

MASTERCLASS

MIOPATIE CONGENITE

(FEBBRAIO 2022)

Comitato Scientifico

Dr.ssa Adele D'Amico - Roma

Dr. Claudio Bruno - Genova

Dr. Enrico Bertini - Roma

Dr. Luca Ramenghi - Genova (Presidente Società Italiana di medicina Perinatale)

Hanno contribuito:

- Dr. Enrico Bertini - UOC Malattie Muscolari e Neurodegenerative IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù
- Dr.ssa Giorgia Brigati - UOC Terapia Intensiva Neonatale e Patologia Neonatale, IRCCS G. Gaslini Genova
- Dr Carlo Bruno - Centro di Miologia Traslazionale e Sperimentale, IRCCS G. Gaslini Genova
- Dr.ssa M. Beatrice Chiarini Testa – ASP UOC Pneumologia e Fibrosi Cistica IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù
- Dr.ssa Adele D'Amico - UOC Malattie Muscolari e Neurodegenerative IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù
- Dr.ssa Fabiana Fattori - UOC Malattie Muscolari e Neurodegenerative, IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù
- Dr.ssa Chiara Mastella, SAPRE – UONPIA - Fondazione IRCCS Ca' Granda, Ospedale Maggiore Policlinico
- Dr Vincenzo Nigro. TIGEM and Università della Campania «Luigi Vanvitelli» Napoli

INDICE

PREFAZIONE

PARTE I: LE MIOPATIE CONGENITE

1.1 DEFINIZIONE E CLASSIFICAZIONE DELLE MