrometria di massa), sono fondamentali per confermare la mutazione sul gene TTR e quindi la diagnosi di ATTRv.
La scarsa attenzione alla presenza di disturbi autonomici, la contemporanea presenza di diabete mellito o di una gammopatia monoclonale (che spesso possono coesistere in questi pazienti, data l'età avanzata), l'assenza di amiloide alla biopsia (grasso ombelicale, mucosa rettale, ghiandole salivari, nervo periferico) possono indurre in errore, con conseguente ritardo nella diagnosi.

LE RED FLAGS

La presenza di una neuropatia sensitivo-motoria assonale lunghezza dipendente, associata a uno o più manifestazioni quali disfunzione autonomica, disturbi gastrointestinali, sindrome del tunnel carpale bilaterale, manifestazioni cardiovascolari (blocco della conduzione, aritmie, cardiomiopatia), opacità vitreali, coinvolgimento renale e calo ponderale non giustificato rappresenta l'elemento più suggestivo per ipotizzare una ATTRv. La rapida progressione della neuropatia o la mancata risposta al trattamento immunomodulante sono altri elementi importanti che se presenti devono ulteriormente suggerire la possibile diagnosi di ATTRv (11).

Bibliografia

1. Manganelli F, Fabrizi GM, Luigetti M, Mandich P, Mazzeo A, Pareyson D. *Hereditary transthyretin amyloidosis overview* Neurol Sci. 2020 Nov 14. doi: 10.1007/s10072-020-04889-2.
2. Adams D, Ando Y, Beirão JM, et al. *Expert consensus recommendations to improve diagnosis of ATTR amyloidosis with polyneuropathy*. J Neurol 2020 [Online ahead of print].
3. Ando Y, Coelho T, Berk JL et al. *Guideline of transthyretinrelated hereditary amyloidosis for clinicians*. Orphanet J Rare Dis 2013;8:31-49.
4. Sekijima Y, Ueda M, Koike H et al. *Diagnosis and management of transthyretin familial amyloid polyneuropathy in Japan: redflag symptom clusters and treatment algorithm*. Orphanet J Rare Dis 2018;13:6-23.
5. Rapezzi C, Quarta CC, Obici L, Perfetto F, Longhi S, Salvi F, Biagini E, Lorenzini M, Grigioni F, Leone O, Cappelli F, Palladini G, Rimessi P, Ferlini A, Arpesella G, Pinna AD, Merlini G, Perlini S. *Disease profile and differential diagnosis of hereditary transthyretin-related amyloidosis with exclusively cardiac phenotype: an Italian perspective*. Eur Heart J 2013;34:520-528.
6. Mazzeo A, Russo M, Di Bella G et al. *Transthyretin-related familial amyloid polyneuropathy (TTR-FAP): a single-center experience in Sicily, an italian endemic area*. J Neuromuscul Dis 2015;2(s2):S39-S48.
7. Russo M, Obici L, Bartolomei I et al. *ATTRv amyloidosis Italian Registry: clinical and epidemiological data*. Amyloid 2020;22:1-7
8. Koike H, Okumura T, Murohara T, Katsuno M. *Multidisciplinary Approaches for Transthyretin Amyloidosis.* Cardiol Ther. 2021 Jun 4:1-23. doi: 10.1007/s40119-021-00222-w.
9. Nativi-Nicolau JN, Karam C, Khella S, Maurer MS. *Screening for ATTR amyloidosis in the clinic: overlapping disorders, misdiagnosis, and multiorgan awareness.* Heart Fail Rev. 2021 Feb 20
10. Carr AS, Shah S, Choi D, Blake J, Phadke R, Gilbertson J, Whelan CJ, Wechalekar AD, Gillmore JD, Hawkins PN, Reilly MM. *Spinal Stenosis in Familial Transthyretin Amyloidosis*. J Neuromuscul Dis. 2019;6(2):267-270.
11.Conceição I, Gonzalez-Duarte A, Obici L et al. *"Red-flag" symptom clusters in transthyretin familial amyloid polyneuropathy.* J Peripher Nerv Syst 2016;21:5-9.



LA DIAGNOSI ELETTROFISIOLOGICA

A cura di Fiore Manganelli

Il sistema nervoso periferico (SNP) è tipicamente coinvolto nei pazienti con amiloidosi ATTRv. Pertanto, la sfida principale per il neurologo nella valutazione di un paziente neuropatico è sospettare, quanto prima possibile, una neuropatia amiloidosica ATTRv. Infatti, è importante fare una diagnosi precoce di neuropatia amiloidosica ATTRv dal momento che sono disponibili diverse opzioni terapeutiche in grado di modificare la storia naturale di malattia soprattutto se il trattamento è iniziato precocemente (1). La definizione del tipo di neuropatia da un punto di vista clinico e strumentale è certamente un momento fondamentale nell'impostazione dell'iter diagnostico e per indirizzare un paziente all'indagine genetica per la ricerca di mutazioni nel gene della TTR. Nel complesso, la neuropatia amiloidosica ATTRv è una polineuropatia progressiva di tipo degenerativo-assonale, con distribuzione lunghezza-dipendente e che coinvolge le fibre nervose periferiche di piccolo calibro (sensitive e autonomiche) e quelle di grande calibro (sensitive e motorie) (1,2).

Un coinvolgimento preferenziale e precoce delle fibre di piccolo calibro è tipico del fenotipo ATTRv V30M a esordio precoce (<50 anni) (2). Quindi, lo scenario che può presentarsi al neurologo è quello di una neuropatia delle piccole fibre (3) nella quale lo studio elettrofisiologico convenzionale (studio della conduzione nervosa ed elettromiografia) è poco contributivo dal momento che studia le fibre di calibro maggiore. La neuropatia può essere comunque documentata attraverso l'uso di metodiche che valutano funzionalmente o morfologicamente le piccole fibre: i test di valutazione del sistema nervoso autonomico (riflessi cardiovascolari e i test della sudorazione), il test computerizzato delle soglie (QST) e la biopsia cutanea. La neuropatia amiloidosica è però una neuropatia per definizione progressiva e nel corso del tempo il coinvolgimento si estende anche alle fibre nervose di calibro maggiore (sensitive e motorie) portando a un accumulo di disabilità e infine alla morte (1). In una fase più avanzata di malattia lo studio neurofisiologico convenzionale diventa quindi informativo dimostrando il quadro di una polineuropatia sensitivo-motoria di tipo degenerativo-assonale e con una distribuzione di tipo lunghezza-dipendente.

Nel fenotipo ATTRv a esordio tardivo (V30M e la maggior parte dei non-V30M) è presente invece un coinvolgimento precoce di tutti i tipi di fibre nervose periferiche anche se la compromissione delle fibre di calibro maggiore di solito è predominante rispetto al coinvolgimento delle fibre più piccole (2,4). Il clinico si trova quindi a fronteggiare uno scenario, più comune nelle aree non endemiche, che include pazienti sporadici con una polineuropatia a esordio tardivo di tipo sensitivo o sensori-motorio, assonale e lunghezza-dipendente. In questo caso, le caratteristiche elettrofisiologiche della neuropatia sono simili a numerose altre neuropatie come quelle dismetaboliche (es. diabete mellito, insufficienza renale cronica, ipotiroidismo), le tossico-carenziali (es. farmaci, alcol, deficit di vitamina B12 e folati), le paraneoplastiche, le infettive (es. HCV, HIV) o le genetiche (es. CMT, HSAN). Inoltre, nelle fasi più avanzate di malattia è possibile trovare allo studio elettrofisiologico (ma anche alla biopsia del nervo surale) reperti demielinizzanti che ampliano il gruppo di possibili diagnosi differenziali come la poliradicolonevrite infiammatoria demielinizzante cronica (CIDP) o le neuropatie paraproteinemiche (es. amiloidosi AL, POEMS) (5,6).

Questo ampio ventaglio di diagnosi differenziali rende certamente più complicato il sospetto di neuropatia amiloidosica ATTRv tanto è vero che nelle aree non endemiche il ritardo diagnostico continua a essere di 3-4 anni (1).

La caratteristica clinica ed elettrofisiologica più rilevante della neuropatia amiloidosica ATTRv da tenere a mente nel percorso diagnostico è il decorso inesorabilmente progressivo. I pazienti con forma a esordio precoce passano dallo stadio di malattia FAP-1 a FAP-2 (deambulazione con supporto) in 5-6 anni e da FAP-2 a FAP-3 (perdita della deambulazione) in 4-8 anni. Nei pazienti con forma a esordio tardivo, la progressione è ancora più rapida e in 2-4 anni si verifica il passaggio da FAP-1 a FAP-2 e in 2-3 anni da FAP-2 a FAP-3 (7,8).

La progressione di neuropatia amiloidosica ATTRv è quindi chiaramente più rapida rispetto ad esempio a quella della polineuropatia diabetica (9), ma anche rispetto alla CIDP che rappresenta la misdiagnosi più frequente (10-14). Tale errore diagnostico deriva dalla possibilità di riscontrare nei pazienti ATTRv un rallentamento della conduzione nervosa nel range della demielinizzazione (15). Fenomeni di demielinizzazione sono presenti nella neuropatia amiloidosica ATTRv e le alterazioni della mielina, osservate nelle biopsie di nervo surale, sono solitamente a stretto contatto con i depositi di TTR (1,12,16). Tuttavia, i depositi di amiloide nei nervi periferici sembrano correlare con la durata della malattia sia nella forma a esordio precoce che in quella a esordio tardivo (1,2,16). Nella fase avanzata di malattia le biopsie di nervo surale possono mostrare depositi di amiloide con alterazioni della mielina, ma soprattutto una cospicua perdita assonale (1, 12,16) laddove, nelle fasi iniziali di malattia, le biopsie cutanee mostrano una perdita assonale ma nessuno o solo minimi depositi di amiloide (17,18). Pertanto, i pazienti ATTRv, di solito in uno stadio più avanzato della malattia, possono essere scambiati per CIDP, ma un'attenta lettura dei risultati elettrofisiologici rivela che il rallentamento delle velocità di conduzione nervosa è sempre associato a perdita as-

sonale e quindi a una grave riduzione delle ampiezze dei potenziali motori (12-14). L'assenza di risposta alla terapia (ad es. immunoglobuline) può ulteriormente aumentare il sospetto di ATTRv.

La diagnosi differenziale può essere più difficile invece per le neuropatie paraproteinemiche, come l'amiloidosi AL o la sindrome POEMS (19,20), che presentano caratteristiche cliniche ed elettrofisiologiche molto simili alla neuropatia amiloidosica ATTRv: neuropatia progressiva, coesistenza di caratteristiche assonali e demielinizzanti all'elettrofisiologia e possibile coinvolgimento multisistemico (ad es. la cardiomiopatia nell'amiloidosi AL). Pertanto, poiché una paraproteinemia di significato sconosciuto può coesistere con l'amiloidosi ATTRv (19), è necessaria una valutazione ematologica per escludere la discrasia plasmacellulare. Nella diagnosi differenziale con l'amiloidosi AL, la scintigrafia con traccianti ossei (99mTc-DPD, 99mTc-HMDP o 99mTc-PYP) (21) può essere utile nel rilevare la captazione cardiaca nella forma ATTRv anche se dovrebbe essere sempre considerata la possibilità di una bassa sensibilità per mutazioni specifiche (es. Phe64Leu) (22). Nella sindrome POEMS invece, il dosaggio del VEGF potrebbe essere utile nella diagnosi differenziale (23).

In conclusione se è vero che la neuropatia amiloidosica ATTRv è una neuropatia assonale, progressiva e lunghezza-dipendente che coinvolge le fibre di piccolo e di grande calibro, è altrettanto vero che le sue caratteristiche elettrofisiologiche (e neuropatologiche) possono cambiare nel corso della malattia (24). Tale aspetto va tenuto presente nell'inquadramento di un paziente con sospetta neuropatia insieme agli altri elementi clinico-anamnestici e laboratoristico-strumentali che possano essere suggestivi di amiloidosi ATTRv: familiarità per neuropatia, disautonomia, sindrome del tunnel carpale bilaterale, stenosi del canale, perdita di peso, presenza di alterazioni renali, opacità vitreali e coinvolgimento cardiaco (disturbi del ritmo, cardiomiopatia ipertrofica).

L'avvento delle nuove terapie che agiscono a livello genico inibendo la produzione della TTR sta modificando la storia naturale di questa malattia, migliorando la prognosi, specie se il farmaco è somministrato prima che si instauri il danno d'organo.

L'identificazione precoce della neuropatia amiloidosica riveste particolare importanza, in quanto l'accesso precoce al trattamento farmacologico è certamente l'elemento più importante per la prognosi dei pazienti affetti da neuropatia da hATTR.

Bibliografia

1. Adams D, Koike H, Slama M, Coelho T. *Hereditary transthyretin amyloidosis: a model of medical progress for a fatal disease*. Nat Rev Neurol 2019; 15:387-404. doi: 10.1038/s41582-019-0210-4.
2. Koike H, Misu K, Sugiura M, et al. *Pathology of early- vs late-onset TTR Met30 familial amyloid polyneuropathy.* Neurology 2004; 63(1):129-138. doi:10.1212/01.wnl.0000132966.36437.12.
3. Oaklander AL, Nolano M. *Scientific Advances in and Clinical Approaches to Small-Fiber Polyneuropathy: A Review.* JAMA Neurol 2019; Sep 9. doi: 10.1001/jamaneurol.2019.2917.
4. Koike H, Nakamura T, Nishi R et al. *Common clinicopathological features in late-onset hereditary transthyretin amyloidosis (Ala97Gly, Val94Gly and Val30Met)*. Amyloid 2019; 26:24-25. doi: 10.1080/13506129.2019.1582495.
5. Pasnoor M, Gordon Smith A. *When should you order genetic testing for patients with cryptogenic neuropathy? Let the data do the talking*. Muscle Nerve 2019; 59:280-282. doi:10.1002/mus.26409.
6. Nold CS, Nozaki K. *Peripheral neuropathy: Clinical pearls for making the diagnosis.* JAAPA 2020; 33:9-15.
7. Adams D, Ando Y, Beirão JM, Coelho T, Gertz MA, Gillmore JD, Hawkins PN, Lousada I, Suhr OB, Merlini G. *Expert consensus recommendations to improve diagnosis of ATTR amyloidosis with polyneuropathy.* J Neurol 2020; Jan 6. doi: 10.1007/s00415-019-09688-0.
8. Conceição I, González-Duarte A, Obici L et al. *"Red-flag" symptom clusters in transthyretin familial amyloid polyneuropathy.* J Peripher Nerv Syst 2016; 21:5-9. doi: 10.1111/jns.12153.
9. Dyck PJ, Davies JL, Litchy WJ, O'Brien PC. *Longitudinal assessment of diabetic polyneuropathy using a composite score in the Rochester Diabetic Neuropathy Study cohort.* Neurology 1997; 49: 229-239.
10. Planté-Bordeneuve V, Ferreira A, Lalu T et al. *Diagnostic pitfalls in sporadic transthyretin familial amyloid polyneuropathy (TTR-FAP).* Neurology 2007; 69:693-698. doi:10.1212/01.wnl.0000267338.45673.f4.
11. Cortese A, Vegezzi E, Lozza A et al. *Diagnostic challenges in hereditary transthyretin amyloidosis with polyneuropathy: avoiding misdiagnosis of a treatable hereditary neuropathy.* J Neurol Neurosurg Psychiatry 2017; 88: 457-458. doi: 10.1136/jnnp-2016-315262.
12. Lozeron P, Mariani LL, Dodet P et al. *Transthyretin amyloid polyneuropathies mimicking a demyelinating polyneuropathy*. Neurology 2018; 91(2):e143-e152. doi:10.1212/WNL.0000000000005777. 30
13. Mathis S, Magy L, Diallo L, Boukhris S, Vallat JM. *Amyloid neuropathy mimicking chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy.* Muscle Nerve 2012; 45: 26-31. doi:10.1002/mus.22229.

14. Ohashi N, Kodaira M, Morita H, Sekijima Y. *Electrophysiological demyelinating features in hereditary ATTR amyloidosis.* Amyloid 2019; 26:15-23. doi:10.1080/13506129.2018.1564903.
15. Joint Task Force of the EFNS and the PNS. *European Federation of Neurological Societies/ Peripheral Nerve Society Guideline on management of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society-First Revision* [published correction appears in J Peripher Nerv Syst 2010;15:373]. J Peripher Nerv Syst 2010;15:1-9. doi:10.1111/j.1529-8027.2010.00245.x.
16. Planté-Bordeneuve V, Said G. *Familial amyloid polyneuropathy.* Lancet Neurol 2011; 10:1086-1097. doi:10.1016/S1474-4422(11)70246-0.
17. Masuda T, Ueda M, Suenaga G et al. *Early skin denervation in hereditary and iatrogenic transthyretin amyloid neuropathy.* Neurology 2017; 88:2192-2197. doi:10.1212/WNL.0000000000004016.
18. Ebenezer GJ, Liu Y, Judge DP et al. *Cutaneous nerve biomarkers in transthyretin familial amyloid polyneuropathy*. Ann Neurol 2017; 82:44-56. doi:10.1002/ana.24972
19. Phull P, Sanchorawala V, Connors LH et al. *Monoclonal gammopathy of undetermined significance in systemic transthyretin amyloidosis (ATTR)*. Amyloid 2018; 25:62-67. doi:10.1080/13506129.2018.1436048.
20. Keddie S, D'Sa S, Foldes D et al. *POEMS Neuropathy: Optimising Diagnosis and Management*. Pract Neurol 2018; 18: 278-290.
21. Gillmore JD, Maurer MS, Falk RH et al. *Nonbiopsy Diagnosis of Cardiac Transthyretin Amyloidosis.* Circulation 2016; 133: 2404-2412. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.116.021612.
22. Musumeci MB, Cappelli F, Russo D et al. *Low Sensitivity of Bone Scintigraphy in Detecting Phe64Leu Mutation-Related Transthyretin Cardiac Amyloidosis.* JACC Cardiovasc Imaging 2020; 13:1314-1321. doi:10.1016/j.jcmg.2019.10.015.
23. Briani C, Fabrizi GM, Ruggero S et al. *Vascular endothelial growth factor helps differentiate neuropathies in rare plasma cell dyscrasias.* Muscle Nerve 2011; 43:164-167. doi: 10.1002/mus.21872.
24.Tozza S, Severi D, Spina E, Iovino A, Aruta F, Ruggiero L, Dubbioso R, Iodice R, Nolano M, Manganelli F. *The neuropathy in hereditary transthyretin amyloidosis: A narrative review.* J Peripher Nerv Syst. 2021 Jun;26(2):155-159. doi: 10.1111/jns.12451. Epub 2021 May 11. PMID: 33960565.

DIAGNOSI DI AMILOIDOSI CARDIACA DA TRANSTIRETINA

A cura di Gianluca Di Bella, Roberto Licordari

L'amiloidosi cardiaca (AC) da transtiretina (TTR) è una cardiomiopatia a fenotipo ipertrofico del ventricolo sinistro (VS) dovuta al deposito interstiziale di TTR mutata nelle cosiddette forme familiari e di TTR strutturalmente normale (wild-type) nelle forme senili, così denominate poiché hanno solitamente un'età di insorgenza relativamente avanzata (dopo 60 anni).
Istologicamente si assiste a un deposito di fibrille a livello pericellulare oppure agglomerati in strutture nodulari nel miocardio (maggiormente nell'endocardio), nel sistema vascolare, nelle valvole e nel pericardio. Le suddette sedi di deposito amiloidotico non sono specifiche del tipo di amiloide. Sebbene sia più frequente per le forme da catene leggere (AL), i depositi di amiloide possono avere effetto tossico sui cardiomiociti generando una conseguenziale fibrosi riparativa (1).
L'interstizio ha un ruolo fondamentale nel mantenimento della corretta geometria ventricolare e conseguentemente della sua funzione. Nell'AC si osserva, a seguito del deposito, un aumento dello spazio interstiziale, con un incremento degli spessori di parete del VS (fenotipo ipertrofico con riduzione dei volumi intracavitari) coinvolgente il ventricolo destro.
Le conseguenze del deposito di amiloide si osservano anche a livello del tessuto specifico di conduzione, con possibili disturbi di conduzione atrioventricolare (AV), a livello delle valvole AV e semilunari con possibili alterazioni funzionali delle stesse valvole causando insufficienza delle valvole AV e stenosi a livello delle semilunari aortiche. A livello pericardico spesso è presente versamento. Tali localizzazioni aggiuntive, insieme al setto interatriale e alla parete del ventricolo destro caratterizzano il fenotipo ipertrofico dell'AC rispetto alle altre cardiomiopatie a fenotipo sempre ipertrofico e in particolare rispetto a quella sarcomerica (2).
La diagnosi rimane spesso sfuggente in quanto il fenotipo clinico è comune con altre malattie cardiache. Inoltre, per la maggior parte dei cardiologi clinici non è chiaro l'iter

diagnostico della malattia. Non sorprende quindi che una quantità non trascurabile di pazienti inizialmente non solo abbia ricevuto una diagnosi errata, ma sia stata trattata erroneamente (3).

COINVOLGIMENTO CARDIACO E DIAGNOSI DIFFERENZIALI

Lo scenario clinico più comune vede un paziente anziano a cui è stata diagnosticata un'insufficienza cardiaca con frazione d'eiezione (FE) preservata, spesso refrattaria alle terapie. Questi pazienti presentano un quadro ecocardiografico tipico di aumento degli spessori parietali (come descritto in seguito). Il profilo emodinamico spesso è caratterizzato da una fisiologia restrittiva. Non è raro che questi pazienti non tollerino il beta-blocco e abbiano un'ipertensione che tende a migliorare anche senza alcuna terapia (4). Quella di AC TTR può essere una diagnosi particolarmente difficoltosa, in quanto la sua presentazione può imitare cardiopatie meglio conosciute e a maggiore incidenza, come la stenosi aortica, la cardiomiopatia ipertrofica e l'amiloidosi AL. Studi retrospettivi hanno mostrato un'elevata prevalenza di AC TTR in pazienti con stenosi aortica severa sottoposta a sostituzione della valvola chirurgica. Inoltre, per i pazienti che hanno una stenosi aortica severa *low flow low gradient*, si ritiene che una disfunzione diastolica restrittiva e lo scarso miglioramento con sostituzione valvolare trovino spiegazione in una non diagnosticata amiloidosi da transtiretina. Infatti, è stato dimostrato che questi pazienti hanno una prognosi peggiore nonostante la sostituzione valvolare (5).
L'ipertrofia asimmetrica a carico del setto interventricolare si verifica nel 25% dei pazienti con AC TTR wild-type (3). A questi pazienti viene spesso diagnosticata una cardiomiopatia ipertrofica. È stato anche dimostrato come un'amiloidosi da transtiretina venga diagnosticata istologicamente dopo miomectomia settale per ostruzione del tratto di flusso ventricolare sinistro (6).

SIEROLOGIA

La misurazione di biomarcatori cardiaci circolanti può consentire l'individuazione di un danno cardiaco in fase precoce e asintomatica.
L'impiego di questi biomarcatori risulta particolarmente utile nei soggetti considerati a rischio più elevato di amiloidosi (ad esempio, pazienti con gammapatia monoclonale di significato indeterminato [MGUS] e portatori di mutazioni del gene *TTR*), oppure nei pazienti con diagnosi di amiloidosi, ma senza interessamento cardiaco clinicamente manifesto. I livelli circolanti di peptidi natriuretici e delle troponine cardiache sono quasi sempre elevati nei pazienti con AC (7). Per quanto riguarda biomarcatori specifici circolanti, nel caso della amiloidosi AL possono essere considerati tali le catene leggere delle immunoglobuline circolanti, mentre non esistono biomarcatori specifici nel caso dell'AC TTR.

ELETTROCARDIOGRAMMA

L'ECG suggestivo per AC si caratterizza per bassi voltaggi del QRS (somma dei voltaggi nelle derivazioni bipolari ≤0,15 mV), espressione delle fasi avanzate di malattia in circa il 40% dei casi (8). Sebbene altri parametri, quali la progressione dell'onda R nelle derivazioni precordiali, la presenza di onde Q (pseudonecrosi) hanno dimostrato bassa accuratezza nel porre la diagnosi, una valutazione integrata di questi parametri in soggetti a elevato rischio di amiloidosi (familiarità per mutazione del gene *TTR*) può incrementarne il potere diagnostico (9).
Più che bassi voltaggi all'ECG bisogna andare a ricercare la discrepanza fra massa parietale del ventricolo sinistro (marcatamente aumentata) e un ECG senza segni elettrocardiografici di ipertrofia ventricolare sinistra (10). Normalmente, nei pazienti con cardiomiopatia ipertrofica e cardiopatia ipertensiva si evidenzia un aumento dello spessore parietale associato a criteri di ipertrofia ventricolare sinistra all'ECG (es. indice di Sokolow-Lyon).
Una percentuale significativa di pazienti con AC sviluppa disturbi della conduzione riconducibili principalmente all'infiltrazione del tessuto miocardico da parte delle fibre amiloidi. Un blocco atrioventricolare è stato osservato fino al 22% dei pazienti con AC TTR (11). Anche la fibrillazione atriale sembra avere una prevalenza aumentata nei pazienti con AC. In una casistica di 262 pazienti con AC, la prevalenza media di FA è risultata pari al 15% (AL 9%, ATTRv 11%, ATTRwt 40%) (12).

ECOCARDIOGRAMMA TRANSTORACICO

L'ecocardiografia è una metodica economica, disponibile e relativamente veloce da eseguire. Sebbene siano limitati, esistono alcuni reperti ecocardiografici che dovrebbero indurre il sospetto di AC TTR. In particolare, si può osservare un aumento simmetrico degli spessori parietali del ventricolo sinistro, che è spesso etichettato erroneamente come ipertrofia. L'ipertrofia del ventricolo sinistro è dovuta all'ipertrofia dei cardiomiociti mentre nell'amiloidosi vi è una deposizione extracellulare di amiloide con cardiomiociti normali. A causa di ciò il miocardio viene spesso visualizzato con aspetto granulare e descritto come "granular sparkling". Non è rara la coesistenza di versamenti pleurici e pericardici. L'analisi della funzione diastolica può evidenziare un pattern restrittivo con dilatazione biatriale. Tuttavia, l'alterazione diastolica è spesso evidente nelle fasi avanzate di malattia. I suddetti reperti devono essere intesi come dei red flags per il clinico, tenendo bene a mente che tali alterazioni possono essere evidenziate in corso di altre condizioni, come negli stadi finali della malattia renale

cronica o nelle glicogenosi. Tecniche ecocardiografiche più recenti hanno permesso una più precisa analisi della deformazione cardiaca nei pazienti con AC TTR. Grazie alla metodica *speckle tracking* è stato possibile mettere in evidenza come la funzione sistolica, soprattutto longitudinale, sia ridotta nei segmenti medio-basali, mentre sia conservata nei segmenti apicali. Questo tipico pattern di deformazione è noto come *apical sparing* (13).

⊙ RISONANZA MAGNETICA CARDIACA

La risonanza magnetica cardiaca (RMC) consente di valutare la morfologia e le dimensioni dei due ventricoli, la funzione sistolica e la composizione del tessuto miocardico con grande precisione.
L'ipertrofia asimmetrica è la forma più comune di rimodellamento ventricolare nell'amiloidosi ATTR (79%), seguita dall'ipertrofia concentrica simmetrica (18%) e dall'assenza di ipertrofia del VS (3%) (14). Altri reperti comuni sono l'ispessimento e la dilatazione degli atri, la trombosi in auricola sinistra, nonché l'ipertrofia del ventricolo destro.

Per quanto riguarda la caratterizzazione tissutale, il pattern tipico consiste nell'estensione di *late gadolinium enhancement* (LGE) all'intera regione subendocardica, cui si può associare (anche se più tipico della forma AL) un *early darkening* del compartimento ematico legato alla rapida eliminazione del mezzo di contrasto dal sangue verso l'interstizio miocardico, aumentato per la deposizione di amiloide. Il pattern tipico di LGE può essere riscontrato precocemente, prima che la massa aumenti significativamente (15). L'LGE può, tuttavia, presentare una distribuzione differente, ad esempio focale o transmurale, per cui la presenza di un pattern LGE non caratteristico non consente di escludere l'AC (16).
La tecnica di T1 mapping sta emergendo come strumento diagnostico nell'AC, in particolare nei casi in cui non è possibile utilizzare il mezzo di contrasto. Il segnale T1 precontrasto aumenta con l'estendersi della fibrosi e dell'edema. L'intensità del segnale T1 nativo presenta una correlazione con l'entità dei depositi di amiloide a

FIGURA 1 Algoritmo per la diagnosi di amiloidosi cardiaca (AC)

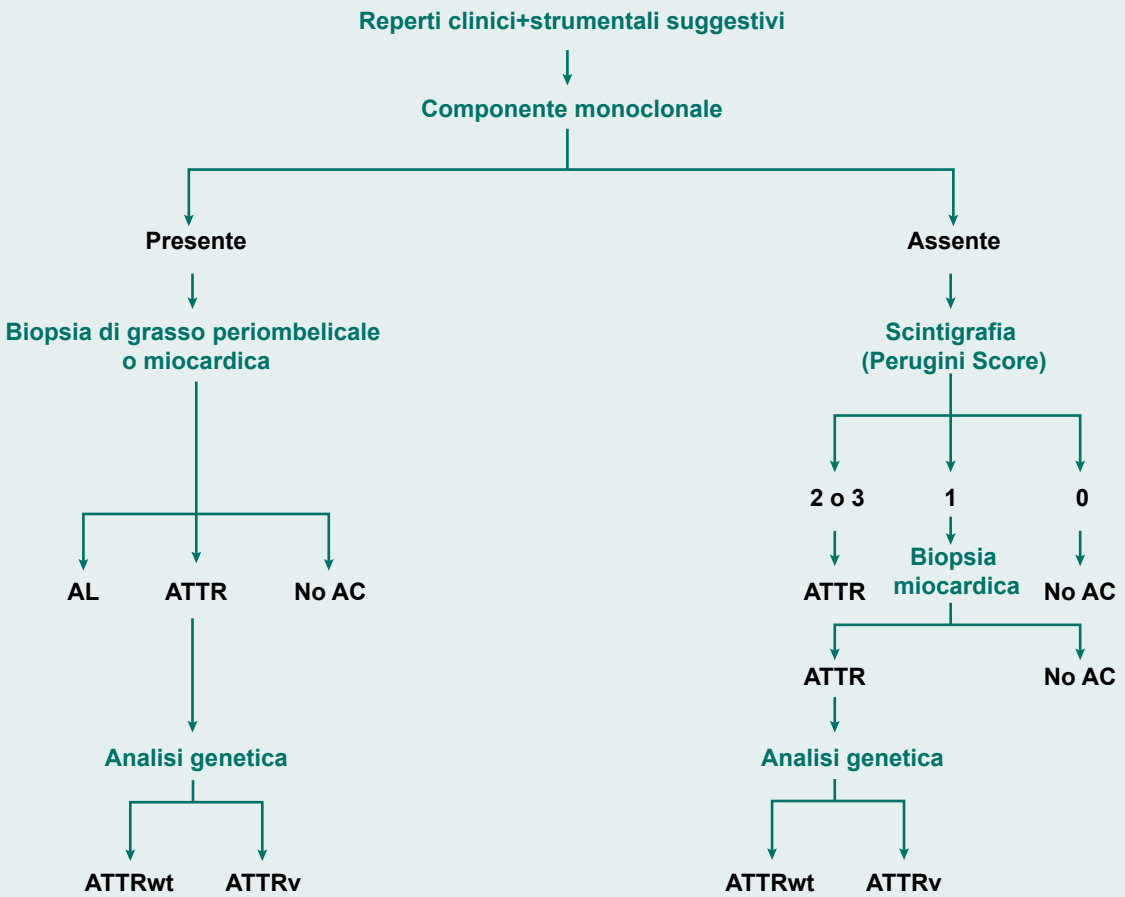


TABELLA 1 Test diagnostici non invasivi e reperti di sospetto per AC TTR

TEST	INDICATORI DI SOSPETTO PER AC TTR
Elettrocardiogramma	Discrepanza tra spessori parietali e voltaggi del QRS
Ecocardiogramma	Aumento degli spessori parietali Ridotta funzione sistolica longitudinale con aspetto *apical sparing*
Risonanza magnetica cardiaca	Pattern tipico di LGE *Early darkening* Aumento dei valori di T1 pre/post contrasto e del volume extracellulare
Scintigrafia cardiaca	Aumentata captazione cardiaca del radiofarmaco
Sierologia	Moderato aumento dei biomarcatori cardiaci Assenza di biomarcatori per amiloidosi AL
Caratteristiche cliniche	Scompenso cardiaco a frazione d'eiezione preservata Intolleranza ai beta-bloccanti Non ipertensione Sindrome del tunnel carpale

livello cardiaco, per cui la valutazione seriata potrebbe costituire un'utile metodica di follow-up. L'espansione dell'interstizio miocardico si manifesta inoltre con un aumento del segnale T1 post-contrasto, che costituisce un'altra manifestazione precoce (15).

SCINTIGRAFIA CARDIACA CON TECNEZIO PIROFOSFATO DA 99 m (TC-99m PYP)

Attualmente l'unica modalità di imaging che consente una diagnosi accurata della forma di amiloidosi cardiaca è la scintigrafia con traccianti ossei. In breve, tre radiofarmaci tecneziati sono stati utilizzati per la diagnosi di AC TTR: TC- 99m-pirofosfato; acido TC-99m-3,3-difosfono-1,2-propanodicarbossilico; TC-99m-idrossimetilene difosfonato (4). L'esatto meccanismo di assorbimento del radiofarmaco da parte del miocardio non è completamente noto (17). L'assorbimento miocardico di questi radiotraccianti viene confrontato con l'assorbimento osseo per valutare e classificare l'assorbimento cardiaco rispetto a quello osseo secondo lo score di Perugini. Lo score secondo Perugini prevede quattro gradi di captazione: grado 0, nessuna captazione cardiaca; grado 1, captazione cardiaca presente, ma meno intensa rispetto al segnale osseo; grado 2, captazione cardiaca con intensità simile o maggiore del segnale osseo; grado 3, captazione cardiaca con segnale osseo molto attenuato o assente (18). Questo sistema è parte fondamentale dell'algoritmo per la diagnosi non invasiva di AC ATTR, che prevede l'esecuzione della scintigrafia quando si sospetta l'AC sulla base di una combinazione di dati clinici, bioumorali e/o di imaging.
Quando il grado Perugini è 2 o 3 e non viene rilevata alcuna proteina monoclonale, la cardiomiopatia da ATTR può essere diagnosticata senza la necessità di una conferma istologica. Al contrario, quando viene riscontrata una componente monoclonale o il grado Perugini è 1, si suggerisce la conferma istologica, preferibilmente attraverso una biopsia endomiocardica. Infine, quando il grado Perugini è 0 e non c'è dimostrazione di componente monoclonale la diagnosi di AC è improbabile **(FIGURA 1 a pagina 45)** (19).
Nonostante la specificità della scintigrafia con traccianti ossei, la diagnosi di AC TTR si basa, in ogni caso, sull'esclusione della forma AL. Un approccio multidisciplinare rimane indispensabile: pertanto sono necessarie una valutazione ematologica, nefrologica e uno studio sierologico specifico (immunofissazione delle proteine sieriche e urinarie, rapporto κ/λ delle catene leggere sieriche ecc.). Inoltre, non è insolita la concomitanza di una gammapatia monoclonale in pazienti affetti da AC TTR (20). Pertanto, un approccio multidisciplinare insieme ai test genetici e alla biopsia tissutale dovrebbe ancora essere considerato in casi complessi.

In conclusione, l'AC TTR non è più una malattia non diagnosticabile e incurabile.
I cardiologi clinici ora hanno strumenti non invasivi per una diagnosi precoce, molto prima dell'estrinsecazione sistemica e multiorgano della malattia. Attualmente, l'ECG, l'ecocardiogramma in combinazione alla sierologia possono aumentare il sospetto clinico di AC ATTR, aiutando a escludere l'amiloidosi AL **(TABELLA 1)**. Infine, la risonanza magnetica e, soprattutto, la scintigrafia cardiaca permettono di formulare una diagnosi precoce, corretta e in modo non invasivo.

Bibliografia

1. Koike H, Katsuno M. *Transthyretin Amyloidosis: Update on the Clinical Spectrum, Pathogenesis, and Disease-Modifying Therapies*. Neurol Ther 2020;1–17.
2. Di Bella G, Pizzino F, Minutoli F et al. *The mosaic of the cardiac amyloidosis diagnosis: role of imaging in subtypes and stages of the disease.* Eur Heart J Cardiovasc Imaging 2014;15(12):1307–15.
3. González-López E, Gagliardi C, Dominguez F et al. *Clinical characteristics of wild-type transthyretin cardiac amyloidosis: disproving myths.* European Heart Journal 2017;38(24):1895–904.
4. Ruberg FL, Grogan M, Hanna M, Kelly JW, Maurer MS. *Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy: JACC State-of-the-Art Review.* J Am Coll Cardiol 2019;73(22):2872–91.
5. Treibel TA, Fontana M, Gilbertson JA et al. *Occult Transthyretin Cardiac Amyloid in Severe Calcific Aortic Stenosis: Prevalence and Prognosis in Patients Undergoing Surgical Aortic Valve Replacement*. Circ Cardiovasc Imaging 2016;9(8):e005066.
6. Helder MRK, Schaff HV, Nishimura RA et al. *Impact of incidental amyloidosis on the prognosis of patients with hypertrophic cardiomyopathy undergoing septal myectomy for left ventricular outflow tract obstruction.* Am J Cardiol 2014;114(9):1396–9.
7. Dispenzieri A, Gertz MA, Kumar SK et al. *High sensitivity cardiac troponin T in patients with immunoglobulin light chain amyloidosis.* Heart 2014;100(5):383–8.
8. Murtagh B, Hammill SC, Gertz MA, Kyle RA, Tajik AJ, Grogan M. *Electrocardiographic findings in primary systemic amyloidosis and biopsy-proven cardiac involvement.* Am J Cardiol 2005;95(4):535–7.
9. Di Bella G, Minutoli F, Piaggi P et al. *Usefulness of Combining Electrocardiographic and Echocardiographic Findings and Brain Natriuretic Peptide in Early Detection of Cardiac Amyloidosis in Subjects With Transthyretin Gene Mutation.* Am J Cardiol 2015;116(7):1122–7.
10. Quarta CC, Solomon SD, Uraizee I et al. *Left ventricular structure and function in transthyretin-related versus light-chain cardiac amyloidosis.* Circulation 2014;129(18):1840–9.
11. Huang J, Zhao S, Chen Z, Zhang S, Lu M. *Contribution of Electrocardiogram in the Differentiation of Cardiac Amyloidosis and Nonobstructive Hypertrophic Cardiomyopathy.* Int Heart J 2015; 56(5): 522–6.
12. Longhi S, Quarta CC, Milandri A et al. *Atrial fibrillation in amyloidotic cardiomyopathy: prevalence, incidence, risk factors and prognostic role.* Amyloid 2015; 22(3): 147–55.
13. Phelan D, Collier P, Thavendiranathan P et al. *Relative apical sparing of longitudinal strain using two-dimensional speckle-tracking echocardiography is both sensitive and specific for the diagnosis of cardiac amyloidosis.* Heart 2012; 98(19):1442–8.
14. Martinez-Naharro A, Treibel TA, Abdel-Gadir A et al. *Magnetic Resonance in Transthyretin Cardiac Amyloidosis.* J Am Coll Cardiol 2017; 70(4): 466–77.
15. Fontana M, Chung R, Hawkins PN, Moon JC. *Cardiovascular magnetic resonance for amyloidosis.* Heart Fail Rev 2015;20(2):133–44.
16. Dungu JN, Valencia O, Pinney JH et al. *CMR-based differentiation of AL and ATTR cardiac amyloidosis.* JACC Cardiovasc Imaging 2014;7(2):133–42.
17. Pilebro B, Suhr OB, Näslund U, Westermark P, Lindqvist P, Sundström T. *(99m)Tc-DPD uptake reflects amyloid fibril composition in hereditary transthyretin amyloidosis.* Ups J Med Sci 2016;121(1):17–24.
18. Perugini E, Guidalotti PL, Salvi F et al. *Noninvasive Etiologic Diagnosis of Cardiac Amyloidosis Using 99m Tc-3,3-Diphosphono-1,2-Propanodicarboxylic Acid Scintigraphy.* Journal of the American College of Cardiology 2005; 46(6): 1076–84.
19. Gillmore JD, Maurer MS, Falk RH et al. *Nonbiopsy Diagnosis of Cardiac Transthyretin Amyloidosis.* Circulation 2016;133(24):2404–12.
20. Phull P, Sanchorawala V, Connors LH et al. *Monoclonal gammopathy of undetermined significance in systemic transthyretin amyloidosis (ATTR)*. Amyloid 2018;25(1):62–7.

IN BREVE

- La comprensione dei meccanismi che sottendono l'amiloidosi sistemica ha permesso di mettere a punto farmaci in grado di interferire con eventi cruciali della cascata patogenetica.
- L'obiettivo della terapia per l'amiloidosi AL è quello di eradicare il clone plasmacellulare che produce la catena leggera responsabile della tossicità d'organo.
- Per l'amiloidosi ATTR, le strategie terapeutiche prevedono l'impiego di stabilizzanti del tetramero di transtiretina (TTR) e inibitori della sintesi proteica della TTR

GLI AUTORI

Laura Obici[1], Massimo Russo[2], Luca Gentile[2], Marco Luigetti[3]

1. IRCCS Fondazione Policlinico San Matteo, Centro per lo Studio e la Cura delle Amiloidosi Sistemiche, Università di Pavia, Pavia;
2. Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Messina, Messina;
3. Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS, UOC Neurologia, Roma

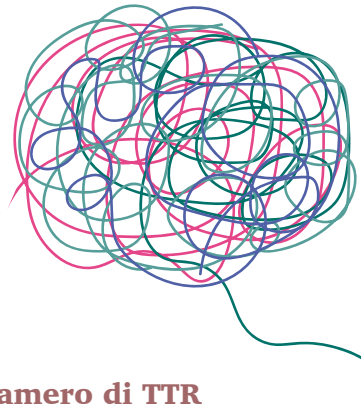
SYNOPSIS MALATTIE RARE - AMILOIDOSI

La terapia

Il trattamento dei pazienti affetti da amiloidosi sistemica si fonda sull'impiego di farmaci in grado di arrestare o rallentare il processo di aggregazione patologica e la formazione di depositi di amiloide nei tessuti. I farmaci interferiscono con eventi chiave della cascata patogenetica, come la soppressione della concentrazione del precursore amiloidogenico circolante, la stabilizzazione della sua struttura nativa, l'inibizione della aggregazione prefibrillare o il riassorbimento delle fibre amiloidi. La terapia specifica deve sempre essere associata a un'attenta terapia di supporto, soprattutto cardiologica, per migliorare la funzione degli organi danneggiati. La complessità clinica e l'interessamento multiorgano richiedono, dove possibile, un approccio multidisciplinare. Oggi disponiamo di terapie efficaci per le forme più frequenti di amiloidosi sistemica. In particolare, straordinari avanzamenti sono stati raggiunti recentemente per la cura delle due forme sistemiche che si associano a un significativo interessamento neurologico, l'amiloidosi AL e l'amiloidosi da TTR ereditaria, che sono qui discusse.

⊙ AMILOIDOSI AL

L'obiettivo della terapia è l'eradicazione del clone plasmacellulare che produce la catena leggera responsabile della tossicità d'organo. Una riduzione significativa della concentrazione della proteina amiloidogenica circolante, se ottenuta rapidamente, migliora il quadro clinico e ha un impatto importante sulla sopravvivenza [1].
La strategia terapeutica deve essere guidata dalle caratteristiche del clone e dalla severità del coinvolgimento sistemico, oltre che dalla presenza di eventuali comorbidità. In particolare la disfunzione cardiaca, il danno renale e la compromissione neurologica condizionano la tollerabilità delle diverse opzioni terapeutiche.
La disponibilità di criteri prognostici basati sui marcatori NT-proBNP, BNP e troponina I consente di definire accuratamente il rischio, che, come è noto, correla strettamente con la gravità del danno cardiaco [2]. I marcatori cardiaci hanno inoltre un ruolo chiave nella valutazione della risposta alla terapia. La definizione di criteri validati sia per la valutazione della risposta ematologica sia per la valutazione della risposta d'organo ha straordinariamente migliorato la cura di questa malattia nell'ultimo decennio, consentendo decisioni terapeutiche più rapide e personalizzate [3].
È pertanto fondamentale misurare precocemente e frequentemente la risposta ematologica. Se non si raggiunge rapidamente una risposta ematologica completa (CR) o una risposta parziale molto buona (VGPR) è necessario cambiare tempestivamente lo schema di trattamento [1].
Alla diagnosi, circa il 20% dei pazienti affetti da amiloidosi AL è eleggibile alla chemioterapia ad alte dosi seguita da trapianto di cellule staminali autologhe. Il trapianto induce una risposta ematologica completa e stabile che prolunga significativamente la sopravvivenza in una percentuale molto elevata di casi [4]. L'impiego di criteri molto selettivi per l'accesso al trapianto ha contribuito sensibilmente a ridurre la mortalità correlata a questa procedura [1].
La maggior parte dei pazienti non è tuttavia idonea alla



chemioterapia ad alte dosi in prima linea, a causa del significativo coinvolgimento cardiaco e/o renale. Nei pazienti a rischio intermedio (stadi I-IIIA secondo il sistema di stadiazione europeo) [2], pari circa al 60% dei casi, il trattamento si fonda oggi sulla combinazione dell'anticorpo anti-CD38 daratumumab con l'inibitore del proteasoma bortezomib associato a ciclofosfamide e desametasone (CyBorD) [1]. Questo approccio sta rivoluzionando la cura della malattia. Lo studio ANDROMEDA ha recentemente dimostrato che daratumumab in associazione a CyBorD aumenta la risposta ematologica dal 77% al 92%, con CR/VGPR che crescono dal 42 a 79% dei casi. Anche la risposta d'organo è significativamente superiore sia a livello cardiaco sia a livello renale [5]. Questi farmaci consentono l'eventuale mobilizzazione delle cellule staminali in un secondo tempo e sono pertanto preferibili nei pazienti che, alla diagnosi, hanno una controindicazione al trapianto potenzialmente reversibile.

L'associazione di bortezomib, melfalan e desametasone è un'altra opzione terapeutica molto efficace, in grado di indurre una elevata percentuale di risposta anche nei pazienti con anomalie citogenetiche come gain 1q21 e la traslocazione t(11;14), che sono presenti rispettivamente nel 20% e nel 50% dei casi alla diagnosi [6].

Circa il 20% dei pazienti presenta un coinvolgimento cardiaco avanzato (stadio IIIB secondo il sistema di stadiazione europeo) [2]. Ancora oggi la loro prognosi è poco favorevole a causa dell'elevata mortalità cardiaca precoce. Inoltre l'elevata fragilità limita le opzioni terapeutiche, imponendo anche dosaggi ridotti per limitare la tossicità. Tuttavia, anche in questi casi, se si riesce a indurre rapidamente una significativa risposta ematologica, è possibile ottenere un chiaro beneficio sulla sopravvivenza [7]. Daratumumab somministrato per via sottocutanea è in grado di indurre una risposta molto rapida con un profilo di sicurezza favorevole e può pertanto rappresentare una valida opzione in questo contesto.

Nei pazienti in cui non si è raggiunta un'adeguata risposta ematologica è necessario considerare rapidamente una seconda linea di terapia. I farmaci immunomodulatori (IMiDs) come lenalidomide e pomalidomide, oggi anche in associazione a daratumumab, sono utili nei pazienti refrattari o recidivati dopo la terapia in prima linea con bortezomib e alchilanti [8].

Quando è presente una significativa neuropatia, l'impiego di bortezomib è controindicato. In questi casi possono essere utilizzati in prima linea melfalan e desametasone (MDex), anche in associazione a lenalidomide (LMDex), oppure ciclofosfamide, lenalidomide e desametasone (CLD) [1]. Carfilzomib, un inibitore del proteasoma di seconda generazione, si è dimostrato efficace e ben tollerato nei pazienti che presentano un'importante neuropatia senza significativo coinvolgimento cardiaco e renale [9]. Anche l'impiego del solo daratumumab è stato proposto in presenza di un predominante interessamento neurologico, con ottima risposta e tollerabilità [10], tuttavia i dati in questo contesto sono ancora preliminari.

⊙ AMILOIDOSI ATTR

Stabilizzanti del tetramero di TTR

Un passaggio cruciale per la formazione di fibrille di amiloide è la dissociazione del tetramero di TTR in monomeri e la successiva aggregazione in fibrille. Tuttavia, quando la TTR è legata alla tiroxina, risulta essere più stabile. Pertanto, sono stati formulati e utilizzati diversi farmaci, genericamente categorizzati come stabilizzanti della transtiretina, che agiscono legando i siti cui fisiologicamente si lega la tiroxina, e quindi stabilizzando il tetramero e prevenendo la formazione di fibrille di amiloide [11]. Uno tra essi, il tafamidis, è già in commercio; altri come il diflunisal sono stati sperimentati e utilizzati in passato, ma in atto il loro utilizzo è infrequente; altri ancora (epigallocatechin-3-gallato, tolcapone, AG10 e benzbromarone) nonostante vi siano interessanti studi preclinici o di fase I/II, non sono ancora stati valutati in studi di fase III e non saranno pertanto oggetto di questa trattazione [12].

Tafamidis

Nel 2011 l'AIFA, prima ancora dell'EMA, ha approvato il tafamidis al dosaggio di 20 mg/die, assunto oralmente, per il trattamento della polineuropatia amiloidosica familiare da TTR in stadio 1 (pazienti in grado di deambulare senza ausili). L'autorizzazione è stata concessa sulla base di uno studio controllato randomizzato in doppio cieco contro placebo di fase III, della durata di 18 mesi, nel quale sono stati arruolati 128 pazienti. Lo studio è stato condotto su una popolazione abbastanza diversa da quella italiana, poiché la maggior parte dei pazienti aveva la mutazione V30M, ed essendo di un'area endemica (Portogallo) presentava caratteristicamente un "early onset" con un età media di 39 anni. Nel periodo dello studio, il 45% dei pazienti trattati mostrava stabilità clinica alla NIS-LL, e un miglioramento dello stato nutrizionale. Inoltre, il farmaco in questo, come in successivi studi e nel periodo post-marketing, si è dimostrato sicuro e ben tollerato [13-14]. I soggetti studiati erano esclusivamente in stadio 1, di conseguenza l'indicazione è stata concessa unicamente per i pazienti in tale fase della malattia. In effetti, studi successivi hanno confermato che il beneficio del tafamidis è maggiore se iniziato nelle fasi precoci, e che purtroppo, in pazienti "late onset", o anche con varianti diverse dalla V30M l'efficacia, pur essendo significativa, è inferiore rispetto a quella mostrata nel trial del 2012 [15-16]. In particolare, uno studio osservazionale condotto su una popolazione italiana, pubblicato nel 2016, ha evidenziato una progressione alla NIS-LL di circa 8 punti in 18 mesi,

sebbene un rallentamento della progressione, seppur contenuto, veniva riscontrato anche nei pazienti in fase avanzata di malattia (stadio 2 e 3). Lo studio italiano inoltre evidenziava come il beneficio del trattamento si palesa maggiormente dopo 12 mesi di terapia, da ciò sarebbe inappropriato giudicare l'efficacia del trattamento a pochi mesi dall'inizio dello stesso [14]. Negli ultimi anni sono stati pubblicati studi osservazionali che hanno analizzato periodi molto più lunghi di trattamento, confermando sostanzialmente la capacità di questa molecola di rallentare la progressione della malattia, senza tuttavia arrestarla in maniera completa [17-19]. Infine un recente studio ha mostrato risultati molto incoraggianti relativamente alla sopravvivenza, che è risultata essere nei pazienti trattati portatori di mutazione V30M, 85% dopo 9 anni di trattamento con tafamidis (11 dall'esordio di malattia) e 75% dopo 8 anni di trattamento (14 dall'esordio) nei non-V30M. Questi dati sono ottimi se paragonati a studi precedenti che stimavano l'aspettativa di vita media in pazienti non trattati in circa 10 anni [20-21].

Diflunisal

Il diflunisal è un antinfiammatorio non steroideo (FANS) che in uno studio pubblicato nel 2013, condotto su 130 pazienti, randomizzato controllato contro placebo, somministrato al dosaggio di 250 mg 2 volte al dì per os, ha dimostrato un'efficacia significativa nel rallentare l'avanzamento della neuropatia valutata con la scala NIS+7. Tuttavia nello studio ben 67 pazienti, 40 nel gruppo placebo e 27 nel gruppo diflunisal hanno interrotto la sperimentazione, nella maggior parte dei casi per progressione della malattia o per sottoporsi al trapianto di fegato. Pertanto, le conclusioni che possono essere tratte da questo studio sono limitate [22]. Studi successivi hanno mostrato benefici anche a livello cardiaco, e nella disautonomia. In una percentuale non trascurabile di pazienti (dal 7-13%) è stata necessaria la sospensione del farmaco per complicanze gastrointestinali tipiche dei FANS [23-24]. Difatti il farmaco non è mai stato approvato. Probabilmente per questo, ma anche per la presenza delle attuali valide alternative terapeutiche, il farmaco oggi è scarsamente utilizzato.

Inibitori della sintesi proteica

Patisiran

Il patisiran è una nanoparticella lipidica capace di veicolare piccoli RNA interferenti (siRNA) all'interno degli epatociti. Tali siRNA interferiscono con il processo di traduzione dell'RNA messaggero (mRNA) codificante per la proteina transtiretina (TTR) (sia quella mutata che la forma wild-type), prodotta principalmente a livello del fegato, determinandone una notevole riduzione delle concentrazioni ematiche e riducendo così la fonte di fibrille amiloidi [1]. Tale molecola, approvata dall'United States Food and Drug Administration (FDA) e dalla Commissione europea (CE) nell'agosto 2018 per il trattamento di pazienti maggiorenni affetti da polineuropatia associata ad amiloidosi genetica da transtiretina (hATTR o ATTRv), è stata oggetto di studi clinici di fase 1 e 2, che ne hanno dimostrato il buon profilo di sicurezza e l'efficacia (riduzione dei livelli ematici di transtiretina di circa il 90%) al dosaggio di 0,3 mg/kg, somministrati per via endovenosa ogni 21 giorni [25-26]. Data la possibilità che tale infusione causi un'immunoreazione, i pazienti vengono sottoposti a una premedicazione con corticosteroidi e bloccanti del recettore dell'istamina H1 e H2 [27]. Altro effetto collaterale è la possibile riduzione dei livelli ematici di vitamina A, per correggere la quale i pazienti quotidianamente assumono un supplemento orale della stessa [28].

Il successivo studio di fase 3 (Apollo) multicentrico, internazionale, randomizzato, in doppio cieco e controllato contro placebo, che ha coinvolto 225 pazienti con Neuropathy Impairment Score (NIS) compreso tra 5 e 130, ha dimostrato la capacità del patisiran di ridurre mediamente dell'81% i livelli sierici di TTR e, come endpoint primario, di ottenere un miglioramento dei disturbi connessi alla polineuropatia, testimoniato da una riduzione di -6 ± 1 punti alla scala composita mNIS+7 [29]. Considerando la stessa scala, i pazienti trattati con placebo sono peggiorati in un range di 28 ± 2,6 punti. Un miglioramento corrispondente è stato evidenziato riguardo la neuropatia autonomica [30], la qualità della vita dei pazienti [31] e alcuni marcatori di patologia cardiaca (ipertrofia ventricolare sinistra, deformazione longitudinale globale, valori ematici dell'NT-proBNP, test del cammino di 10 metri) [32]. L'analisi ad interim dei dati di follow-up a 12 mesi dei pazienti coinvolti nello studio di estensione in aperto (OLE), tuttora in corso, ha evidenziato come il patisiran sembri mantenere un'efficacia a lungo termine con un profilo di sicurezza accettabile [33], dato confermato anche su pazienti non coinvolti nelle sperimentazioni e che sono stati trattati con patisiran attraverso il programma di uso compassionevole e/o successivamente all'immissione in commercio della molecola [34].

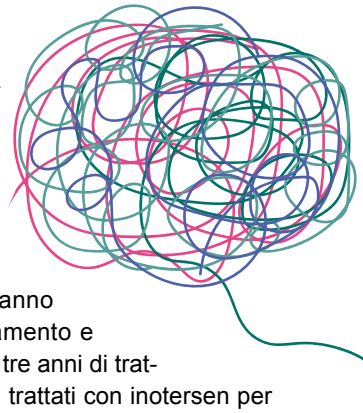
Inotersen

L'inotersen (IONIS-TTRRx) è un oligonucleotide antisenso (ASO) di seconda generazione che agisce riducendo i livelli della trascrizione dell'RNA per la TTR. La distribuzione sistemica del farmaco è ampia, ma la sua concentrazione è in genere più elevata nel fegato e nei reni, seguita da midollo osseo, adipociti e linfonodi [35].

La capacità di inotersen di ridurre i livelli plasmatici di TTR di oltre l'80% è stata dimostrata nei topi transgenici con variante TTR Ile84Ser [36].

In uno studio di fase I su volontari sani, il trattamento con inotersen per 4 settimane è stato ben tollerato e i livelli plasmatici di TTR sono stati ridotti fino al 96% [37].

La sicurezza e l'efficacia di inotersen nell'amiloidosi hATTR sono state testate nello studio di fase III NEURO-TTR,



un trial internazionale, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, della durata di 15 mesi [38]. Lo studio ha arruolato un totale di 172 pazienti con diagnosi di hATTR-PN in stadio 1 o 2 (NIS 10-130), assegnati in modo casuale, secondo un rapporto 2:1, a ricevere inotersen o placebo. L'inotersen è stato somministrato a una posologia di 300 mg per via sottocutanea tre volte durante la prima settimana e una volta a settimana per le successive 63 settimane. Gli obiettivi primari erano la variazione del punteggio mNIS+7 (secondo Ionis) [39] e del questionario Norfolk QoL-DN rispetto al basale. Differenze statisticamente significative sono state osservate in entrambi gli obiettivi primari tra il gruppo inotersen e il gruppo placebo dopo 15 mesi, indipendentemente da tipo di mutazione *TTR*, stadio di malattia e presenza o meno di una cardiomiopatia al basale. Tra i pazienti trattati con inotersen, il 36,6% mostrava un punteggio mNIS+7 (Ionis) stabile o migliorato dopo 15 mesi contro il 19,2% tra quelli che avevano ricevuto placebo [38]. Nel corso dello studio NEURO-TTR, tre pazienti che hanno ricevuto inotersen hanno sviluppato una grave trombocitopenia, di cui una complicatasi con un'emorragia cerebrale fatale. Inoltre, tre pazienti che hanno ricevuto inotersen hanno sviluppato una glomerulonefrite [40]. Con l'introduzione di un attento monitoraggio dell'emocromo e degli indici di funzionalità renale non si sono verificati ulteriori eventi avversi e il farmaco è stato considerato sicuro. L'EMA e la FDA hanno approvato inotersen per il trattamento dell'amiloidosi hATTR con polineuropatia in stadio 1 o stadio 2.

Il 97% (135/139) dei pazienti che hanno completato NEURO-TTR si è arruolato nell'OLE, cioè lo studio di estensione che ha continuato a valutare efficacia, sicurezza e tollerabilità del farmaco. I pazienti che hanno ricevuto inotersen per 39 mesi cumulativi in NEURO-TTR e OLE hanno continuato a mostrare benefici; anche i pazienti che sono passati dal placebo all'inotersen una volta arruolati nell'OLE hanno dimostrato un miglioramento o una stabilizzazione della progressione della malattia neurologica mediante mNIS+7, Norfolk QOL-DN e SF-36 PCS. Lo studio di estensione non ha mostrato nuovi problemi circa la sicurezza e non vi è stata evidenza di un aumento del rischio di trombocitopenia di grado 4 o di eventi renali gravi con una maggiore durata dell'esposizione alla terapia [41].

Un recente studio monocentrico in aperto ha valutato l'efficacia e la sicurezza di inotersen in pazienti con cardiomiopatia amiloide da transtiretina [42]. Sono stati arruolati pazienti con cardiomiopatia amiloide da transtiretina, sia ereditaria (hATTR-CMM) che wild-type (ATTRwt-CM), con uno spessore della parete del ventricolo sinistro >1,3 cm ed evidenza clinica di scompenso cardiaco. Dei 33 pazienti arruolati fino a ottobre 2018, 20 hanno completato un anno di trattamento, 16 pazienti hanno completato due anni di trattamento e 14 pazienti hanno completato tre anni di trattamento. L'analisi dei pazienti trattati con inotersen per due o tre anni dimostra come tale farmaco non solo sia sicuro, ma anche efficace nell'arrestare la progressione della cardiopatia o addirittura, in alcuni casi, ridurre il carico di amiloide a livello cardiaco. A due anni dall'inizio dello studio, infatti, lo spessore medio del ventricolo sinistro (misurato mediante RM) risultava ridotto dell'8,4%, e la tolleranza allo sforzo (valutata con il 6 minute walk test, 6MWT) risultava aumentata di 20,2 metri. Tali effetti positivi si mantenevano anche a 3 anni di trattamento (riduzione della massa del ventricolo sinistro dell'11,4% e miglioramento di 16,2 metri al 6MWT).

> **"La terapia specifica deve essere sempre associata a una terapia di supporto per migliorare la funzione degli organi danneggiati"**

AKCEA-TTR-LRx (ION-682884)

È attualmente in corso uno studio globale di fase 3, in aperto, randomizzato, per valutare l'efficacia e la sicurezza di AKCEA-TTR-LRx (ION-682884), un inibitore antisenso della produzione di transtiretina, somministrato per via sottocutanea tramite una singola iniezione sottocutanea una volta ogni quattro settimane in pazienti con polineuropatia amiloide ereditaria mediata da transtiretina. AKCEA-TTR-LRx (ION-682884) è un farmaco antisenso coniugato con ligando (LICA) in fase di sviluppo per il trattamento dell'amiloidosi ereditaria da transtiretina (hATTR) che condivide la stessa sequenza nucleotidica di inotersen. A differenza di inotersen però, AKCEA-TTR-LRx è coniugato a una frazione di N-acetilgalattosamina che supporta l'assorbimento mediato da un recettore da parte degli epatociti. Questa nuova struttura aumenta la potenza del farmaco per consentire un dosaggio inferiore e meno frequente. Lo studio valuterà se AKCEA-TTR-LRx è sicuro ed efficace, con l'obiettivo di migliorare la funzione neurologica e la qualità della vita nei pazienti con hATTR-PN. Si prevede che circa 140 adulti affetti da hATTR-PN in stadio 1 o 2 si arruoleranno in questo studio multicentrico, in aperto, randomizzato, di fase 3. I pazienti verranno assegnati 6:1 ad AKCEA-TTR-LRx 45 mg per via sottocutanea ogni 4 settimane o inotersen 300 mg una volta alla settimana fino all'analisi di efficacia ad interim pre-specificata alla settimana 35, dopodiché i pazienti che ricevono inotersen riceveranno AKCEA-TTR-LRx 45 mg per 4 settimane. Tutti i pazienti riceveranno poi AKCEA-TTR-LRx per il resto del periodo di trattamento in studio. L'analisi finale di efficacia

alla settimana 66 confronterà il braccio AKCEA-TTR-LRx con il braccio placebo storico dello studio di fase 3 di inotersen (NEURO-TTR).

Bibliografia

1. Palladini G, Milani P, Merlini G. *Management of AL amyloidosis in 2020*. Blood 2020;136:2620-2627
2. Wechalekar AD, Schonland SO, Kastritis E et al. *A European collaborative study of treatment outcomes in 346 patients with cardiac stage III AL amyloidosis*. Blood 2013;121:3420-3427.
3. Palladini G, Dispenzieri A, Gertz MA et al. *New criteria for response to treatment in immunoglobulin light chain amyloidosis based on free light chain measurement and cardiac biomarkers: impact on survival outcomes*. J Clin Oncol 2012; 30(36):4541-4549.
4. Sidana S, Sidiqi MH, Dispenzieri A et al. *Fifteen year overall survival rates after autologous stem cell transplantation for AL amyloidosis*. Am J Hematol 2019; 94:1020-1026.
5. Palladini G, Kastritis E, Maurer M et al. *Daratumumab plus CyBorD for patients with newly diagnosed AL amyloidosis: safety run-in results of ANDROMEDA*. Blood 2020; 136: 71-80.
6. Kastritis E, Leleu X, Arnulf B et al. *Bortezomib, melphalan and dexamethasone for light chain amyloidosis*. J Clin Oncol 2020; 38: 3252-3260
7. Manwani R, Foard D, Mahmood S et al. *Rapid hematologic responses improve outcomes in patients with very advanced (stage IIIb) cardiac immunoglobulin light chain amyloidosis*. Haematologica 2018;103:e165-e168.
8. Sanchorawala V, Doros G, Shelton AC. *Long term outcome of patients treated on clinical trials of immunomodulatory agents for the treatment of Immunoglobulin light chain (AL) amyloidosis: A pooled analysis*. Am J Hematol 2019; 94: E194-E196.
9. Manwani R, Mahmood S, Sachchithanantham S et al. *Carfilzomib is an effective upfront treatment in AL amyloidosis patients with peripheral and autonomic neuropathy*. Br J Haematol 2019; 187:638-641.
10. Deshpande S, Gertz MA, Dispenzieri A, Kumar SS, Parikh SA, Muchtar E. *Daratumumab as successful initial therapy for AL amyloidosis with nerve involvement*. Leuk Lymphoma. 2020:1-4.
11. Coelho T, Merlini G, Bulawa CE, Fleming JA, Judge DP, Kelly JW, Maurer MS, Planté-Bordeneuve V, Labaudinière R, Mundayat, R et al. *Mechanism of Action and Clinical Application of Tafamidis in Hereditary Transthyretin Amyloidosis*. Neurol Ther 2016, 5, 1–25, doi:10.1007/s40120-016-0040-x.
12. Russo M, Gentile L, Toscano A, Aguennouz M, Vita G, Mazzeo A. *Advances in Treatment of ATTRv Amyloidosis: State of the Art and Future Prospects*. Brain Sciences 2020, 10, 952, doi:10.3390/brainsci10120952.
13. Coelho T, Maia LF, Martins da Silva A, Waddington Cruz M, Plante-Bordeneuve V, Lozeron P, Suhr OB, Campistol JM, Conceicao IM, Schmidt HHJ et al. *Tafamidis for Transthyretin Familial Amyloid Polyneuropathy: A Randomized, Controlled Trial*. Neurology 2012, 79, 785–792, doi:10.1212/WNL.0b013e3182661eb1.
14. Cortese A, Vita G, Luigetti M, Russo M, Bisogni G, Sabatelli M, Manganelli F, Santoro L, Cavallaro T, Fabrizi GM et al. *Monitoring Effectiveness and Safety of Tafamidis in Transthyretin Amyloidosis in Italy: A Longitudinal Multicenter Study in a Non-Endemic Area*. J Neurol 2016, 263, 916–924, doi:10.1007/s00415-016-8064-9.
15. Lozeron P, Théaudin M, Mincheva Z, Ducot B, Lacroix C, Adams D, French Network for FAP (CORNAMYL). *Effect on Disability and Safety of Tafamidis in Late Onset of Met30 Transthyretin Familial Amyloid Polyneuropathy*. Eur J Neurol 2013, 20, 1539–1545, doi:10.1111/ene.12225.
16. Planté-Bordeneuve V, Gorram F, Salhi H, Nordine T, Ayache SS, Le Corvoisier P, Azoulay D, Feray C, Damy T, Lefaucheur JP. *Long-Term Treatment of Transthyretin Familial Amyloid Polyneuropathy with Tafamidis: A Clinical and Neurophysiological Study*. J Neurol 2017, 264, 268–276, doi:10.1007/s00415-016-8337-3.
17. Waddington Cruz M, Amass L, Keohane D, Schwartz J, Li H, Gundapaneni B. *Early Intervention with Tafamidis Provides Long-Term (5*.5-Year) *Delay of Neurologic Progression in Transthyretin Hereditary Amyloid Polyneuropathy*. Amyloid 2016, 23, 178–183, doi:10.1080/13506129.2016.1207163.
18. Barroso FA, Judge DP, Ebede B, Li H, Stewart M, Amass L, Sultan MB. *Long-Term Safety and Efficacy of Tafamidis for the Treatment of Hereditary Transthyretin Amyloid Polyneuropathy: Results up to 6 Years*. Amyloid 2017, 24, 194–204, doi:10.1080/13506129.2017.1357545.
19. Monteiro C, Mesgazardeh JS, Anselmo J, Fernandes J, Novais M, Rodrigues C, Brighty GJ, Powers DL, Powers ET, Coelho T et al. *Predictive Model of Response to Tafamidis in Hereditary ATTR Polyneuropathy*. JCI Insight 2019, 4, doi:10.1172/jci.insight.126526.
20. Merlini G, Coelho T, Waddington Cruz M, Li H, Stewart M, Ebede B. *Evaluation of Mortality During Long-Term Treatment with Tafamidis for Transthyretin Amyloidosis with Polyneuropathy: Clinical Trial Results up to 8*.5 Years. Neurol Ther 2020, 9, 105–115, doi:10.1007/s40120-020-00180-w.
21. Ando Y, Coelho T, Berk JL, Cruz MW, Ericzon BG, Ikeda S, Lewis WD, Obici L, Planté-Bordeneuve V, Rapezzi C et al. *Guideline of Transthyretin-Related Hereditary Amyloidosis for Clinicians*. Orphanet J Rare Dis 2013, 8, 31, doi:10.1186/1750-1172-8-31.
22. Berk JL, Suhr OB, Obici L, Sekijima Y, Zeldenrust SR, Yamashita T, Heneghan MA, Gorevic PD, Litchy WJ, Wiesman JF et al. *Repurposing Diflunisal for Familial Amyloid Polyneuropathy: A Randomized Clinical Trial*. JAMA 2013, 310, 2658–2667, doi:10.1001/jama.2013.283815.
23. Sekijima Y, Tojo K, Morita H, Koyama J, Ikeda S. *Safety and Efficacy of Long-Term Diflunisal Administration in Hereditary Transthyretin (ATTR) Amyloidosis*. Amyloid 2015, 22, 79–83, doi :10.3109/13506129.2014.997872.
24. Takahashi R, Ono K, Shibata S, Nakamura K, Komatsu J, Ikeda Y, Ikeda T, Samuraki M, Sakai K, Iwasa K et al. *Efficacy of Diflunisal on Autonomic Dysfunction of Late-Onset Familial Amyloid Polyneuropathy (TTR Val30Met) in a Japanese Endemic Area*. Journal of the Neurological Sciences 2014, 345, 231–235, doi:10.1016/j.jns.2014.07.017.
25. Coelho T, Adams D, Silva A, Lozeron P, Hawkins PN, Mant T, Perez J, Chiesa J, Warrington S, Tranter E, Munisamy M, Falzone R, Harrop J, Cehelsky J, Bettencourt BR, Geissler M, Butler JS, Sehgal A, Meyers RE, Chen Q, Borland T, Hutabarat RM, Clausen

VA, Alvarez R, Fitzgerald K, Gamba-Vitalo C, Nochur SV, Vaishnaw AK, Sah DW, Gollob JA, Suhr OB. *Safety and efficacy of RNAi therapy for transthyretin amyloidosis*. N Engl J Med. 2013 Aug 29;369(9):819-29. doi: 10.1056/NEJMoa1208760. PMID: 23984729.

26. Coelho T, Adams D, Conceição I, Waddington-Cruz M, Schmidt HH, Buades J, Campistol J, Berk JL, Polydefkis M, Wang JJ, Chen J, Sweetser MT, Gollob J, Suhr OB. *A phase II, open-label, extension study of long-term patisiran treatment in patients with hereditary transthyretin-mediated (hATTR) amyloidosis*. Orphanet J Rare Dis. 2020 Jul 8;15(1):179. doi: 10.1186/s13023-020-01399-4.

27. Dohrn MF, Ihne S, Hegenbart U, Medina J, Züchner SL, Coelho T, Hahn K. *Targeting transthyretin - Mechanism-based treatment approaches and future perspectives in hereditary amyloidosis*. J Neurochem. 2021 Mar;156(6):802-818. doi: 10.1111/jnc.15233.

28. Urits I, Swanson D, Swett MC, Patel A, Berardino K, Amgalan A, Berger AA, Kassem H, Kaye AD, Viswanath O. *A Review of Patisiran (ONPATTRO®) for the Treatment of Polyneuropathy in People with Hereditary Transthyretin Amyloidosis*. Neurol Ther. 2020 Dec;9(2):301-315. doi: 10.1007/s40120-020-00208-1.

29. Adams D, Gonzalez-Duarte A, O'Riordan WD, Yang CC, Ueda M, Kristen AV, Tournev I, Schmidt HH, Coelho T, Berk JL, Lin KP, Vita G, Attarian S, Planté-Bordeneuve V, Mezei MM, Campistol JM, Buades J, Brannagan TH 3rd, Kim BJ, Oh J, Parman Y, Sekijima Y, Hawkins PN, Solomon SD, Polydefkis M, Dyck PJ, Gandhi PJ, Goyal S, Chen J, Strahs AL, Nochur SV, Sweetser MT, Garg PP, Vaishnaw AK, Gollob JA, Suhr OB. *Patisiran, an RNAi Therapeutic, for Hereditary Transthyretin Amyloidosis*. N Engl J Med. 2018 Jul 5;379(1):11-21. doi: 10.1056/NEJMoa1716153.

30. González-Duarte A, Berk JL, Quan D, Mauermann ML, Schmidt HH, Polydefkis M, Waddington-Cruz M, Ueda M, Conceição IM, Kristen AV, Coelho T, Cauquil CA, Tard C, Merkel M, Aldinc E, Chen J, Sweetser MT, Wang JJ, Adams D. *Analysis of autonomic outcomes in APOLLO, a phase III trial of the RNAi therapeutic patisiran in patients with hereditary transthyretin-mediated amyloidosis*. J Neurol. 2020 Mar;267(3):703-712. doi: 10.1007/s00415-019-09602-8.

31. Obici L, Berk JL, González-Duarte A, Coelho T, Gillmore J, Schmidt HH, Schilling M, Yamashita T, Labeyrie C, Brannagan TH 3rd, Ajroud-Driss S, Gorevic P, Kristen AV, Franklin J, Chen J, Sweetser MT, Wang JJ, Adams D. *Quality of life outcomes in APOLLO, the phase 3 trial of the RNAi therapeutic patisiran in patients with hereditary transthyretin-mediated amyloidosis*. Amyloid. 2020 Sep;27(3):153-162. doi: 10.1080/13506129.2020.1730790.

32. Solomon SD, Adams D, Kristen A, Grogan M, González-Duarte A, Maurer MS, Merlini G, Damy T, Slama MS, Brannagan TH 3rd, Dispenzieri A, Berk JL, Shah AM, Garg P, Vaishnaw A, Karsten V, Chen J, Gollob J, Vest J, Suhr O. *Effects of Patisiran, an RNA Interference Therapeutic, on Cardiac Parameters in Patients With Hereditary Transthyretin-Mediated Amyloidosis*. Circulation. 2019 Jan 22;139(4):431-443. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.035831.

33. Adams D, Polydefkis M, González-Duarte A, Wixner J, Kristen AV, Schmidt HH, Berk JL, Losada López IA, Dispenzieri A, Quan D, Conceição IM, Slama MS, Gillmore JD, Kyriakides T, Ajroud-Driss S, Waddington-Cruz M, Mezei MM, Planté-Bordeneuve V, Attarian S, Mauricio E, Brannagan TH 3rd, Ueda M, Aldinc E, Wang JJ, White MT, Vest J, Berber E, Sweetser MT, Coelho T; patisiran Global OLE study group. *Long-term safety and efficacy of patisiran for hereditary transthyretin-mediated amyloidosis with polyneuropathy: 12-month results of an open-label extension study*. Lancet Neurol. 2021 Jan;20(1):49-59. doi: 10.1016/S1474-4422(20)30368-9.

34. Gentile L, Russo M, Luigetti M, Bisogni G, Di Paolantonio A, Romano A, Guglielmino V, Arimatea I, Sabatelli M, Toscano A, Vita G, Mazzeo A. *Patisiran in hATTR Amyloidosis: Six-Month Latency Period before Efficacy*. Brain Sci. 2021 Apr 19;11(4):515. doi: 10.3390/brainsci11040515.

35. Geary RS, Norris D, Yu R, Bennett CF. *Pharmacokinetics, biodistribution and cell uptake of antisense oligonucleotides*. Adv Drug Deliv Rev. 2015;87:46-51. doi:10.1016/j.addr.2015.01.008

36. Benson MD, Kluve-Beckerman B, Zeldenrust SR et al. *Targeted suppression of an amyloidogenic transthyretin with antisense oligonucleotides*. Muscle Nerve. 2006;33(5):609-618. doi:10.1002/mus.20503

37. Ackermann EJ, Guo S, Benson MD et al. *Suppressing transthyretin production in mice, monkeys and humans using 2nd-Generation antisense oligonucleotides*. Amyloid Int J Exp Clin Investig Off J Int Soc Amyloidosis. 2016;23(3):148-157. doi:10.1080/13506129.2016.1191458

38. Benson MD, Waddington-Cruz M, Berk JL et al. *Inotersen Treatment for Patients with Hereditary Transthyretin Amyloidosis*. N Engl J Med. 2018;379(1):22-31. doi:10.1056/NEJMoa1716793

39. Dyck PJ, Kincaid JC, Dyck PJB, et al. *Assessing mNIS+7Ionis and international neurologists' proficiency in a familial amyloidotic polyneuropathy trial*. Muscle Nerve. 2017;56(5):901-911. doi:10.1002/mus.25563

40. Brannagan TH, Wang AK, Coelho T, Waddington Cruz M, Polydefkis MJ, Dyck PJ, Plante-Bordeneuve V, Berk JL, Barroso F, Merlini G, Conceição I, Hughes SG, Kwoh J, Jung SW, Guthrie S, Pollock M, Benson MD, Gertz M; NEURO-TTR open-label extension investigators. *Early data on long-term efficacy and safety of inotersen in patients with hereditary transthyretin amyloidosis: a 2-year update from the open-label extension of the NEURO-TTR trial*. Eur J Neurol. 2020 Aug;27(8):1374-1381. doi: 10.1111/ene.14285. Epub 2020 May 29.

41. Dasgupta NR, Rissing SM, Smith J, Jung J, Benson MD. *Inotersen therapy of transthyretin amyloid cardiomyopathy*. Amyloid Int J Exp Clin Investig Off J Int Soc Amyloidosis. 2020;27(1):52-58. doi:10.1080/13506129.2019.1685487

42. Coelho T, Ando Y, Benson MD, Berk JL, Waddington-Cruz M, Dyck PJ, Gillmore JD, Khella SL, Litchy WJ, Obici L, Monteiro C, Tai LJ, Viney NJ, Buchele G, Brambatti M, Jung SW, St L O'Dea L, Tsimikas S, Schneider E, Geary RS, Monia BP, Gertz M.*Design and Rationale of the Global Phase 3 NEURO-TTRansform Study of Antisense Oligonucleotide AKCEA-TTR-LRx (ION-682884-CS3) in Hereditary Transthyretin-Mediated Amyloid Polyneuropathy*. Neurol Ther. 2021 Feb 26. doi: 10.1007/s40120-021-00235-6. Online ahead of print.

IN BREVE

• Il disturbo dello spettro della neuromielite ottica (NMOSD) è una condizione infiammatoria autoimmune del sistema nervoso centrale (SNC) che si caratterizza per un decorso clinico per lo più polifasico, con episodi ricorrenti di attacchi acuti al midollo e al nervo ottico, isolati o in combinazione. A lungo considerata una variante estremamente aggressiva di sclerosi multipla (SM), oggi la NMOSD è considerata una entità nosologica a sé stante grazie alla scoperta di autoanticorpi specifici.
Negli ultimi anni sono stati compiuti notevoli progressi nella comprensione dei meccanismi patofisiologici della NMOSD e nuove terapie si stanno affacciando per contrastare tale grave e spesso mortale malattia infiammatoria. Dati incoraggianti provengono dagli studi con molecole dal meccanismo d'azione innovativo, tra cui alcuni anticorpi monoclonali diretti contro la cascata del complemento

L'AUTORE

Diego Centonze

UOC di Neurologia, IRCCS Neuromed, Pozzilli (IS) & Laboratorio di Immunopatologia Sinaptica, Dipartimento di Medicina dei Sistemi, Università Tor Vergata, Roma

Con il contributo non condizionante di ALEXION AstraZeneca Rare Disease

SYNOPSIS MALATTIE RARE

Il disturbo dello spettro della neuromielite ottica

INQUADRAMENTO CLINICO, DIAGNOSTICO E TERAPEUTICO

⊙ INTRODUZIONE

Con l'espressione disturbo dello spettro della neuromielite ottica (NMOSD) si definisce una malattia infiammatoria autoimmune del sistema nervoso centrale (SNC) che coinvolge principalmente i nervi ottici e il midollo spinale. Devic e Gault furono i primi a descrivere una serie di pazienti con neurite ottica, bilaterale o sequenziale, e mielite. La diagnosi di neuromielite ottica (NMO), anche identificata come malattia di Devic, poggiava classicamente sulla evidenza della combinazione di neurite ottica e di mielite, in assenza di altre condizioni patologiche del SNC che potessero spiegare tali disturbi. Per lungo tempo la NMO è stata considerata una variante estremamente aggressiva di sclerosi multipla (SM), tuttavia la scoperta di autoanticorpi sierici dotati di ruolo patogenetico ha portato a considerare tale patologia un'entità nosologica a sé stante. Oltre al ruolo fondamentale svolto da questi anticorpi, si sa che nella patogenesi della malattia svolgono un ruolo cruciale anche le cellule dell'immunità innata, alcune citochine infiammatorie come la IL-6 e i fattori della cascata del complemento (1, 2).

Il termine NMOSD è stato introdotto per la prima volta nel 2007, per includere anche quei casi che si presentano solo con neuriti ottiche ricorrenti o bilaterali oppure con mieliti trasverse longitudinalmente estese (LETM) **(FIGURA 1)**, che quindi non soddisfano pienamente i criteri diagnostici della NMO (3). Nel 2015, l'espressione NMOSD è stata infine proposta come termine unificante per comprendere l'intero spettro di questa malattia, che includesse quindi quei casi di NMO incompleta (ad esempio neuriti ottiche ricorrenti o un primo attacco di LETM ad alto rischio di ricorrenza), ma anche quelle forme cliniche caratterizzate da interessamento dell'encefalo, quali la sindrome dell'area postrema, la sindrome del tronco encefalico e la sindrome diencefalica (4).
Negli ultimi anni sono stati compiuti notevoli progressi nella comprensione di tale disordine, non solo rispetto al meccanismo patogenetico e alla diagnosi precoce della NMOSD, possibile grazie alla **scoperta di un anticorpo specifico contro la acquaporina-4 (AQ-4)**, ma anche rispetto alla individuazione di nuovi agenti terapeutici in grado di interferire a vari livelli con la cascata degli eventi

infiammatori che caratterizzano la malattia. Tali anticorpi sono diretti contro una proteina astrocitaria coinvolta nell'omeostasi cellulare dell'acqua.
Diversi studi hanno mostrato come gli anticorpi contro la AQ-4 possono essere assenti nel 20-30% di casi di NMOSD, anche in base al saggio diagnostico utilizzato. Inoltre, una notevole porzione di casi AQP-4 sieronegativi di NMOSD risulta essere positiva per l'anticorpo contro la glicoproteina della mielina oligodendrocitaria (MOG), cosicché oggi si considera la malattia associata agli anticorpi anti-MOG (MOGAD) una entità clinica distinta, nonostante la sovrapposizione di caratteristiche cliniche e radiologiche con la classica NMOSD con anticorpi anti-AQP4 (5,6). Esiste inoltre un sottogruppo di casi con tipica NMOSD che sono tuttavia sieronegativi tanto per gli anticorpi anti-AQ-4 che per gli anticorpi anti-MOG. Per alcuni di tali casi non può escludersi la possibilità di falsa negatività, ma resta tuttora non chiaro se possa esistere un terzo autoanticorpo capace di produrre quadri clinici di NMO (2,7).

⊙ EPIDEMIOLOGIA

La prevalenza della NMOSD è stimata intorno a 0,5-4/100.000 casi e può arrivare fino a 10/100.000 casi in alcuni gruppi razziali. Una prevalenza più elevata (3,5-4/100.000) è stata osservata negli asiatici orientali e nei giapponesi. I neri hanno una prevalenza più elevata rispetto ai bianchi, come riportato in uno studio inglese in cui la prevalenza è stata stimata in 1,8/100.000 casi tra la popolazione di pelle nera. Al contrario, il tasso di prevalenza tra i bianchi è stato costantemente riportato nell'ordine di 1 caso ogni 100.000 in vari studi. L'incidenza annuale tra i bianchi risulta essere compresa tra lo 0,5 e lo 0,8/milione di abitanti, con maggiore incidenza nelle popolazioni caratterizzate da maggiore prevalenza. L'incidenza della MOGAD è stata riportata essere di 1,6/milione, senza nessuna prevalenza tra i vari gruppi etnici. Uomini e donne sono colpiti allo stesso modo nella NMOSD monofasica, ma nella tipica NMOSD ricorrente, il rapporto femmina-maschio varia da 5:1 a 10:1. L'età media di insorgenza è compresa tra i 32 e i 41 anni, ma la malattia, in particolare la variante MOGAD, viene osservata anche nei bambini e sono stati segnalati casi anche nella popolazione anziana.
L'età media di esordio è più bassa tra i neri e gli asiatici rispetto ai bianchi. Gli attacchi all'encefalo e al tronco cerebrale sembrano inoltre più probabili nei pazienti neri e asiatici, mentre gli attacchi più gravi sono più frequenti nella popolazione nera, che quindi ha un rischio maggiore di sviluppare grave disabilità e morte in seguito a un attacco (8).

FIGURA 1 Sezione sagittale di RM dell'encefalo e midollo cervicale di una paziente con esordio clinico di NMOSD con tetraparesi e difficoltà respiratoria

Si evidenzia un'estesa lesione che interessa più metameri cervicali e si estende nel midollo allungato

⊙ MANIFESTAZIONI CLINICHE

La NMOSD ha un decorso tipicamente recidivante. Le ricadute si verificano entro l'anno nel 60% ed entro tre anni nel 90% dei casi, con un tasso annualizzato di ricadute di 0,77 (più del doppio rispetto alla SM) nonostante la terapia di mantenimento. La mielite trasversa rappresenta la presentazione più frequente di recidiva, seguita dalla neurite ottica. Il tempo tra le recidive è più breve nella NMOSD rispetto alla SM e anche la durata della ricaduta e il livello di massima disabilità sono maggiori nella NMOSD. Gli studi hanno dimostrato che la progressione della disabilità nella NMOSD avviene principalmente come effetto delle ricadute cliniche e non per fenomeni di progressione secondaria come è il caso della SM (9).
Gli attacchi di **neurite ottica** nella NMOSD, sebbene clinicamente simili agli attacchi osservati nella SM o nella neurite ottica isolata, sono caratterizzati da una più grave perdita del visus. Gli attacchi di neurite ottica sono per lo più unilaterali nella NMOSD, ma la neurite ottica ricorrente o la neurite ottica bilaterale simultanea sono considerate caratteristiche distintive della NMOSD. Gli attacchi di neurite ottica portano a grave disabilità visiva, spesso irreversibile nella NMOSD, a causa di un più grave danno neuro-assonale rispetto alla SM.
La **mielite** nella NMOSD di solito si manifesta come LETM, coinvolgente cioè tre o più segmenti vertebrali alla risonanza magnetica. La LETM può rappresentare in un'alta percentuale di pazienti una forma limitata di NMOSD. Va anche riportato che in un piccolo numero di pazienti può

anche essere osservata una minore estensione del coinvolgimento del midollo spinale. Le sindromi midollari sono caratterizzate da quadri rapidamente ingravescenti, contraddistinti dall'insorgenza di disturbi motori estremamente gravi, con paraplegia o tetraplegia irreversibili, spesso già dopo il primo attacco, ai quali si associano disturbi sfinterici e sensitivi. La patologia interessa poi spesso anche il midollo cervicale superiore e la giunzione bulbo-midollare e dà luogo a quadri di insufficienza respiratoria anche fatale **(FIGURA 1 a pagina 55)**.

Il **coinvolgimento del tronco dell'encefalo** può manifestarsi con compromissione della oculomozione o con la paralisi di altri nervi cranici. Può anche portare a insufficienza respiratoria neurogena e a morte. Altre manifestazioni da coinvolgimento del tronco dell'encefalo comprendono la perdita dell'udito, le vertigini, la paralisi facciale, la nevralgia del trigemino e il prurito di origine neurologica.

Il coinvolgimento dei nervi cranici nel loro tratto extrassiale è stato riportato nella MOGAD con una frequenza dell'1,1%. I nervi oculomotore, trigemino e vestibolococleare sono i nervi cranici in genere coinvolti.

La **sindrome dell'area postrema** si presenta clinicamente con nausea, vomito o singhiozzo, spesso incoercibili, e si associa a evidenza di danno degli organi circumventricolari. È stata segnalata nel 16-43% dei casi.

La **sindrome diencefalica** in corso di NMOSD si manifesta con narcolessia sintomatica, ipotermia, bradicardia e ipotensione.

Occasionalmente possono essere osservate manifestazioni insolite sotto forma di **encefalopatia**, **demielinizzazione cerebrale fulminante e leucoencefalopatia posteriore reversibile**.

La NMOSD ha un impatto molto significativo sulla qualità della vita delle persone colpite. Oltre alle ricadute, i fattori con maggior impatto negativo sul benessere fisico ed emotivo includono il **dolore**, la **disfunzione intestinale/vescicale**, le **disfunzioni sessuali** e l'incapacità lavorativa.

La **depressione** da moderata a grave si presenta nel 28% dei pazienti con NMOSD e si stima che circa il 40% dei pazienti con NMOSD e depressione potrebbe non ricevere un trattamento antidepressivo adeguato.

Il **dolore** è un sintomo molto frequente in corso di NMOSD, con una frequenza dell'86% nella NMOSD positiva per gli anticorpi anti-MOG e dell'83% nella NMOSD positiva per gli anticorpi anti-AQP-4. La cefalea sembra essere più frequente nella MOGAD.

Il **deterioramento cognitivo** nella NMOSD ha avuto meno attenzione rispetto alla SM, sebbene anche i pazienti con NMOSD lo riportino come una delle preoccupazioni più rilevanti. La prevalenza del deterioramento cognitivo varia tra il 30 e 70% nei diversi studi, in particolare nei domini dell'attenzione, del linguaggio, della memoria, della velocità di elaborazione e delle funzioni esecutive.

La NMOSD si caratterizza quindi per un decorso estremamente aggressivo. Il quadro clinico è contraddistinto da severe esacerbazioni di malattia, con sintomi che conseguono al danno che l'autoanticorpo induce nelle strutture nervose bersaglio. L'exitus si verifica nel 30% dei casi entro 15 anni dalla diagnosi in genere per insufficienza respiratoria acuta conseguente a una ricaduta bulbare di malattia (9).

> **"Le ricadute si verificano entro l'anno nel 60% ed entro tre anni nel 90% dei casi, con un tasso annualizzato di ricadute di 0,77 (più del doppio rispetto alla SM) nonostante la terapia di mantenimento"**

PATOGENESI

L'AQ-4 è una proteina-canale per l'acqua espressa nell'estremità dei pedicelli degli astrociti e, in misura minore, nelle cellule ependimali del SNC. La proteina AQ-4 ha diversi ruoli nel sistema nervoso, uno dei quali è quello di facilitare il movimento dell'acqua tra sangue, cervello e liquido cerebrospinale (CSF).

È coinvolta inoltre nella funzionalità degli astrociti come mediatori dell'accoppiamento tra attività neuronale e flusso ematico, nella formazione delle cicatrici gliali, nella trasduzione del segnale neurale e nella risposta neuroinfiammatoria.

Gli anticorpi contro l'AQ-4 sono prodotti in periferia e attraversano la barriera emato-encefalica durante le ricadute acute della malattia. Il legame tra l'anticorpo diretto contro la AQ-4 e la proteina AQ-4 sulla superficie degli astrociti ha molteplici conseguenze funzionali, come l'internalizzazione della proteina AQ-4 (insieme al trasportatore per il glutammato), la sua compromissione funzionale, la citotossicità sulle cellule astrocitarie mediata dal complemento e quella cellulo-mediata dipendente da anticorpi (ADCC). L'attivazione del complemento comporta il reclutamento di macrofagi attivati, che rilasciano citochine e radicali liberi dell'ossigeno, con conseguente distruzione di neuroni e oligodendrociti (10). La degranulazione delle cellule NK porta al rilascio di perforine e granzimi, che inducono ulteriore danno agli astrociti.

Nelle regioni carenti di AQ-4, il danno tissutale si produce come effetto delle alterazioni del trasporto degli aminoacidi eccitatori da parte degli astrociti, della sottoregolazione della subunità NR1 del recettore NMDA, dell'attivazione microgliale/macrofagica, del danno mitocondriale a carico degli assoni.

Il ruolo della **predisposizione genetica** è stato postulato in base alla evidenza che la NMOSD è più frequente nella popolazione non caucasica e alla dimostrazione di alcuni casi di malattia familiare. La positività per la IgG contro la AQ-4 è associata con l'HLA-DRB1*03 nella popolazione brasiliana e francese e con l'HLA-DPB1*0501 nella popolazione giapponese e cinese. Questi aplotipi sono anche associati ad altri disturbi autoimmuni come il lupus eritematoso sistemico (SLE) e la malattia di Graves. Malattie autoimmuni come miastenia gravis, SLE e sindrome di Sjögren sono descritte in associazione con la NMOSD e inoltre tali disturbi sono anche più comuni tra i familiari dei pazienti con NMOSD.

Le **infezioni** possono innescare l'esordio e le ricadute della NMOSD e nel 15-35% dei casi la NMOSD è preceduta da una infezione virale. Tra le infezioni virali, quelle da virus della varicella-zoster (VZV) sono le più comuni. Altri virus in grado di slatentizzare la NMOSD sono l'HIV, il CMV, l'EBV e il virus per l'epatite A. Come per la SM, si ritiene che i meccanismi attraverso cui un'infezione virale possa innescare la risposta autoimmunitaria possano essere molteplici:

1. Bystander activation: consiste in una reazione infiammatoria elicitata da un'infezione sistemica a danno delle cellule epiteliali che esprimono l'AQ-4. Tale danno innesca un processo che conduce alla presentazione dell'antigene AQ-4 alle cellule T e all'attivazione delle cellule B specifiche dell'AQP4.
2. Mimetismo molecolare: tale meccanismo si produce a causa della somiglianza tra gli epitopi strutturali di un agente infettivo e alcune proteine del self e conduce a un'erronea reazione immunitaria contro proteine del self.
3. Un'infezione sistemica può innescare un danno indipendente del SNC, a causa della secrezione di citochine pro-infiammatorie capaci di danneggiare gli astrociti e le cellule endoteliali.

⊙ ANATOMIA PATOLOGICA

Le lesioni della NMOSD si caratterizzano tipicamente per una significativa perdita della immunoreattività per l'AQ-4 e per la proteina gliofibrillare acida (GFAP) astrocitaria, suggerendo che il danno primario avvenga in questa malattia a carico delle cellule astrocitarie. Questa ipotesi è anche supportata dal rilevamento di elevati livelli di GFAP nel CSF dei pazienti con NMOSD AQ-4-sieropositivi durante la fase acuta di malattia.
Esistono sei diversi tipi di lesioni identificate nella NMOSD:

Tipo 1: lesioni attive con attivazione del complemento e infiltrazione granulocitaria.
Tipo 2: lesioni cistiche e necrotiche con grave distruzione tessutale.
Tipo 3: lesioni caratterizzate da degenerazione Walleriana degli assoni coinvolti nelle lesioni infiammatorie.
Tipo 4: lesioni con perdita selettiva di AQ-4 senza danno strutturale.
Tipo 5: lesioni attive astrocitarie, con rigonfiamento e vacuolizzazione citoplasmatica, perlatura e dissoluzione dei loro processi e alterazioni nucleari simil-apoptotici.
Tipo 6: distrofia astrocitaria e demielinizzazione.

Le lesioni nella sostanza grigia corticale si presentano con perdita a chiazze di neuroni corticali nello strato II-IV, perdita di immunoreattività dell'AQP4 sugli astrociti nello strato I, attivazione microgliale nello strato II e infiltrazione linfocitaria nelle meningi, senza alcuna evidenza di demielinizzazione corticale.

⊙ TRATTAMENTO

Contrariamente alla sclerosi multipla, il declino funzionale e l'invalidità permanente nella NMOSD sono principalmente influenzati da ricadute cliniche gravi e spesso pericolose per la vita. Pertanto, la strategia di trattamento per i pazienti con diagnosi di NMOSD consiste in una gestione aggressiva delle recidive acute seguita da terapie immunosoppressive preventive a lungo termine (11,12).

Gestione acuta

Gli obiettivi del trattamento acuto sono quelli di ridurre l'infiammazione, accelerare il recupero e limitare i danni irreversibili. Il cardine del trattamento è il metilprednisolone e.v. ad alte dosi, 1.000 mg per 3-5 giorni. La plasmaferesi, 5-7 cicli a giorni alterni, può essere utilizzata in combinazione con gli steroidi nei casi refrattari. Ci sono prove di un migliore beneficio clinico con l'inizio precoce della plasmaferesi.

Terapie di mantenimento

Prima di giugno 2019 non esistevano terapie immonologiche approvate dalla FDA per la NMOSD. Le terapie di mantenimento convenzionali più comunemente utilizzate sono rituximab, azatioprina e micofenolato mofetile, che sono state utilizzate off label per decenni. Le terapie immunosoppressive come il metotrexato, il mitoxantrone e la ciclofosfamide hanno dimostrato di essere utili nella NMOSD altamente attiva, ma sono raramente utilizzate a causa dei loro profili rischio-beneficio meno favorevoli. La terapia di mantenimento della NMOSD con farmaci modificanti il decorso di malattia (DMTs) mira a ridurre il rischio di nuove riattivazioni di malattia mediante l'utilizzo di immunosoppressori ad ampio spettro (azatioprina, micofenolato mofetile, mitoxantrone, ciclofosfamide) e di farmaci biologici che mirano a interferire direttamente con i meccanismi patogenetici della malattia, mediante

gli anticorpi monoclonali anti-linfociti B (rituximab). Tutti questi trattamenti vengono ampiamente utilizzati come strategia terapeutica di prima linea, con risultati spesso soddisfacenti, almeno nel breve termine. A oggi mancano studi di confronto head-to-head tra i vari DMTs utilizzati per la prevenzione degli attacchi della NMOSD, né disponiamo di comparazioni indirette tra tali farmaci, che appaiono tuttavia tutti dotati di una certa efficacia e vengono pertanto comunemente prescritti nella pratica clinica. Va tuttavia specificato che il loro impiego nel contesto della NMOSD segue protocolli di maggiore aggressività rispetto a quelli comunemente impiegati per il trattamento della SM, in cui gli stessi agenti vengono impiegati generalmente a dosaggi cumulativi più bassi e, nel caso delle terapie infusionali mitoxantrone, ciclofosfamide e rituximab, con maggiori intervalli di tempo tra le somministrazioni. Nel caso del rituximab, per esempio, questo farmaco viene generalmente somministrato a intervalli di tempo prestabiliti per il trattamento della SM, indipendentemente quindi dai livelli di linfociti B circolanti e similmente a quanto avviene con l'ocrelizumab (ogni 6 mesi), mentre viene calibrato in base ai livelli di linfociti B circolanti nel caso della NMOSD, in cui la percentuale dei linfociti B dovrebbe essere tenuta costantemente allo 0% (13). Da tali considerazioni ne discende la maggiore probabilità di effetti collaterali secondari alla più massiccia immunosoppressione nei pazienti con NMOSD in trattamento. Se a questo aggiungiamo la considerazione che alcuni pazienti continuano ad avere ricadute cliniche anche in corso di trattamento (non infrequentemente anche in pazienti con 0 linfociti B circolanti) e che tali ricadute cliniche sono purtroppo ben più gravi di quelle della SM, ne consegue l'ovvia conclusione che la NMOSD resta tuttora una malattia che necessita di ulteriori opzioni terapeutiche, più sicure e più efficaci. Buone possibilità sembrano provenire dagli studi con gli anticorpi monoclonali diretti contro specifici target della cascata infiammatoria che caratterizza la patologia, alcuni di questi rappresentati da inibitori della porzione terminale del complemento, meccanismo implicato nella patogenesi della NMOSD (14,15,16).

Ringraziamenti

Ringrazio ***Carlo Centonze*** per il lavoro di revisione del presente manoscritto

Bibliografia

1. Du Y, Li K, Liu W, et al. *Recent Advances in Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder: Pathogenesis, Mechanisms and Potential Treatments*. Curr Pharm Des. 2021 Mar 28. doi: 10.2174/1381612827666210329101335. Online ahead of print.

2. Gospe SM 3rd, Chen JJ, Bhatti MT. *Neuromyelitis optica spectrum disorder and myelin oligodendrocyte glycoprotein associated disorder-optic neuritis: a comprehensive review of diagnosis and treatment*. Eye (Lond). 2021 Mar;35(3):753-768. doi: 10.1038/s41433-020-01334-8. Epub 2020 Dec 15.

3. Clarke L, Arnett S, Lilley K, et al. *Magnetic resonance imaging in neuromyelitis optica spectrum disorder*. Clin Exp Immunol. 2021 Jun 2. doi: 10.1111/cei.13630. Online ahead of print.

4. Salama S, Levy M. *Bright spotty lesions as an imaging marker for neuromyelitis optica spectrum disorder*. Mult Scler. 2021 Feb 26:1352458521994259. doi: 10.1177/1352458521994259. Online ahead of print.

5. Ambrosius W, Michalak S, Kozubski W, Kalinowska A. *Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein Antibody-Associated Disease: Current Insights into the Disease Pathophysiology, Diagnosis and Management*. Int J Mol Sci. 2020 Dec 24;22(1):100. doi: 10.3390/ijms22010100.

6. Kaushik M, Burdon MA. *Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein Antibody-Associated Optic Neuritis-A Review*. J Neuroophthalmol. 2021 Apr 14. doi: 10.1097/WNO.0000000000001234. Online ahead of print.

7. Li X, Zhang C, Jia D, et al. *The occurrence of myelin oligodendrocyte glycoprotein antibodies in aquaporin-4-antibody seronegative Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder: A systematic review and meta-analysis*. Mult Scler Relat Disord. 2021 May 28;53:103030. doi: 10.1016/j.msard.2021.103030. Online ahead of print.

8. Papp V, Magyari M, Aktas O, et al. *Worldwide incidence and prevalence of Neuromyelitis Optica: A Systematic Review*. Neurology. 2021 Jan 12;96(2):59-77. doi: 10.1212/WNL.0000000000011153. Epub 2020 Dec 11.

9. Paul S, Mondal GP, Bhattacharyya et al*., Neuromyelitis optica spectrum disorders*

J Neurol Sci. 2021 Jan 15;420:117225. *doi: 10*.1016/j.jns.2020.117225.Epub 2020 Nov 12.

10. Asavapanumas N, Tradtrantip L, Verkman AS. *Targeting the complement system in neuromyelitis optica spectrum disorder*. Expert Opin Biol Ther. 2021 Feb 16:1-14. doi: 10.1080/14712598.2021.1884223. Online ahead of print.

11. Held F, Klein AK, Berthele A. *Drug Treatment of Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders: Out with the Old, in with the New? Immunotargets Ther*. 2021 Mar 19;10:87-101. doi: 10.2147/ITT.S287652. eCollection 2021.

12. Tugizova M, Vlahovic L, Tomczak A, et al. *New Therapeutic Landscape in Neuromyelitis Optica*. Curr Treat Options Neurol. 2021;23(4):13. doi: 10.1007/s11940-021-00667-3. Epub 2021 Mar 30.

13. Wang Y, Chang H, Zhang X, Yin L. *Efficacy of rituximab in the treatment of neuromyelitis optica spectrum disorders: An update systematic review and meta -analysis*. Mult Scler Relat Disord. 2021 May;50:102843. doi: 10.1016/j.msard.2021.102843. Epub 2021 Feb 13.

14. Elsbernd PM, Hoffman WR, Carter JL, Wingerchuk DM. *Interleukin-6 inhibition with tocilizumab for relapsing MOG-IgG associated disorder (MOGAD): A case-series and review*. Mult Scler Relat Disord. 2021 Feb;48:102696. doi: 10.1016/j.msard.2020.102696. Epub 2020 Dec 16.

15. Romeo AR. *Recent advances in the treatment of neuromyelitis optica spectrum disorders*. Curr Opin Rheumatol. 2021 May 1;33(3):233-239. doi: 10.1097/BOR.0000000000000791

16. Velasco M, Zarco LA, Agudelo-Arrieta M, et al. *Effectiveness of treatments in Neuromyelitis optica to modify the course of disease in adult patients*. Systematic review of literature. Mult Scler Relat Disord. 2021 May;50:102869. doi: 10.1016/j.msard.2021.102869. Epub 2021 Feb 25.

nonchiamatemi morbo

STORIE DI RESISTENZA AL PARKINSON

mostra fotografica parlante
storie di resistenza al Parkinson

fotografie di **Giovanni Diffidenti**
voci di **Claudio Bisio e Lella Costa**

Guarda le immagini, ascolta le storie
con l'app gratuita
per il tuo smartphone
(la mostra richiede l'utilizzo degli auricolari)

nonchiamatemimorbo.info

Campagna promossa da Confederazione Parkinson Italia

con l'adesione di

European Parkinson's Desease Association (E.P.D.A.) - Associazione Italiana Parkinsoniani
Fondazione Grigioni - Comitato Italiano Associazioni Parkinson - Accademia LIMPE-DISMOV
Fondazione Limpe per il Parkinson Onlus - Fresco Parkinson Institute - Società Italiana Neurologia (S.I.N.)
Cittadinanzattiva - Associazione Carer caregiver familiari
Fed. Cure Palliative - Fed. Italiana medici di famiglia (FIMMG) - Fondazione Valter Longo

Parkinson Italia ONLUS - Via S. Vittore 16 - 20123 MILANO- Tel. 3487585755
www.parkinson-italia.it www.nonchiamatemimorbo.info

IN BREVE

• La miastenia gravis (MG) rappresenta un paradigma di malattia autoimmune. In analogia con altre patologie della stessa categoria, l'eziopatogenesi della MG è multifattoriale, e diversi elementi (fattori genetici, ambientali, immunitari) concorrono alla genesi di malattia. Clinicamente la MG si caratterizza per la presenza di ipostenia e affaticabilità a carico di diversi distretti muscolari; i muscoli della faccia sono coinvolti con maggiore frequenza. I sintomi possono variare da un momento all'altro, il che rende l'espressione fenotipica estremamente variabile anche nei singoli casi

L'AUTORE

Renato Mantegazza

U.O. Neurologia IV Neuroimmunologia e Malattie Neuromuscolari Fondazione IRCCS Istituto Neurologico "Carlo Besta", Milano

Con il contributo non condizionante di ALEXION AstraZeneca Rare Disease

SYNOPSIS MALATTIE RARE

Miastenia gravis

INQUADRAMENTO CLINICO, DIAGNOSTICO E TERAPEUTICO

⊙ DEFINIZIONE ED EPIDEMIOLOGIA

La miastenia gravis (MG) viene considerata il prototipo dei disordini sinaptici autoimmuni. È causata nella maggior parte dei casi dalla presenza di autoanticorpi diretti contro il recettore nicotinico dell'acetilcolina (AChR), di cui determinano una riduzione quantitativa e la conseguente alterazione della trasmissione neuromuscolare, che si traduce in affaticabilità e ipostenia [1].
La MG in Italia secondo un recentissimo studio ha una prevalenza di 28,9/100.000 individui [2]; l'incidenza della malattia non è definita, tuttavia in uno studio effettuato nella provincia di Trento l'incidenza annuale media per gli anni 2005-2009 è stata di 14,8 per milione di anni persone [3]. La MG può esordire a qualsiasi età, ma esiste un picco bimodale di incidenza, il primo che interessa nella terza decade prevalentemente le donne, il secondo, nella sesta e settima decade, soprattutto gli uomini. Negli ultimi anni le prime visite registrano un aumento assoluto di pazienti in cui la insorgenza della malattia avviene dalla sesta decade di età in poi **(FIGURA 1)**. La classificazione della MG può essere fatta in base a criteri clinici, immunologici o misti clinico-patologici **(TABELLE 1 E 2)**.

⊙ PATOGENESI

La forma classica è associata alla presenza di anticorpi contro AChR. Il meccanismo patogenetico principale della MG è rappresentato dalla modulazione antigenica indotta da questi anticorpi. La modulazione si realizza per mezzo di tre meccanismi tra loro interdipendenti: un aumento della quota di AChR internalizzato e successivamente degradato dalla fibrocellula muscolare, la lisi complemento-mediata della giunzione neuromuscolare e il blocco diretto di AChR. Negli ultimi anni sono stati riconosciuti altri autoanticorpi diretti contro proteine della giunzione neuromuscolare: la tirosin-kinasi muscolo specifica (MuSK) e la lipoprotein receptor-related protein 4 (LRP4); tali anticorpi hanno una attività patogentica e individuano forme cliniche caratteristiche.
Sono stati identificati altri anticorpi diretti contro antigeni muscolari il cui valore patogenetico è tuttora non ben definito: anticorpi anti-miosina, titina, actina, α-actinina, filamina, vinculina, tropomiosina e il recettore della rianodina (RyR); anti-titina e anti-RyR sono stati osservati con alta frequenza nei pazienti MG portatori di timoma o nei soggetti più anziani **(FIGURA 2 a pagina 63)**.
Il ruolo immunopatogenetico degli anticorpi anti-MuSK, presenti in circa il 10% dei casi, è stato confermato da evidenze cliniche e sperimentali. Il ruolo immunopatogenetico degli anticorpi anti-LRP4, presenti in circa il 2% dei pazienti, non è ancora completamente chiarito sebbene si pensi che questi anticorpi siano funzionalmente similari agli anti-AChR; in particolare, mentre gli anticorpi anti-AChR e MuSK sono mutualmente esclusivi, gli anticorpi anti-LRP4 possono essere presenti in associazione con entrambi gli anticorpi anti-AChR o MuSK [4].

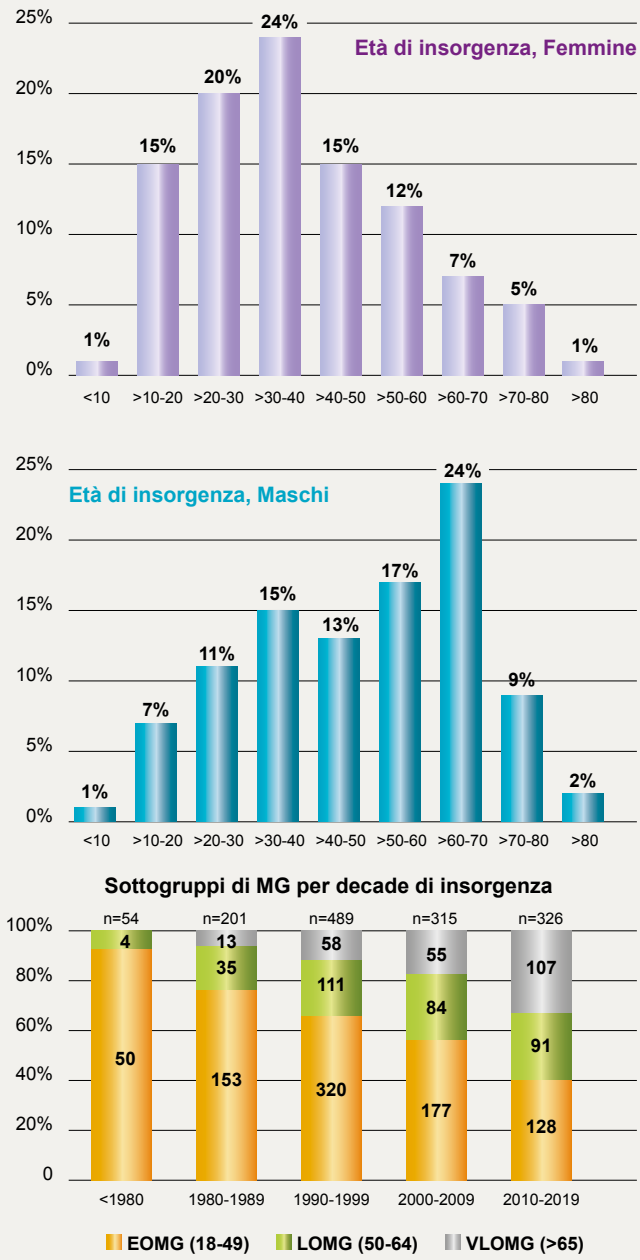
La miastenia grave è un prototipo di malattia autoimmune e la sua eziopatogenesi, come per altre malattie di questa categoria, è multifattoriale in cui diversi elementi concorrono alla genesi della malattia **(FIGURA 3 a pagina 64)**. Tra questi elementi riconosciamo come cruciali i seguenti: a) una componente genetica con una predominanza dell'immunogenetica (es. HLA); b) una componente ambientale in cui si riconoscono diversi fattori: dalla storia infettivologica, agli ormoni, alla esposizione a farmaci nocivi per la giunzione neuromuscolare; c) una componente disimmunitaria in cui meccanismi alterati portano a una mancata (o ridotta) regolazione del sistema immunitario o una anomala attivazione di linfociti B e T [5].

Il timo, organo primario per la formazione del repertorio immunologico nell'uomo, è dall'inizio della storia della MG un organo centrale sul piano della patogenesi e del trattamento ancor prima del riconoscimento di malattia autoimmune. È stato indagato come possibile sito di origine della MG per diversi motivi: in effetti circa il 75% dei pazienti miastenici mostra anormalità timiche e tra queste ritroviamo l'iperplasia follicolare, la timite, e il timoma; circa 1/3 dei pazienti presenta un timo involuto; il timo involuto in realtà contiene foci di tessuto timico funzionante sul piano immunologico **(FIGURA 4 a pagina 64)**.

Sia nell'individuo normale, sia in quello miastenico, il timo contiene cellule mioidi che esprimono AChR o molecole affini dal punto di vista molecolare. Una variante di queste molecole e un difetto dell'omeostasi immunitaria possono condurre a una rottura della tolleranza immunologica con produzione di autoanticorpi patogenetici, rendendo il timo un organo centrale nell'induzione e nel mantenimento del processo autoimmune nella MG.

Lo studio dei meccanismi molecolari coinvolti nella patogenesi intra-timica della MG ha recentemente portato alla scoperta di un contributo significativo delle infezioni virali e della risposta immunitaria innata, mediata dai recettori Toll-like (TLRs), allo sviluppo dell'autoimmunità. È stato evidenziato come il timo dei pazienti miastenici sia caratterizzato da uno stato infiammatorio cronico e dall'anomala over-espressione di alcuni membri della famiglia dei TLRs (TLR3, 4, 7 e 9), la cui attivazione incontrollata potrebbe essere responsabile di alterazioni immunologiche in grado di promuovere o favorire processi di autosensibilizzazione e autoreattività. La ricerca di patogeni nel timo ha parallelamente consentito di dimostrare la presenza di un'infezione cronica da poliovirus in una piccola percentuale di pazienti, e l'anomala persistenza e riattivazione del virus di Epstein-Barr, quale caratteristica comune dei timi miastenici iperplastici, suggerendo così l'esistenza di una stretta relazione tra virus, immunità innata e autoimmunità nella MG. Da un punto di vista terapeutico, questi risultati aprono nuove prospettive nelle quali componenti virali e/o membri del sistema immunitario innato potrebbero costituire futuri bersagli farmacologici di nuove e più efficaci strategie di cura per la MG [5, 6].

FIGURA 1 Insorgenza della MG in Italia



Nei pannelli superiori sono riportati gli istogrammi dell'età di insorgenza distinti in base al sesso; nel pannello inferiore sono riportati istogrammi divisi per decade di insorgenza con le diverse forme di MG: in arancione i pazienti a insorgenza precoce, in verde i pazienti a insorgenza tardiva e in grigio i pazienti con insorgenza oltre i 65 anni.

TABELLA 1 Classificazione della Myasthenia Gravis Foundation of America (MGFA)

CLASSE I	Qualsiasi grado di debolezza dei muscoli extraoculari; può essere presente debolezza alla chiusura degli occhi; la stenia negli altri distretti muscolari è normale
CLASSE II	Debolezza lieve che interessa altri distretti rispetto a quello oculare
IIA	Interessa prevalentemente gli arti, la muscolatura assiale o entrambi; può essere presente anche minor coinvolgimento dei muscoli orofaringei
IIB	Interessa principalmente la muscolatura orofaringea, respiratoria o entrambe; può presentare anche minore o uguale coinvolgimento degli arti e/o della muscolatura assiale
CLASSE III	Debolezza moderata che interessa altri distretti rispetto a quello oculare
IIIA	Interessa prevalentemente gli arti, la muscolatura assiale o entrambi; può essere presente anche minor coinvolgimento dei muscoli orofaringei
IIIB	Interessa principalmente la muscolatura orofaringea, respiratoria o entrambe; può presentare anche minore o uguale coinvolgimento degli arti e/o della muscolatura assiale
CLASSE IV	Debolezza severa che interessa altri distretti rispetto a quello oculare
IVA	Interessa prevalentemente gli arti, la muscolatura assiale o entrambi; può essere presente anche minor coinvolgimento dei muscoli orofaringei
IVB	Interessa principalmente la muscolatura orofaringea, respiratoria o entrambe; può presentare anche minore o uguale coinvolgimento degli arti e/o della muscolatura assiale
CLASSE V	Definita dall'intubazione, con o senza ventilazione meccanica, eccetto quando utilizzata durante la routine postoperatoria. L'uso di sondino naso-gastrico senza intubazione pone il paziente nella classe IVb

CLINICA

Il quadro clinico è dominato da ipostenia e affaticabilità che coinvolgono diversi distretti muscolari e che caratteristicamente si manifestano con fluttuazioni espressive, talvolta associate allo sforzo fisico. I sintomi possono variare nell'arco della giornata e da un giorno all'altro, rendendo l'espressione fenotipica molto variabile anche nei singoli casi. Nella **FIGURA 5 A pagina 65** vediamo che i muscoli della faccia sono quelli più frequentemente colpiti (95%), seguono quelli prossimali agli arti superiori e inferiori (60%) e poi quelli distali (30%).
In circa il 15% dei pazienti i deficit motori rimangono confinati ai muscoli responsabili dell'oculomozione estrinseca. Un mancato coinvolgimento della muscolatura scheletrica o bulbare dopo 1 anno di malattia rende altamente probabile che non si abbia una generalizzazione della malattia.
L'85% dei pazienti presenta invece disturbi generalizzati che interessano i muscoli a innervazione ponto-bulbare e quelli scheletrici, determinando deficit facciali (es. snarl smile), disfagia, rinolalia, deficit della masticazione, della respirazione e della forza degli arti. A livello segmentario, il deficit motorio coinvolge frequentemente i gruppi muscolari prossimali ed estensori distali degli arti superiori, i muscoli flessori degli arti inferiori e i mu-

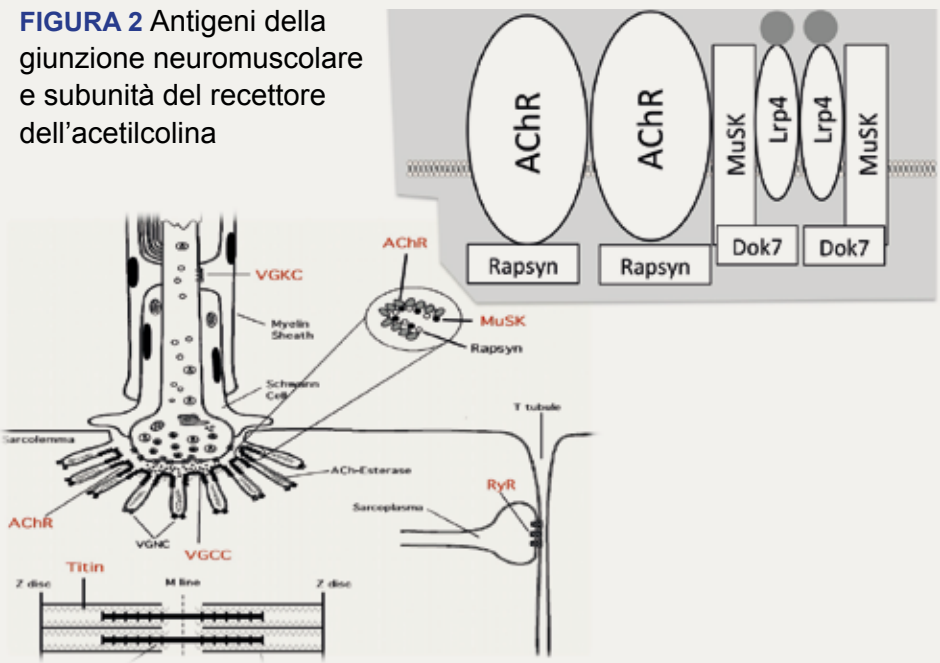
TABELLA 2 Classificazione della MG sulla base dell'età di insorgenza e relazione con istologia timica

FORMA CLINICA	ETÀ INSORGENZA	ISTOLOGIA TIMICA (Classification WHO)	ASSOCIAZIONE HLA
MG neonatale	Alla nascita (da madri miasteniche)	n.n.	n.n.
MG pediatrica	Pre-pubertà	Iperplasia timica o timite	B*46-DRB1*09# DRB1*1302§
MG a esordio precoce	Pubertà - < 40 anni	Iperplasia timica o timite	B8 e -DR3
MG a esordio tardivo	> 40-50 anni	Timo involuto > Iperplasia timica	B7 e DRB1*15
MG timoma	20–70 anni	B2>AB>B1>A>B3	DQB1*05

Note: # nella popolazione cinese; § nella popolazione giapponese; n.n., non noto

scoli flessori del collo. L'ipostenia dei muscoli respiratori e della deglutizione può essere così severa da richiedere un intervento medico urgente e assistenza ventilatoria. In questi casi si parla di "crisi miastenica".
La MG può essere classificata in modo differente a seconda delle variabili prese in considerazione; quindi possiamo avere una classificazione clinica **(TABELLA 1)**, una classificazione immunologica oppure una classificazione che consideri età di insorgenza e istologia timica **(TABELLA 2)**. L'originale classificazione di Osserman è stata sostituita da quella della Myasthenia Gravis Foundation of America (MGFA) utile per definire gli stadi della malattia **(TABELLA 1)**.
La classificazione immunologica si basa sulla presenza degli autoanticorpi: A) anticorpi anti-AChR; b) anticorpi anti-MuSK; c) anticorpi anti-LRP4 (talvolta questi pazienti possono essere positivi per AChR o MuSK); pazienti sieronegativi, caratterizzati da una triplice negatività autoanticorpale.
La MG viene generalmente considerata una singola entità, ma esistono sottotipi di pazienti che differiscono tra loro riguardo l'età dell'esordio, la patologia timica, gli antigeni HLA, il fenotipo e la presenza nel siero di anticorpi diretti contro AChR o altre proteine. In base a questi parametri si distinguono diverse forme: 1) MG dell'infanzia, rara nei Caucasici e con una percentuale relativamente alta di pazienti sieronegativi per gli anticorpi diretti verso AChR; 2) MG a insorgenza precoce, si manifesta dopo l'adolescenza ed è più comune nelle donne. La maggior parte di questi pazienti ha anticorpi circolanti diretti contro AChR e altri anticorpi verso altri antigeni muscolari differenti od organo specifici. È frequente il riscontro di iperplasia del timo. Circa il 60% di questi pazienti ha un aplotipo HLA-B8 e -DR3; 3) MG a insorgenza tardiva, con esordio dopo i 40-50 anni, lievemente più comune negli uomini. In questi pazienti è frequente il rilievo di atrofia del timo e di associazione con HLA-B7 e -DR2. Il titolo degli anticorpi diretti verso AChR è spesso basso; 4) MG associata a timoma, con un picco di incidenza tra la quarta e la sesta decade di vita e non chiara associazione con antigeni HLA. Sono frequenti i sintomi bulbari. Gli anticorpi contro AChR sono rintracciabili nel 100% dei pazienti e nell'84% sono presenti anticorpi diretti verso antigeni del muscolo striato, in particolare titina e rianodina, utilizzati come marker della presenza di timoma.
Studi neurofisiologici e neuropato-

FIGURA 2 Antigeni della giunzione neuromuscolare e subunità del recettore dell'acetilcolina



Note: RyR, recettore della rianodina; VGCC, canale del calcio voltaggio-dipendente; VGKC, canale del potassio voltaggio-dipendente; MuSK, tirosin-chinasi muscolo-specifica; Lrp4, lipoprotein receptor-related protein 4; Dok7, docking protein 7.

TABELLA 3 MG e farmaci

FARMACI DA EVITARE	FARMACI POTENZIALMENTE PERICOLOSI
• Antibiotici aminoglicosidici	• Benzodiazepine
• Antiaritmici chinidinici e betabloccanti	• Calcioantagonisti
• Clorochina	• Analgesici (morfina, codeina, alcaloidi dell'oppio)
• D-penicillamina	• Magnesio
• Lidocaina, procaina (usati per via e.v.; non controindicati in ambito odontoiatrico)	• Sali di litio e fenotiazine
• Succinilcolina	

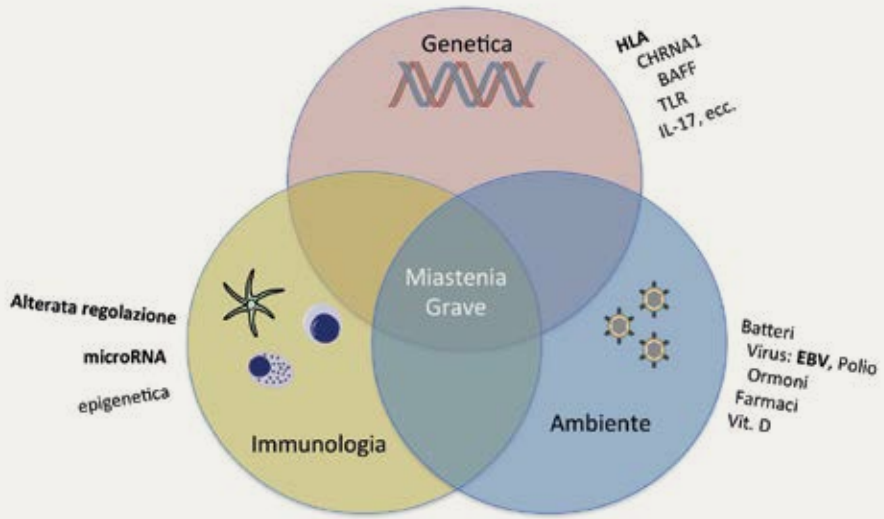
logici hanno dimostrato la possibile presenza di alterazioni subcliniche generalizzate. Il 40-60% dei pazienti non ha anticorpi contro AChR, mentre nei restanti sono presenti a basso titolo.

Un discorso a parte merita la MG sieronegativa generalizzata, in cui gli anticorpi diretti verso AChR non sono individuabili con le metodiche radioimmunologiche standard. Evidenze cliniche e sperimentali indicano che un fattore umorale sia comunque implicato nella patogenesi. È una forma presente in circa il 15% dei miastenici: la percentuale varia in diversi studi dal 5 al 30% [7]. Colpisce soggetti di età inferiore ai 60 anni e non presenta associazioni con patologie del timo. Nei pazienti sieronegativi il quadro clinico è dominato da sintomi a carico della muscolatura bulbare, oculare e respiratoria, con un relativo minor coinvolgimento della muscolatura segmentaria. Inoltre, questa forma è meno responsiva al trattamento immunosoppressivo. Più recentemente stanno entrando nella diagnostica test chiamati CBA (Cell Based Assay) che avrebbero una maggiore sensibilità nel rilevare anticorpi diretti contro epitopi conformazionali; tuttavia questa ipotesi deve essere ancora verificata in studi caratterizzati da ampie casistiche.

Una percentuale dei pazienti negativi per anticorpi anti-AChR che va dal 20 al 40% a seconda delle popolazioni ha anticorpi di tipo IgG (prevalentemente IgG4) diretti contro MuSK, una tirosin-chinasi muscolo-specifica importante per il clustering agrina-indotto di AChR durante lo sviluppo. Una percentuale ancora più bassa di pazienti sieronegativi possiede anticorpi contro LRP4.

Infine una menzione riguardo la MG neonatale, transitoria, che colpisce circa il 10% dei bambini nati da madre miastenica. È causata dal passaggio transplacentare di anticorpi materni di tipo IgG diretti verso AChR.

FIGURA 3 I tre principali fattori che concorrono allo sviluppo della miastenia grave



Note: in grassetto sono rappresentati gli elementi considerati più importanti, ancorché non mutualmente esclusivi per lo sviluppo della malattia

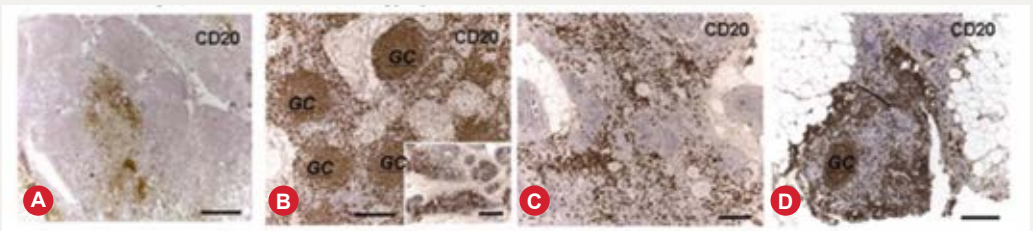
DIAGNOSI

La diagnosi si basa sulla storia clinica, sull'esame obiettivo, sullo studio neurofisiologico e sulla determinazione del titolo anticorpale. In Italia sono state sviluppate raccomandazioni per la diagnosi e il trattamento della MG [8].

Il valore del test farmacologico (test al Tensilon) è stato notevolmente ridimensionato in quanto è ritenuto di scarsa sensibilità e specificità, e nei centri specialistici è stato sostanzialmente abbandonato.

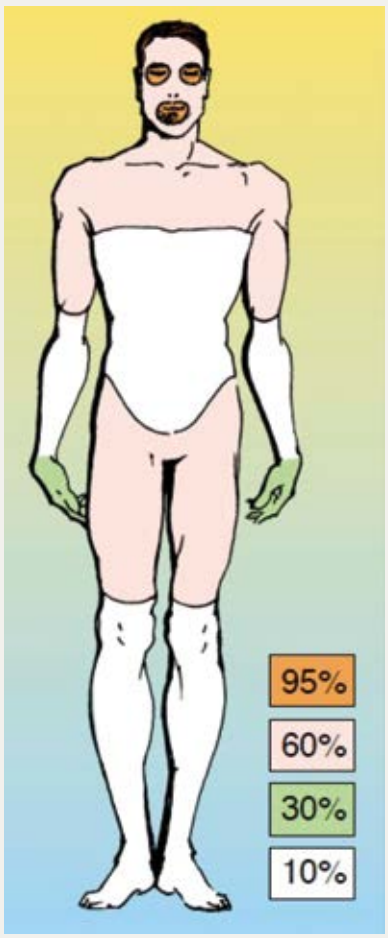
Lo studio neurofisiologico si basa su due differenti esami: il test di stimolazione ripetitiva di nervi motori e l'elettromiografia di singola fibra (SFEMG). Il test di stimolazione ripetitiva a bassa frequenza (3 Hz) dimostra un decremento di ampiezza del potenziale d'azione motorio composto (CMAP). È considerata significativa una risposta decrementale maggiore del 10% tra il primo e il quinto CMAP indotto dal treno di stimoli. Il valore principale

FIGURA 4 Istologia del timo



A, timo di controllo; **B**, iperplasia follicolare; **C**, timite o iperplasia diffusa; **D**, timo involuto

FIGURA 5 Rappresentazione schematica del coinvolgimento muscolare all'inizio della miastenia grave



di questa metodica è costituito dalla sua specificità, che permette di differenziare tra sindromi miasteniche pre- (in particolare la sindrome di Lambert-Eaton) e post-sinaptiche utilizzando diverse frequenze di stimolazione.
La SFEMG mostra la presenza di rallentamento o blocco della trasmissione neuromuscolare che si traduce in un aumento del jitter, cioè dell'intervallo di tempo tra i potenziali d'azione prodotti da due fibre muscolari appartenenti alla stessa unità motoria. La SFEMG è un esame estremamente sensibile, essendo positivo in circa il 90% dei pazienti miastenici. I pazienti MuSK-positivi sembrano mostrare un quadro di SFEMG meno severo rispetto a quelli MuSK-negativi (9); nei pazienti MuSK-positivi il test di stimolazione ripetitiva è meno frequentemente alterato: circa il 12% della casistica.
La diagnosi di MG è supportata dalla ricerca di anticorpi diretti contro antigeni della giunzione neuromuscolare: AChR, MuSK e LRP4. Per dosare gli anticorpi anti-AChR lo standard di riferimento è un metodo radioimmunologico che permette di misurare gli anticorpi che legano l'AChR umano marcato con bungarotossina I^{125}. La positività del test è altamente specifica per la MG; tuttavia gli anticorpi anti-AChR sono rintracciabili solo nell'80-90% dei pazienti con MG generalizzata e in una proporzione inferiore, circa il 50%, nei pazienti con la miastenia oculare pura. Il 100% dei pazienti con timoma è positivo agli anticorpi anti-AChR. Il titolo anticorpale sierico non correla con la gravità clinica della malattia, mentre correla con la risposta a lungo termine al trattamento immunosoppressivo (prednisone e azatioprina) e con la timectomia.

⊙ TRATTAMENTO

Il trattamento attuale della MG prevede un approccio a diversi livelli: 1. terapia sintomatica; 2. terapia immunosoppressiva cronica; 3. terapia "rescue" delle crisi miasteniche o dei peggioramenti repentini (trattamenti immunomodulanti); 4. timectomia. Questo approccio multistep è chiaramente riassunto nelle Linee guida italiane formalizzate nel 2019 e che distinguono l'approccio per la miastenia oculare da quella generalizzata [8].
Trattamento sintomatico. Gli agenti anticolinesterasici rappresentano la terapia sintomatica di prima linea in tutti i pazienti miastenici che può rimanere l'unico trattamento per le forme lievi. Il farmaco più impiegato è il bromidrato di piridostigmina, la cui azione inizia entro 15-30 minuti e prosegue per 3-4 ore; il dosaggio iniziale prevede dai 30 ai 60 mg ogni 4-6 ore e può essere aumentato a 60-90 mg ogni 3 ore. Inoltre è disponibile una preparazione di piridostigmina a rilascio prolungato. I principali effetti collaterali sono l'iperattività gastrointestinale e l'aumento delle secrezioni respiratorie e salivari.
Terapia immunosoppressiva. La terapia immunosoppressiva di prima scelta è basata sulla somministrazione cronica di prednisone, alla posologia media di 1-1,5 mg/kg di peso; tale farmaco è indicato in caso di MG generalizzata o bulbare in cui il trattamento con anticolinesterasici sia inefficace, nei pazienti con forme oculari invalidanti non responsive agli anticolinesterasici o in caso di crisi miastenica. Gli effetti collaterali più frequenti sono aumento di peso, cataratta, iperglicemia, ipertensione, osteoporosi; è pertanto necessario uno stretto follow-up dei pazienti che includa anche le adeguate indicazioni dietetiche.
I farmaci immunosoppressori citotossici possono essere impiegati in terapia singola o in combinazione con il prednisone; il trattamento combinato ha lo scopo di mantenere una adeguata immunosoppressione e di ridurre il carico degli effetti collaterali indotti dallo steroide. L'azatioprina è il farmaco più utilizzato a un dosaggio che varia da 2 a 3 mg per kg corporeo; poiché

l'efficacia diviene evidente dai 2 ai 6 mesi successivi dall'inizio del trattamento prima di sospendere per inefficacia è necessario attendere un tempo adeguato. La percentuale di pazienti responsivi non è sostanzialmente diversa da quella dei pazienti in terapia steroidea. In caso di necessità i pazienti possono essere trattati con terapie immunomodulanti. Farmaci immunosoppressivi citotossici di seconda scelta sono il micofenolato mofetile e il metotrexate; questi farmaci sono stati testati in due differenti trial clinici in cui non hanno raggiunto l'endpoint primario che era la capacità di essere farmaci risparmiatori di steroidi [9, 10]; sono tuttavia utilizzati come off-label perché in una certa percentuale di pazienti danno risultati positivi. La ciclosporina e la ciclofosfamide, entrambe gravate da possibili effetti collaterali tossici di rilievo, sono poco utilizzati; la ciclosporina alle dose efficace diventa frequentemente nefrotossica e la seconda induce col tempo sterilità gonadica.

Trattamenti "rescue" o immunomodulanti. Plasmaferesi (PE) e immunoglobuline intravenose (IVIg) sono trattamenti abitualmente indicati in caso di crisi miastenica o comunque con malattia severa generalizzata e/o bulbare tale da richiedere un miglioramento rapido [11], molto raramente come trattamento periodico a lungo termine in pazienti con malattia debilitante e resistente ai farmaci. La risposta ai trattamenti immunomodulanti è in genere buona (range 55-100%) e tra i pazienti responsivi sono compresi anche individui sieronegativi, a testimoniare una immunopatogenesi anticorpo-mediata ancorché non dimostrata. Il protocollo di trattamento con PE non è standardizzato: i soggetti miastenici sono di solito sottoposti a un ciclo di 2-3 sedute a giorni alterni, con l'eliminazione di 1-1,5 volumi plasmatici a ogni sessione. Il miglioramento clinico si manifesta in media a 7 giorni e la procedura può essere ripetuta ulteriormente in caso di inefficacia. In assenza di un trattamento immunosoppressivo concomitante, l'efficacia della PE è transitoria e non dura solitamente più di 4 settimane. Il beneficio clinico a breve termine della PE è riconosciuto, mentre l'efficacia nel trattamento cronico della MG non è ancora sufficientemente chiarita [10]. La complicanza più frequente della PE è l'ipotensione, che avviene nell'1-3% dei casi durante l'esecuzione del trattamento.

La dose usuale di immunoglobuline è 0,4 g/kg/die; sono usualmente somministrate per 5 giorni con un miglioramento nel 70% dei soggetti. Alla base dell'efficacia delle IVIg sono diversi meccanismi d'azione non mutualmente esclusivi ed è controverso che le IVIg inducano una riduzione della quota circolante di anticorpi anti-AChR [12]. Reazioni avverse sono rare.

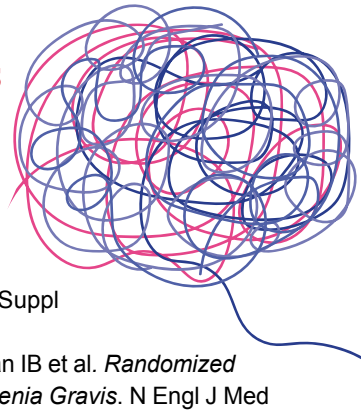
Timectomia. La timectomia è un trattamento adottato con finalità di modificare la storia naturale di malattia e il suo endpoint clinico è la remissione completa di malattia. La timectomia può essere effettuata con diversi approcci chirurgici che devono avere l'obiettivo di essere radicali nella rimozione del tessuto timico, inteso come ghiandola timica o grasso mediastinico contenente tessuto timico residuale, ma immunologicamente attivo. La timectomia è raccomandata come trattamento aggiuntivo nella miastenia generalizzata e non nella MG oculare [13]. La timectomia è indicata in caso di sospetto timoma in tutte le forme di MG. Circa il 60% dei pazienti con una MG a insorgenza precoce mostra un miglioramento clinico dopo la chirurgia [14]. Il vantaggio della chirurgia consiste nella possibilità di un beneficio a lungo termine e nell'opportunità di diminuire o sospendere la terapia immunosoppressiva. L'età avanzata costituisce una controindicazione relativa perché i soggetti anziani sono più responsivi alla terapia medica e a più alto rischio di morbilità chirurgica. L'efficacia della timectomia nei pazienti sieronegativi non è nota e parimenti non esistono studi che abbiano affrontato in modo sistematico l'evidenza in supporto di un beneficio minimo dalla timectomia. Nella **TABELLA 3 a pagina 63** sono elencati i principali farmaci da evitare e quelli potenzialmente pericolosi per la malattia.

Dal 2017 in poi la MG è stata oggetto di numerose sperimentazioni che hanno portato alla identificazione di trattamenti molto selettivi e dal meccanismo d'azione innovativo, in linea con l'approccio della medicina di precisione. Dapprima è stato testato su pazienti definiti refrattari [15] un monoclonale anti-frazione 5 (C5) del complemento con risultati molto positivi [16]; quest'ultimo blocca la cascata del complemento a livello C5 e impedisce la formazione del complesso litico C5b-9, un meccansimo attraverso il quale gli anticorpi anti-AChR inducono il danno a livello della giunzione neuromuscolare. Successivamente è stata studiata l'efficacia di un inibitore del recettore Fcγ neonatale, in considerazione del fatto che la sua somministrazione interferisce con il meccanismo di re-cycling delle IgG a livello endoteliale riducendo in tempi rapidi la concentrazione ematica solo delle IgG, risultando così efficace sulla MG AChR e MuSK positiva [17].

Questi nuovi farmaci, e altri che sono in fase di sperimentazione clinica, entreranno nel prossimo futuro nella pratica clinica anche per la loro selettività di azione e per la ridotta capacità di indurre gravi effetti collaterali. In prospettiva saremo quindi di fronte a modifiche delle modalità di approccio dell'immunosoppressione nella MG con un percorso che sarà tutto da verificare e sperimentare [18].

Bibliografia

1. Gilhus NE, Tzartos S, Evoli A, Palace J, Burns TM, Verschuuren JJGM. *Myasthenia gravis*. Nat Rev Dis Primers 2019; 5: 30.
2. Antonini G, Habetswallner F, Inghilleri M, Liguori R,



Mantegazza R, Rodolico C, Saccà F, Sgarzi M, de Ruyck F, Paci S, Phillips G, Crippa L, Perrone V, Luca DegliEsposti L. *World Congress of Neurology , Rome 2021, abstract*.
3. Pallaver F, Riviera AP, Piffer S, Ricciardi R, Roni R, Orrico D, Bonifati DM. *Change in myasthenia gravis epidemiology in Trento, Italy, after twenty years*. Neuroepidemiology 2011; 36: 282-7.
4. Zisimopoulou P, Evangelakou P, Tzartos J et al. *A comprehensive analysis of the epidemiology and clinical characteristics of anti-LRP4 in myasthenia gravis*. Journal of Autoimmunity 2014; 52: 139-145.
5. Mantegazza R, Bernasconi P, Cavalcante P. *Myasthenia gravis: from autoantibodies to therapy*. Curr Opin Neurol 2018; 31: 517-525.
6. Barzago C, Lum J, Cavalcante P et al. *A novel infection- and inflammation-associated molecular signature in peripheral blood of myasthenia gravis patients*. Immunobiology 2016; 221:1227-36.
7. Vincent A, Bowen J, Newsom-Davis J, McConville J. *Seronegative generalised myasthenia gravis: clinical features, antibodies and their targets*. Lancet Neurology 2003; 2: 99-106.
8. Evoli A, Antonini G, Antozzi C et al. *Italian recommendations for the diagnosis and treatment of myasthenia gravis*. Neurological Sciences 2019; 40: 1111–1124.
9. Sanders DB, Hart IK, Mantegazza R et al. *An international, phase III, randomized trial of mycophenolate mofetil in myasthenia gravis*. Neurology 2008; 71: 400-6.
10. Pasnoor M, He J, Herbelin L et al. *Methotrexate in MG*. Neurology 2016; 87: 57-64.
11. Gajdos P, Chevret S, Toyka K. *Plasma exchange for myasthenia gravis*. Cochrane Database Syst Rev 2002; (4): CD002275.
12. Howard JF Jr. *Intravenous immunoglobulin for the treatment of acquired myasthenia gravis*. Neurology 1998; 51(6 Suppl 5): S30-6.
13. Wolfe GI, Kaminski HJ, Aban IB et al. *Randomized Trial of Thymectomy in Myasthenia Gravis*. N Engl J Med 2016; 375: 511-22.
14. Mantegazza R, Baggi F, Bernasconi P et al. *Video-assisted thoracoscopic extended thymectomy and extended transsternal thymectomy (T-3b) in non-thymomatous myasthenia gravis patients: remission after 6 years of follow-up*. J Neurol Sci 2003; 212: 31-36.
15. Mantegazza R, Antozzi C. *When myasthenia gravis is deemed refractory: clinical signposts and treatment strategies*. Ther Adv Neurol Disord 2018, https://doi.org/10.1177/175628.
16. Howard JF Jr, Utsugisawa K, Benatar M et al. *Safety and efficacy of eculizumab in anti-acetylcholine receptor antibody-positive refractory generalised myasthenia gravis (REGAIN): a phase 3, randomised, doubleblind, placebo-controlled, multicentre study*. Lancet Neurology 2017; 16: 976-986.
17. Howard JF Jr, Bril V, Vu T et al. *Safety, efficacy, and tolerability of efgartigimod in patients with generalised myasthenia gravis (ADAPT): a multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial*. Lancet Neurol 2021; 20: 526-536.
18. Mantegazza R, Antozzi C. *From Traditional to Targeted Immunotherapy in Myasthenia Gravis: Prospects for Research*. Front Neurol 2020; 11: 981. doi: 10.3389.

IN BREVE

La sclerosi tuberosa (TSC) è una malattia genetica rara e complessa, che può coinvolgere diversi organi e apparati.
La manifestazione neurologica più frequente è l'epilessia; nella quasi totalità dei pazienti si osservano crisi epilettiche, molto spesso resistenti alle terapie.
Oggi il clinico ha a disposizione nuove opportunità di trattamento per l'epilessia associata a TSC, in grado di migliorare la qualità di vita dei pazienti

L'AUTORE

a cura della redazione

SCLEROSI TUBEROSA

Una PATOLOGIA dalle MANIFESTAZIONI POLIMORFE

Intervista al professor Pasquale Striano

La sclerosi tuberosa complessa (Tuberous Sclerosis Complex, TSC) è una malattia rara che comporta tipicamente lesioni di tipo cutaneo, epilessia e disabilità cognitiva. In oltre il 90% dei pazienti si osservano crisi epilettiche, spesso resistenti alle terapie specifiche. Tuttavia, nuove opzioni di trattamento sono disponibili al fine di migliorare il controllo dell'epilessia e la qualità di vita dei pazienti con TSC, come illustrato dal Prof. Pasquale Striano, Neurologo dell'Università degli Studi di Genova e IRCCS G. Gaslini, da anni attivo nella caratterizzazione di alcune forme genetiche di epilessia dell'età evolutiva, in particolare le encefalopatie epilettiche. Nel 2012, il Prof. Striano ha ottenuto lo European Young Investigator Award on Epileptology, come miglior ricercatore europeo under 45. È coautore di oltre 600 pubblicazioni su riviste impattate 'peer-review' e Vicepresidente della Società Italiana di Neurologia Pediatrica

Pasquale Striano

Neurologia Pediatrica e Malattie Muscolari, IRCCS Istituto 'G. Gaslini' Dipartimento di Neuroscienze, Riabilitazione, Oftalmologia, Genetica e Scienze Materno-Infantili (DINOGMI), Università di Genova, Genova

Che cosa è la TSC e quanto è frequente?

La sclerosi tuberosa (TSC) è una malattia genetica a trasmissione autosomica dominante che ha un'incidenza stimata di 8-10 persone su 100.000; il numero esatto però non è del tutto noto a causa dell'elevato numero di persone affette con segni clinici molto lievi o quasi del tutto asintomatiche. La prevalenza è di circa 1 su 13.000-30.000 nella popolazione generale e circa 1 su 6.800 nella fascia d'età tra gli 11 e i 15 anni. In Italia si stima che circa 5.000 persone potrebbero essere affette TSC. La patologia causa l'insorgenza di tumori, prevalentemente benigni, in diversi organi, come il cervello, la cute, il cuore, gli occhi, i reni e i polmoni ed è una delle principali cause di epilessia a eziologia genetica.

Qual è il quadro clinico tipico nella maggior parte dei pazienti?

I segni clinici possono coinvolgere molti organi e apparati e possono manifestarsi durante vari periodi della vita. In particolare, i principali

segni clinici sono a carico di: cuore, sistema vascolare, sistema nervoso centrale, polmone, occhio, cute e annessi cutanei (unghie e denti), reni. I segni anatomici caratteristici sono gli amartomi (dal greco, 'scherzo di natura' ovvero anomalie malformative con possibilità di lento accrescimento nel tempo - simili ai tumori benigni).
La TSC può essere diagnosticata a ogni età, sulla base di precisi criteri clinici e su una attenta anamnesi che includa la storia familiare. Molti pazienti mostrano segni clinici già nei primi anni di vita; tuttavia in certi casi tali manifestazioni possono rimanere "nascoste" per anni, complicando così una corretta e tempestiva diagnosi. Le lesioni cutanee sono diffuse nella stragrande maggioranza dei pazienti e sono spesso visibili già dalla nascita, a livello del tronco e degli arti. Il segno clinico più evidente della patologia sono gli angiofibromi del volto che iniziano a manifestarsi intorno ai 3-4 anni d'età con l'aspetto di papule rossastre o violacee, presenti sulle guance o sul naso. Sulla fronte e sul tronco, invece, appaiono le "chiazze zigrinate", con caratteristica superficie a buccia di arancia. Piuttosto frequenti nei pazienti con sclerosi tuberosa sono anche i tumori di Koenen, che si presentano in età più tarda come escrescenze cutanee dure, lisce e fastidiose. Il 45-70% circa dei pazienti presenta rabdomiomi cardiaci, spesso multipli, localizzati all'interno delle cavità o nelle pareti cardiache e abitualmente asintomatici. A livello renale sono particolarmente frequenti gli angiomiolipomi, presenti nel 50-90% dei casi. La loro incidenza aumenta con l'età: è di circa il 15% nei bambini di età inferiore ai 2 anni, il 40% tra i 2-5 anni, superiore al 60% tra 5-14 anni, maggiore del 90% tra 14-18 anni d'età. Oltre alla frequenza anche le dimensioni aumentano con il crescere dell'età: sono di 4-8 mm di diametro nella maggior parte dei bambini, ma possono raggiungere grandi dimensioni nel giovane adulto o nell'adulto.

Quali sono le manifestazioni neurologiche?

L'epilessia è la manifestazione neurologica più frequente e la quasi totalità dei soggetti affetti da questa patologia presenta durante l'arco della vita una o più crisi epilettiche che possono manifestarsi entro i primi anni di vita (75%) o anche in età adulta (25%). Nella maggior parte dei casi, le crisi epilettiche sono dovute alla presenza di tuberi corticali, che creano "focolai epilettogeni". Inoltre, nel corso dei primi mesi di vita possono comparire crisi focali non sempre facilmente riconoscibili perché spesso lievi o poco apparenti, che vengono sottovalutate dai genitori (o più spesso scambiate per fenomeni "benigni" tipici del bambino nei primi mesi di vita) sino al 3°-4° mese d'età quando queste crisi divengono dei tipici spasmi epilettici. Tali crisi sono dovute alla presenza dei caratteristici "tuberi", ovvero delle malformazioni dello sviluppo corticale a distribuzione varia e solitamente multipli o bilaterali. Ulteriori lesioni strutturali identificabili sono i noduli subependimali, alterazioni della sostanza bianca, e cisti cerebrali. Con l'età, queste escrescenze diventano dure e calcificate, da cui il termine "sclerosi". Tuttavia è ancora più importante ricordare la possibile presenza di astrocitomi subependimali a cellule giganti (SEGA), tumori benigni che rischiano di ostruire la circolazione del liquor nei ventricoli causando ipertensione endocranica o addirittura idrocefalo acuto. L'incidenza dei SEGA è di circa il 15-20%, ma possono essere anche asintomatici e poiché la loro crescita è estremamente lenta, questo tipo di lesione può passare inosservata per anni. La comparsa dei sintomi può avvenire in una fase precoce di crescita del tumore oppure in una fase tardiva.

Come avviene la diagnosi?

La sclerosi tuberosa è una malattia sistemica che oltre al SNC, interessa anche altri organi, quali cuore (rabdomiomi cardiaci), reni (angiomiolipomi renali) e apparato scheletrico. La diagnosi non è semplice e richiede il supporto di risonanza magnetica cerebrale, elettrocardiogramma ed ecografia cardiaca, valutazione periodica oculistica ed ecografia renale, per la conferma delle lesioni a carico dei vari organi. È importante sottolineare che non tutti i segni e sintomi della malattia si manifestano in ogni persona affetta (e talora, in alcuni individui, anche con i più moderni mezzi d'indagine può essere difficile individuarne la presenza) e con la stessa gravità. La patologia ha una modalità di trasmissione autosomica dominante e deriva da mutazioni che coinvolgono i geni TSC1 e TSC2, responsabili dell'abnorme proliferazione cellulare. L'analisi molecolare di entrambi i geni è oggi disponibile in alcuni laboratori e viene effettuata tramite l'analisi del DNA che viene estratto da un prelievo di sangue periferico. Sebbene nella maggior parte dei casi la patologia sia sporadica, frutto di mutazioni de novo, ci sono anche casi familiari e casi "a mosaico", dovuti a mutazioni non germinali, ma somatiche. Quindi, se a un paziente viene diagnosticata la sclerosi tuberosa, è consigliabile testare altri membri della famiglia ed eventualmente attivare una consulenza genetica.

Qual è la prognosi della TSC?

Le manifestazioni della malattia sono estremamente variabili, anche tra pazienti della stessa famiglia, che condividono lo stesso difetto genetico. In alcuni bambini la malattia è molto lieve, mentre altri possono avere complicazioni pericolose per la vita. L'e-

strema variabilità delle manifestazioni cliniche può essere riscontrata anche all'interno di più membri della stessa famiglia. Contrariamente a quanto si crede da molti anni, la prognosi per i pazienti con questa condizione può essere favorevole. Circa una persona su due nata con sclerosi tuberosa avrà un quoziente intellettivo nella stessa fascia della popolazione generale. L'aspettativa di vita per la maggior parte delle persone con sclerosi tuberosa è normale, anche per quelle con gravi difficoltà di apprendimento ed epilessia.

Quanto impatta l'epilessia nei pazienti con TSC e come si tratta?

L'epilessia è una manifestazione abbastanza comune e solitamente molto precoce; può, inoltre, associarsi a disturbi dell'apprendimento o del comportamento e disabilità intellettiva. Vigabatrin è il farmaco spesso di prima scelta e agisce sulla GABA-transaminasi, l'enzima responsabile della degradazione del GABA, principale neurotrasmettitore di tipo inibitorio. Tuttavia, circa il 60% dei pazienti manifesta crisi farmacoresistenti e dato il profondo impatto di questo specifico sintomo sulla qualità della vita dei pazienti, negli ultimi anni sono stati condotti diversi studi per identificare una terapia farmacologica efficace e sicura, in associazione ai farmaci antiepilettici più tradizionali.
Everolimus (nome commerciale: Votubia® 2 mg e 3 mg compresse dispersibili per uso orale) è uno dei trattamenti più studiati in quanto va infatti ad agire su una protein-chinasi, la mTOR (mammalian Target Of Rapamycin), la cui alterata attività è alla base dell'incontrollata proliferazione cellulare che caratterizza la patologia. Tale farmaco si è rivelato già molto utile per diverse manifestazioni della sclerosi tuberosa, dall'angiomiolipoma renale all'astrocitoma subependimale gigantocellulare ed è attualmente indicato come trattamento aggiuntivo per pazienti dai 2 anni di età in su con crisi epilettiche focali refrattarie, con o senza generalizzazione secondaria. Nello studio EXIST-3 quasi il 60% dei pazienti che assumeva everolimus era responsivo al trattamento anche a dosi basse (concentrazioni nel sangue di 3-7 ng/mL) con un follow-up di circa 2 anni e senza alcun nuovo evento avverso correlato all'assunzione prolungata del farmaco. Inoltre, negli studi in cui è stato usato everolimus, molti pazienti sono andati incontro a una diminuzione di più del 50% delle dimensioni dell'angiomiolipoma renale e dell'astrocitoma subependimale a cellule giganti.

Si tratta di un trattamento semplice da gestire?

È vero che in qualche modo gli epilettologi nutrono ancora qualche timore nella gestione clinica di everolimus, perché è diverso dai farmaci tradizionali, essendo una "target therapy", con proprietà anche immunosoppressive. In realtà è un farmaco che non dà particolari problemi di gestione. Inoltre, stiamo cominciando a usare anche dosaggi più alti precedentemente impiegati per l'astrocitoma gigantocellulare; bisogna, inoltre, gestire il farmaco anche in termini di interazioni farmacologiche, con i farmaci antiepilettici, induttori enzimatici, come la carbamazepina.

Nel caso della terapia con everolimus, possiamo parlare di "medicina di precisione"?

In effetti è così. Finora abbiamo agito con farmaci per bloccare le crisi, senza preoccuparci minimamente dell'eziologia, ora possiamo disporre di farmaci mirati sull'eziologia: everolimus è rivoluzionario in questo senso. Infatti, data la diagnosi sempre più precoce della malattia, vediamo neonati che hanno crisi o anomalie elettroencefalografiche e la sfida sarà trovare il modo di intervenire il più precocemente possibile. Si tratta ora di capire quanto proseguire con la terapia nell'epilessia e se cominciare prima, per agire ex ante sull'epilettogenesi.
Questo approccio potrebbe aprire anche prospettive nell'ambito delle cosiddette "comorbidità" associate, in quanto almeno parte della compromissione cognitivo-comportamentale e dei tratti autistici che si osservano nella malattia possono essere aggravati dalla severità dell'epilessia o dall'impatto negativo di alcuni farmaci antiepilettici.

la NEUROLOGIA italiana

AGGIORNAMENTO E INFORMAZIONE PER LO SPECIALISTA NEUROLOGO

on line

Un sito semplice e facile da consultare, arricchito di contenuti multimediali

Una NEWSLETTER con approfondimenti dalla letteratura e highlights dai congressi

PER RICEVERE LA NEWSLETTER

Basta iscriversi al sito

www.neurologiaitaliana.it

IN BREVE
Sebbene il rischio di emorragie gravi nei pazienti in terapia con anticoagulanti orali diretti sia relativamente basso, si prevede un aumento dell'incidenza di tali eventi in relazione all'utilizzo sempre più diffuso di questi farmaci. Nei casi di emorragie gravi, è necessaria un'attenta valutazione anamnestica e strumentale del paziente per stabilire l'attività anticoagulante residua al fine di adottare una terapia antagonizzante specifica

Con il contributo non condizionante di ALEXION AstraZeneca Rare Disease

GLI AUTORI

Ettore Nicolini,
Anne Falcou,
Danilo Toni

Unità di Trattamento Neurovascolare, Policlinico Umberto I, Sapienza Università di Roma, Roma

PROFILASSI ANTITROMBOEMBOLICA

Terapia con ANTICOAGULANTI ORALI DIRETTI

La gestione dei pazienti con sanguinamenti gravi

I farmaci anticoagulanti orali diretti (AOD) rappresentano un metodo efficace e sempre più diffuso di prevenzione primaria e secondaria dell'ictus cerebrale ischemico, nei pazienti con fibrillazione atriale non valvolare. La metanalisi dei trials randomizzati condotti con questi farmaci (dabigatran, apixaban, edoxaban, rivaroxaban) ha evidenziato la migliore o perlomeno pari efficacia degli AOD rispetto ai farmaci anti-vitamina K (AVK), nel prevenire gli eventi tromboembolici, nonché un rischio ridotto di emorragia intracranica, a dispetto di una maggiore frequenza di sanguinamenti gastrointestinali (1). Il rischio stimato di complicanze emorragiche maggiori in corso di terapia con AOD si attesta intorno al 4% (1-3). Tuttavia, si prevede un aumento dell'incidenza di tali eventi, anche in relazione all'utilizzo sempre più diffuso di questi farmaci (4), per cui la gestione delle emorragie in corso di terapia con AOD rappresenta una questione di grande rilevanza clinica.

Valutazione iniziale

La valutazione in emergenza dei pazienti con sanguinamento attivo, qualunque sia la sua sede, deve includere sempre l'esame obiettivo completo, compresa la valutazione neurologica, il rilevamento dei parametri vitali, un'anamnesi accurata, con particolare attenzione alla terapia domiciliare e gli esami di laboratorio.
L'inquadramento iniziale del paziente deve permettere di classificare la gravità dell'emorragia e valutare la stabilità emodinamica del soggetto.

Definizione

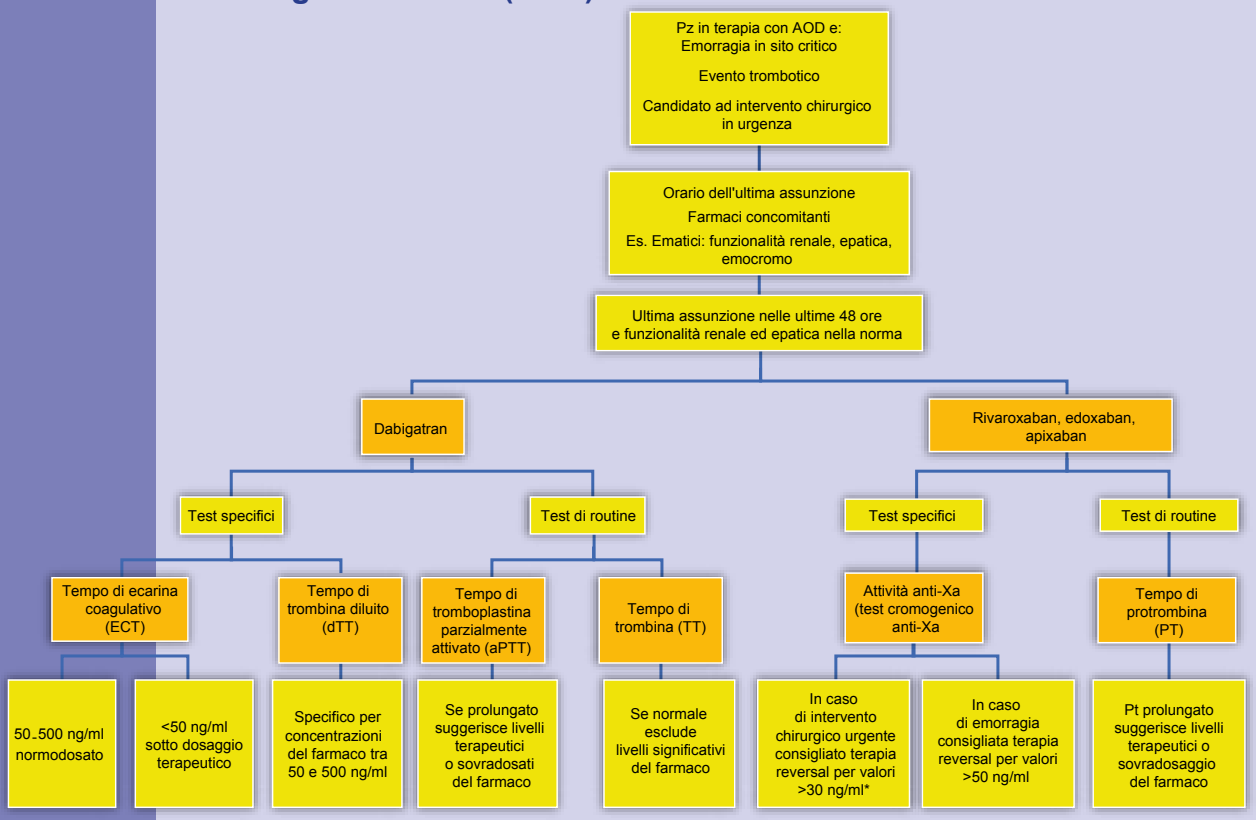
Si considerano emorragie gravi, che dunque necessitano di un trattamento in emergenza, i casi in cui sia interessato un sito critico, vale a dire emorragie intracraniche o di un altro organo del sistema nervoso centrale (incluso l'interessamento intraoculare e intraspinale), i sanguinamenti intratoracici, delle vie aeree, pericardici, intra-addominali, retroperitoneali, intra-articolari e intramuscolari. Si considerano gravi anche tutte le emorragie che causano instabilità emodinamica nonché i casi in cui il sanguinamento provochi una riduzione di almeno 2 g/dl di emoglobina o che richiedano una trasfusione di almeno 2 unità di emazie concentrate.

Trattamento

Una volta che la diagnosi di emorragia grave è stata definita, la sospensione di tutti i farmaci anticoagulanti e antiaggreganti deve essere immediata; se l'emorragia è di grado lieve la decisione sulla sospensione del farmaco va presa in base alle caratteristiche cliniche del singolo paziente (5).
Il tempo trascorso dall'ultima assunzione di AOD è un parametro necessario nell'inquadramento dei pazienti con emorragia grave. In caso di assunzione del farmaco entro le ultime 4 ore bisogna ridurre l'effetto dell'ultima dose impedendone l'assorbimento completo tramite la somministrazione orale di carbone attivo. Nei pazienti con funzionalità renale normale, l'emivita del dabigatran è di 13 ore, ma con una clearance della creatinina al di

FIGURA 1

Test di laboratorio utilizzati per valutare l'attività dei farmaci anticoagulanti diretti (AOD)



Note: *attualmente andexanet alfa non è approvato in caso di intervento chirurgico urgente
Fonte: tratto da Consensus ACC 2020, https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.04.053; Linee guida ESC 2021, doi:10.1093/europace/euab065; Cuker A, Siegal D. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2015; 2015:117–24.

sotto di 15 ml/min può arrivare fino a 30 ore. Per quanto riguarda gli inibitori del fattore X attivato (anti-Xa: apixaban, edoxaban, rivaroxaban), l'emivita oscilla tra un minimo di 6 ore nei pazienti a funzionalità renale conservata, e un massimo di 17 ore nei pazienti con funzionalità renale estremamente ridotta. È quindi ragionevole considerare che gli AOD possano avere un effetto sull'emorragia in atto se assunti nelle ultime 24 ore. Tuttavia, è opportuno, ove possibile, utilizzare test specifici per valutare l'attività del farmaco assunto **(FIGURA 1)**.

Tra i test ematici utili per valutare l'attività ematica del dabigatran, il tempo di ecarina coagulativo (ECT) e il tempo di trombina diluito (dTT) che viene considerato specifico per valori tra 50 e 500 ng/ml, forniscono una misura diretta del farmaco. Mentre nei pazienti in terapia con farmaci anti-Xa, il test più specifico per valutarne l'attività è il test cromogenico anti-Xa: in caso di emorragia la terapia reversal è consigliata per valori maggiori di 50 ng/ml (Cuker A, Siegal D. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2015; 2015: 117-24). In caso di emorragia grave, un ECT/dTT normale o un test cromogenico anti-Xa normale, escludono livelli rilevanti dei rispettivi AOD. Misure alternative utilizzabili in assenza di test specifici possono essere:

- il tempo di trombina (TT), molto sensibile, permette di escludere livelli clinicamente rilevanti di dabigatran in circolo in caso di valori normali;
- il tempo di tromboplastina parziale attivato (aPTT) che se prolungato può suggerire livelli ematici elevati di dabigatran, tuttavia possiede una bassa sensibilità;
- il tempo di protrombina (PT) può essere utile se il farmaco assunto è l'edoxaban o il rivaroxaban; un PT prolungato suggerisce livelli terapeutici o sovradosaggio del farmaco, tuttavia valori normali non escludono livelli terapeutici del farmaco.

L'utilizzo di questi ultimi test tuttavia non viene raccomandato dalle linee guida come strumento per valutare la compliance al trattamento né tanto meno l'attività residua del farmaco in caso di emorragia. Quando si ritiene che, in corso di emorragia grave, l'azione anticoagulante degli AOD sia ancora presente, è indicata una terapia reversal, con trattamenti emostatici e se disponibili con gli antagonisti del farmaco assunto. Tale terapia va intrapresa senza aspettare il risultato dei test ematici di valutazione dell'attività anticoagulante residua, che vanno tuttavia prelevati prima della terapia.

Idarucizumab, un frammento di anticorpo monoclonale contro il dabigatran, è approvato per quelle situazioni cliniche che richiedano di antagonizzare l'effetto anticoagulante del farmaco. L'idarucizumab ha un'elevata affinità per il dabigatran che supera di 350 volte quella della trom-

bina. Lo studio prospettico RE-VERSE AD (NCT02104947) ha dimostrato che l'antagonista del dabigatran alla dose di 5 g endovena ha un effetto emostatico, valutato con la riduzione dell'ECT e del dTT, che inizia già dopo pochi minuti, con una percentuale media di massimo effetto antagonista sul dabigatran a 4 ore del 100% (6). L'effetto dell'idarucizumab è evidente anche clinicamente, con un tempo medio di arresto del sanguinamento di 2,5 ore (IC 95%, 2,2 – 3,9), a fronte di un bassa percentuale di eventi trombotici (4,8%), poiché si limita ad antagonizzare le molecole di dabigatran, senza avere alcun effetto pro-coagulante (6). L'effetto emostatico in corso di terapia con dabigatran è stato testato anche nei pazienti che necessitano di interventi chirurgici in urgenza nonché, in misura più ridotta, prima della terapia trombolitica intravenosa nei pazienti con ictus ischemico acuto (7). Il farmaco va somministrato in due infusioni consecutive ognuna da 2,5 g della durata di 5-10 minuti. Eccezionalmente può essere necessario somministrare una seconda dose di antagonista, perché si può osservare una ripresa dell'attività anticoagulante del dabigatran, 12 -24 ore dopo.

L'antagonista del dabigatran è a oggi largamente disponibile e utilizzato come dimostrato dal programma internazionale di sorveglianza post-marketing RE-VECTO, condotto dal 2016 al 2018, nei paesi in cui il farmaco è approvato: 359 pazienti hanno ricevuto idarucizumab, nel 58,8% dei casi per emorragia grave (8). Solo nell'1,7% dei casi, è stato necessario ricorrere a una seconda dose per risanguinamento o persistenza di prolungamento dei tempi di coagulazione. Nessun effetto avverso è stato segnalato.

Anche per gli AOD anti-Xa è ora disponibile un farmaco antagonista, *andexanet alfa*. Si tratta di un analogo inattivo del fattore Xa, in grado di legare in maniera non specifica i farmaci anti-XA impedendone l'azione anticoagulante. Andexanet alfa è stato testato in pazienti con emorragia grave in trattamento con apixaban e rivaroxaban entro 18 ore dall'ultima assunzione: in tali pazienti è stata dimostrata una riduzione del 92 % (IC al 95% 91%-93% per apixaban, 88%-94% per rivaroxaban) dell'attività anti-Xa testata nei pazienti con concentrazioni del farmaco >75 ng/ml; inoltre è stata raggiunta un'efficacia emostatica dell'82% (9). In quanto alla sicurezza è stata riscontrata una mortalità del 14% mentre il 10% dei pazienti ha presentato complicanze tromboemboliche (9). Sulla base dei suddetti dati il farmaco è stato approvato in Europa per il trattamento delle emorragie gravi o potenzialmente mortali nei pazienti in trattamento con apixaban e rivaroxaban, sebbene è verosimile che l'efficacia sia simile anche nei pazienti in terapia con edoxaban. Sono attualmente in corso degli studi randomizzati per testare ulteriormente andexanet alfa nelle emorragie gravi e in quelle intracraniche, nonché nelle emorragie da assunzione di edoxaban (NCT02329327, NCT03661528).

Andexanet alfa va somministrato in bolo di 15-30 minuti seguito da un'infusione di due ore, il dosaggio varia a seconda della dose di AOD assunta e dell'orario dell'ultima assunzione. Se l'ultima assunzione è avvenuta da più di otto ore va somministrato andexanet alfa a basso dosaggio (bolo da 400 mg seguito da infusione di 480 mg in due ore), mentre, se il farmaco anti-Xa è stato assunto nelle ultime otto ore, si somministra il dosaggio alto (800 mg in bolo seguito da 960 mg in infusione di due ore) nel caso l'anti-Xa sia stato assunto a dosaggio pieno (rivaroxaban >10 mg, apixaban >5 mg), altrimenti è indicato il basso dosaggio.

In assenza di disponibilità di idarucizumab o andexanet alfa, i complessi protrombinici concentrati (CPC) o i CPP attivati (aCPC) possono essere somministrati alla dose di 50 UI/Kg (dose massima 4.000 UI), sebbene la dimostrazione dell'efficacia di tale approccio sia limitata (10, 11). Secondo due studi di coorte, CPC con 4 fattori della coagulazione (4F-CPC) sembrerebbero avere una buona efficacia emostatica (69-84%) (12,13). In contrapposizione, lo studio RETRACE II ha analizzato in maniera retrospettiva 146 casi di emorragia intraparenchimale in corso di terapia con AOD, di cui 131 in terapia con farmaci anti-Xa (110 rivaroxaban, 21 apixaban) (14). Lo studio non ha evidenziato una riduzione significativa della frequenza di espansione dell'ematoma nei pazienti trattati con CPC, tuttavia vanno considerati i limiti derivanti dal disegno dello studio nonché dall'estensione della coorte analizzata, sebbene sia una delle più estese tra gli studi sull'argomento. Allo stato attuale, non esistono dati robusti raccolti con un disegno prospettico randomizzato. I dati di letteratura riguardanti aCPC sono ancora più scarsi rispetto ai CPC; inoltre possono causare un marcato effetto procoagulante e quindi possono essere utilizzati nelle emorragie in corso di terapia con anti-Xa con particolare cautela (15).

Una recente metanalisi ha valutato gli studi attualmente presenti in letteratura riguardanti l'utilizzo di farmaci antagonisti nel trattamento delle emorragie gravi in pazienti in terapia con AOD (16). In particolare, gli Autori hanno confrontato i dati pubblicati sull'utilizzo del complesso protrombinico concentrato con 4 fattori della coagulazione, di idarucizumab nei pazienti in terapia con dabigatran e di andexanet alfa nei pazienti in terapia con farmaci anti-fattore Xa. Nonostante i tre farmaci abbiano dimostrato un'elevata efficacia emostatica, la mortalità in questi pazienti rimane relativamente alta (18%) e proprio l'efficacia emostatica è il fattore che influisce maggiormente su questo dato, con un rischio relativo di decesso tre volte superiore nei pazienti in cui non era stata raggiunta. Dalle restanti analisi è emerso nell'intera popolazione analizzata un basso rischio di eventi tromboembolici, apparentemente più elevato per i pazienti trattati con andexanet alfa in cui il rischio si attestava intorno al 10%, più di frequente con eventi tromboembolici arteriosi che venosi. Tuttavia, tra gli studi inclusi nella suddetta metanalisi ANNEXA-A, ANNEXA-R e ANNEXA-4 vanno considerate le fonti di letteratura con maggiore rilevanza in relazione al disegno stesso dello studio. Nei primi due studi, eseguiti su soggetti sani, è stato riportato l'incremento dei valori di D-dimero e dei fattori pro-trombinici 1 e 2, senza eventi tromboembolici clinicamente rilevabili (17). In ANNEXA-4 invece per il 10% dei pazienti trattati è stato riportato un evento trombotico (9), ma in relazione

alla dinamica temporale di questi eventi e anche ai dati degli studi ANNEXA-A e ANNEXA-R sull'incremento del D-dimero, la correlazione tra le complicanze trombotiche e la somministrazione di andexanet alfa risulta poco probabile; inoltre va tenuto in considerazione che il 76% degli eventi riportati è avvenuto prima della ripresa della terapia anticoagulante (9). Infine, un terzo farmaco antagonista degli AOD sta emergendo da studi di Fase 2 (NCT03172910, NCT03288454): il ciraparantag, una piccola molecola disegnata per legare l'eparina non frazionata, le eparine a basso peso molecolare e i 4 AOD. Ciraparantag agisce rapidamente (5-7 minuti) ed è facilmente somministrato (bolo endovenoso) (18). Sono attesi studi ulteriori per valutare la sua utilità nella pratica clinica.

Conclusione

Nei casi di emorragia grave in corso di terapia con AOD, la presa in carico globale del paziente consiste nell'attenta valutazione anamnestica e laboratoristica per stabilire al meglio l'attività anticoagulante residua. In generale, si considera tuttavia che qualunque sia l'AOD assunto nelle 24 ore precedenti, è opportuno il ricorso a terapia antagonizzante, in particolare con i farmaci antagonisti specifici (idarucizumab o andexanet alfa).
Gli studi in corso consentiranno di definire in maniera più chiara efficacia e sicurezza di andexanet alfa rispetto alla terapia standard con i complessi emostatici usuali.

Bibliografia

1. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E et al. *Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials*. The Lancet 2014; 383(9921): 955-962. doi:10.1016/S0140-6736(13)62343-0
2. Deitelzweig S, Neuman WR, Lingohr-Smith M, Menges B, Lin J. *Incremental economic burden associated with major bleeding among atrial fibrillation patients treated with factor Xa inhibitors*. Journal of Medical Economics 2017; 20(12): 1217-1223. doi:10.1080/13696998.2017.1362412
3. Beyer-Westendorf J, Förster K, Pannach S et al. *Rates, management, and outcome of rivaroxaban bleeding in daily care: results from the Dresden NOAC registry*. Blood 2014; 124(6): 955-962. doi:10.1182/blood-2014-03-563577
4. Shehab N, Lovegrove MC, Geller AI, Rose KO, Weidle NJ, Budnitz DS. *US Emergency Department Visits for Outpatient Adverse Drug Events, 2013-2014*. JAMA. 2016; 316(20): 2115. doi:10.1001/jama.2016.16201
5. Tomaselli GF, Mahaffey KW, Cuker A et al. *2020 ACC Expert Consensus Decision Pathway on Management of Bleeding in Patients on Oral Anticoagulants*. Journal of the American College of Cardiology 2020; 76(5): 594-622. doi:10.1016/j.jacc.2020.04.053
6. Pollack C V, Reilly PA, van Ryn J et al. *Idarucizumab for Dabigatran Reversal — Full Cohort Analysis*. New England Journal of Medicine 2017; 377(5): 431-441. doi:10.1056/NEJMoa1707278
7. Seiffge DJ, Meinel T, Purrucker JC et al. *Recanalisation therapies for acute ischaemic stroke in patients on direct oral anticoagulants*. Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry 2021; 92(5): 534-541. doi:10.1136/jnnp-2020-325456
8. Fanikos J, Murwin D, Gruenenfelder F et al. *Global Use of Idarucizumab in Clinical Practice: Outcomes of the RE-VECTO Surveillance Program*. Thrombosis and Haemostasis 2020; 120(1): 27-35. doi:10.1055/s-0039-1695771
9. Connolly SJ, Crowther M, Eikelboom JW et al. *Full Study Report of Andexanet Alfa for Bleeding Associated with Factor Xa Inhibitors*. New England Journal of Medicine 2019; 380(14): 1326-1335. doi:10.1056/NEJMoa1814051
10. Zhou W, Schwarting S, Illanes S et al. *Hemostatic Therapy in Experimental Intracerebral Hemorrhage Associated With the Direct Thrombin Inhibitor Dabigatran*. Stroke 2011; 42(12): 3594-3599. doi:10.1161/STROKEAHA.111.624650
11. Eerenberg ES, Kamphuisen PW, Sijpkens MK, Meijers JC, Buller HR, Levi M. *Reversal of Rivaroxaban and Dabigatran by Prothrombin Complex Concentrate*. Circulation 2011; 124(14): 1573-1579. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.111.029017
12. Majeed A, Ågren A, Holmström M et al. *Management of rivaroxaban- or apixaban-associated major bleeding with prothrombin complex concentrates: a cohort study*. Blood 2017; 130(15): 1706-1712. doi:10.1182/blood-2017-05-782060
13. Schulman S, Gross P, Ritchie B et al. *Prothrombin Complex Concentrate for Major Bleeding on Factor Xa Inhibitors: A Prospective Cohort Study*. Thrombosis and Haemostasis 2018; 118(05): 842-851. doi:10.1055/s-0038-1636541
14. Gerner ST, Kuramatsu JB, Sembill JA et al. *Association of prothrombin complex concentrate administration and hematoma enlargement in non-vitamin K antagonist oral anticoagulant-related intracerebral hemorrhage*. Annals of Neurology 2018; 83(1): 186-196. doi:10.1002/ana.25134
15. Steffel J, Collins R, Antz M et al. *2021 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the Use of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation*. EP Europace. Published online April 25, 2021: 1-65. doi:10.1093/europace/euab065
16. Gómez-Outes A, Alcubilla P, Calvo-Rojas G et al. *Meta-Analysis of Reversal Agents for Severe Bleeding Associated With Direct Oral Anticoagulants*. Journal of the American College of Cardiology 2021; 77(24): 2987-3001. doi:10.1016/j.jacc.2021.04.061
17. Siegal DM, Curnutte JT, Connolly SJ et al. *Andexanet Alfa for the Reversal of Factor Xa Inhibitor Activity*. New England Journal of Medicine 2015; 373(25): 2413-2424. doi:10.1056/NEJMoa1510991
18. Ansell J, Laulicht BE, Bakhru SH et al. *Ciraparantag, an anticoagulant reversal drug: mechanism of action, pharmacokinetics, and reversal of anticoagulants*. Blood 2021; 137(1): 115-125. doi:10.1182/blood.2020007116

E. Dalla Bella, E. Bersano, G. Lauria et al.

La risposta della proteina **unfolded** nella SLA: individuato un nuovo meccanismo per **rallentare** la progressione di malattia

Brain 2021 Apr 26; awab167; doi: 10.1093/brain/awab167

La sclerosi laterale amiotrofica (SLA) è caratterizzata dalla degenerazione dei motoneuroni di corteccia e midollo spinale e dall'inclusione di proteine citoplasmatiche misfolded nelle cellule neuronali e non neuronali degeneri. Il sovraccarico di proteine misfolded innesca la segnalazione patologica e induce interazioni anomale con le proteine di membrana native. Questo processo può portare alla diffusione delle proteine misfolded nello spazio extracellulare e la propagazione della malattia da cellula a cellula. Tale compromissione dell'omeostasi e della propagazione delle proteine è un riconosciuto percorso patologico nella SLA, probabilmente determinato anche da geni correlati alla malattia che codificano per proteine adattatrici.

Forti evidenze indicano che lo stress del reticolo endoplasmatico (ER) gioca un ruolo critico nella patogenesi della SLA, ruolo dovuto a un'alterata regolazione della proteostasi. Solidi risultati preclinici hanno dimostrato che il farmaco guanabenz, un antipertensivo fuori commercio, inibisce selettivamente l'eIF2α-fosfatasi indotta dallo stress del reticolo endoplasmatico, permettendo la rimozione delle proteine misfolded, riduce la morte neuronale e prolunga la sopravvivenza in modelli in vitro e in vivo, con un profilo di sicurezza ed efficacia nel trattamento dei pazienti ben documentato.

In questo articolo, un gruppo di ricercatori dell'IRCCS Carlo Besta di Milano insieme a colleghi di Cagliari, Roma e Chieti ha condotto uno studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, con disegno di futilità, su guanabenz in pazienti affetti da SLA con insorgenza dei sintomi entro i 18 mesi precedenti. I soggetti arruolati sono stati randomizzati a ricevere in un rapporto 1:1:1:1 guanabenz 64 mg, 32 mg, 16 mg o placebo al giorno per 6 mesi come terapia aggiuntiva al riluzolo.

L'outcome primario era la proporzione di pazienti che progredivano verso stadi successivi di malattia entro sei mesi, secondo la stadiazione SLA Milano-Torino, rispetto a una coorte storica di 200 pazienti con SLA.

Gli outcome secondari erano il tasso di declino nel punteggio totale ALSFRS-R, il cambiamento della capacità vitale lenta, il tempo al decesso, alla tracheotomia o alla ventilazione permanente e infine il livello sierico di neurofilamento leggero a sei mesi.

L'analisi statistica ha mostrato che i bracci di trattamento con guanabenz 64 mg e 32 mg, sia da soli in combinazione, hanno raggiunto l'ipotesi primaria di non-futilità con proporzioni di pazienti che sono progrediti a uno stadio superiore di malattia a 6 mesi significativamente minori di quelle attese sotto l'ipotesi di non-futilità, nonché una differenza significativamente più bassa nel tasso mediano di cambiamento del punteggio totale ALSFRS-R. Tale effetto è stato determinato in particolare da pazienti con esordio bulbare, nessuno dei quali (0/18) è progredito a uno stadio superiore della malattia a sei mesi rispetto a quelli che hanno assunto guanabenz 16 mg (4/8; 50%), alla sola coorte storica (21/49; 43%; p =0,001) o più placebo (25/60; 42%; p =0,001).

Infine, la proporzione di pazienti che hanno sperimentato almeno un evento avverso è risultata più elevata in qualsiasi braccio di guanabenz rispetto al braccio placebo, con i bracci di dosaggio più elevati che avevano una proporzione significativamente maggiore di effetti collaterali legati al farmaco e il braccio da 64 mg che aveva un tasso di abbandono significativamente più alto. Il numero di eventi avversi gravi non differiva significativamente tra i bracci guanabenz e placebo.

La conclusione degli Autori è che "la strada che si sta percorrendo potrebbe essere quella giusta" e i risultati incoraggianti ottenuti in questo studio giustificherebbero la conduzione di un trial clinico più ampio con una molecola indirizzata alla risposta della proteina unfolded, ma non gravata dal profilo di effetti collaterali alfa-2 adrenergici di guanabenz.

E. Solje, A. Benussi, B. Borroni et al.

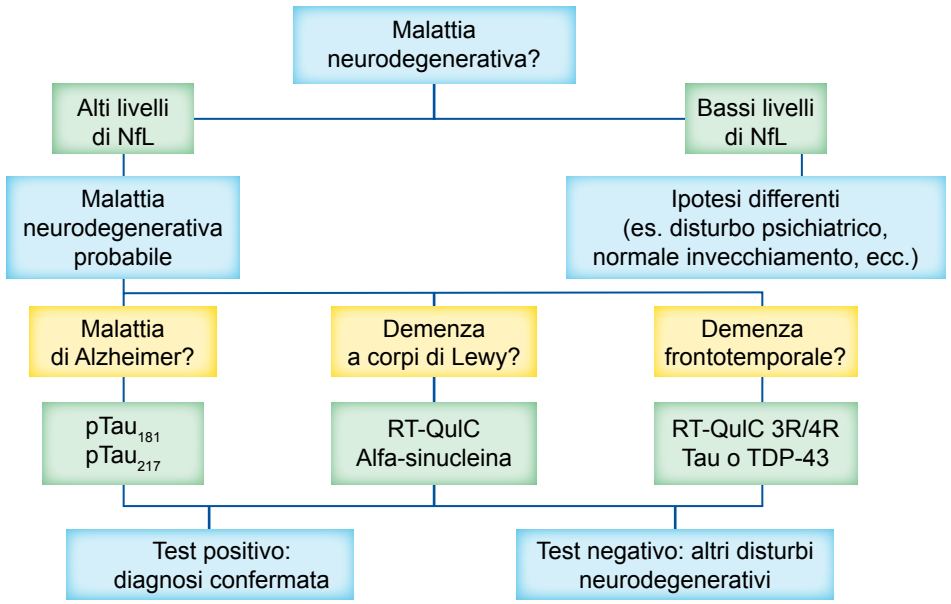
Metodi e biomarcatori dei fluidi per discriminare le più comuni forme di **demenza**: la proposta di un **nuovo algoritmo diagnostico**

Diagnostics 2021; 11, 788; https://doi.org/10.3390/diagnostics11050788

La malattia di Alzheimer (AD), la demenza a corpi di Lewy (DLB) e la demenza frontotemporale (FTD) sono fra le demenze neurodegenerative più diffuse. Questi disturbi, indicati spesso come proteinopatie, condividono tra loro alcune caratteristiche comuni, come la formazione di depositi di proteine nel cervello e la vulnerabilità dei neuroni in specifiche aree cerebrali.

Oltre a ciò, la sovrapposizione dei sintomi clinici e la mancanza di strumenti diagnostici specifici rende particolarmente ardua la diagnosi differenziale

PROPOSTA DI ALGORITMO PER LA DIAGNOSTICA E LA VALUTAZIONE PROGNOSTICA DELLE DEMENZE NEURODEGENERATIVE



Note: NfL, catena leggera del neurofilamento; pTau181, tau fosforilata sulla treonina 181; pTau217, tau fosforilata sulla treonina 217; RT-QuIC, real-time quaking-induced conversion; TDP-43, proteina 43 legante il DNA-TAR.

tra di esse, in particolare nel caso dei diversi tipi di demenze a esordio precoce, che non sono causate da specifiche mutazioni autosomiche dominanti.
Per la gestione clinica di queste malattie è fondamentale una corretta diagnosi basata sull'eziologia. In questo, un ruolo centrale lo riveste fin dagli anni Novanta il saggio immuno-assorbente legato a un enzima (ELISA) per la misurazione nel fluido cerebrospinale di livelli alterati di Tau, Tau fosforilata e Aβ-42: questo test ha aperto la strada a un nuovo approccio alla demenza, soprattutto per la possibilità di rilevare l'Alzheimer già nella fase del decadimento cognitivo lieve.
Le analisi tradizionali dei biomarcatori di Alzheimer basati su ELISA, tuttavia, trovano importanti limitazioni nella discriminazione incompleta tra diverse demenze neurodegenerative e nella natura invasiva del prelievo del fluido cerebrospinale. Altre criticità sono emerse nell'utilizzo di proteine, come la TDP-43, importanti nella FTD per la mancanza di risultati coerenti tra loro. Infine, le analisi del CSF spesso mancano di valore prognostico.
In questa review, ricercatori italiani dell'Università di Brescia e dell'ICGEB di Trieste insieme a colleghi finlandesi descrivono la storia dei metodi utilizzati nelle analisi dei biomarcatori fluidi della demenza, discutendo specifici composti che stanno emergendo per il loro potenziale traslazionale nell'uso clinico. Inoltre, suggeriscono un algoritmo diagnostico per l'uso di nuovi biomarcatori ematici, non invasivi che migliorerebbe l'accuratezza degli studi clinici e potrebbe essere impiegato anche nel lavoro clinico di routine.
È opportuno ricordare, come sottolineano gli Autori, che i nuovi biomarcatori pur essendo più sensibili e più specifici, non sono ancora disponibili in ambito clinico. In una prima fase, occorre dimostrare la presenza o l'assenza di un disturbo neurodegenerativo in corso. Il livello ematico di NfL può essere considerato come un candidato biomarcatore in questa fase.
Il secondo passo è la diagnosi differenziale tra i disturbi neurodegenerativi, in cui il miglior biomarcatore candidato dovrebbe essere scelto in base alla valutazione clinica. L'algoritmo è riprodotto schematicamente nella **figura**.

F. Buttari, A. Bruno, R. Fantozzi et al.

Timing dei vaccini COVID-19 in pazienti con **sclerosi multipla** trattati con **ocrelizumab** o **cladribina**: l'esperienza su una casistica preliminare

Multiple Sclerosis and Related Disorders 2021; 52:102983

La campagna vaccinale per COVID-19 ha sollevato molte preoccupazioni circa i possibili effetti sulla popolazione di pazienti con sclerosi multipla (SM) in trattamento con terapie modificanti la malattia (DMT). In primo luogo, ci si chiede se i soggetti trattati siano in grado di produrre risposte adeguate al vaccino. La questione successiva è come identificare il momento ideale per la vaccinazione nei pazienti selezionati per iniziare una DMT o già trattati con una di esse.
Purtroppo, l'esperienza su larga scala

sulla risposta immunitaria contro i vaccini COVID-19 è ancora carente e non ci sono linee guida approvate sull'argomento. Per quanto riguarda l'efficacia dei vaccini nei pazienti con SM, diversi studi non hanno dimostrato alcuna differenza nella risposta dei linfociti T e B alla vaccinazione nei pazienti con SM e nei soggetti sani. In particolare, i pazienti trattati con farmaci di prima e seconda linea – tra cui dimetilfumarato, interferoni, glatiramer acetato, teriflunomide e fingolimod – sono in grado di produrre una risposta immunitaria adeguata contro gli antigeni presentati durante la vaccinazione.

Le informazioni invece scarseggiano per altri trattamenti immunosoppressivi a somministrazione orale o per infusione. Nel caso dell'inibitore dell'adenosina-deaminasi cladribina un approccio razionale consiste nel vaccinare i pazienti solo quando la conta linfocitaria si è ricostituita, di solito 3-6 mesi dopo la somministrazione. Nel caso invece dell'anticorpo monoclonale anti-CD20 ocrelizumab, esiste un'indicazione a vaccinare i pazienti tre mesi dopo l'ultima infusione.

In questa lettera pubblicata recentemente su *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, Fabio Buttari dell'IRCCS Neuromed a Pozzilli (IS) e colleghi dell'Università Tor Vergata di Roma e del Dipartimento NEUROFARBA dell'Università di Firenze illustrano la loro esperienza su una casistica preliminare. A due pazienti sotto cladribina (giovani donne di 37 e 31 anni con EDSS =1, la prima precedentemente non trattata, la seconda trattata con interferone e fingolimod) sono stati somministrati, rispettivamente, il vaccino adenovirale (AstraZeneca®) e il vaccino a mRNA (Pfizer-BioNTech®) dopo tre mesi dal secondo ciclo di trattamento: queste pazienti hanno prodotto una risposta anticorpale protettiva nonostante un'incompleta ricostituzione dei valori assoluti dei linfociti circolanti (0,65 10^3/µL e 1,1 10^3/µL, rispettivamente).

Allo stesso modo, una paziente di sesso femminile trattata con ocrelizumab (età: 64 anni; precedentemente trattata con teriflunomide; EDSS: 6,5) e successivamente vaccinata dopo tre mesi dall'ultima infusione è stata in grado di produrre una risposta anticorpale protettiva contro la proteina spike di Sars-CoV-2 nonostante la bassa conta di CD19 (0,07/µL). Al contrario, un'altra giovane donna trattata con ocrelizumab (età: 46anni; precedentemente trattata con interferone e teriflunomide; EDSS: 6,5) con bassa conta dei CD19 è stata vaccinata dopo due mesi dall'ultima infusione e non è stata in grado di produrre una risposta anticorpale protettiva contro la proteina spike.

Questa osservazione è coerente con un altro caso di paziente trattato con ocrelizumab che non ha sviluppato una risposta immunitaria efficace quando ha ricevuto la seconda dose di vaccino Pfizer-BioNTech® nove giorni dopo l'ultima infusione.

Secondo le conclusioni degli Autori, queste evidenze, per quanto limitate, suggeriscono che anche se la conta dei leucociti può essere un marcatore inaffidabile per stabilire la corretta tempistica della vaccinazione COVID-19 nei pazienti trattati con cladribina oppure con ocrelizumab, può essere importante prescrivere la vaccinazione almeno tre mesi dopo la somministrazione del farmaco.

ISCRIVITI alla Newsletter di
medico e paziente
scopri di più su
medicoepaziente.it/

In esclusiva per i nuovi iscritti
IN OMAGGIO IL CORSO FAD

EMICRANIA
Patologia invalidante, curabile con successo in Medicina generale

3 crediti ECM
per tutte le professioni sanitarie

Una scossa per migliorare le funzioni cognitive e stimolare memoria e concentrazione

SENZA GLUTINE

NATURALMENTE PRIVO DI LATTOSIO

Biodelta® Energia integratore alimentare a base di:

Bacopa: aiuta il rilassamento, favorisce le funzioni cognitive e la memoria;
Tiamina (25 mg): contribuisce al normale funzionamento del sistema nervoso, al metabolismo energetico e alla funzione cardiaca;
Rame, Niacina, Vitamina C, Vitamina B12, Vitamina B6, Biotina: contribuiscono al normale funzionamento del sistema nervoso e al metabolismo energetico;
Zinco e Vitamina C: per la protezione delle cellule dallo stress ossidativo e per la funzione del sistema immunitario;
Zinco: per la normale funzione cognitiva;
Vitamina B12, Niacina, Acido Folico, Vitamina B6 e Vitamina C: per ridurre stanchezza e affaticamento.

Con **Carnitina (300 mg), Arginina (200 mg) e Glutammina (100 mg).**

in farmacia nel formato da 20 bustine

Dai 3 anni in poi 1 bustina al giorno da sciogliere in 100 ml di acqua prima del pasto principale.

www.biodelta.it

biodelta®

info@biodelta.it

THE IMPORTANCE OF GREY AND WHITE MATTER IN MS

Think Grey and White to Complete the Picture

Visit GreyAndWhiteMS.com for more information

Celgene | Bristol Myers Squibb™ Company

© 2021 Bristol-Myers Squibb Company.
All rights reserved. MSIT2102015-01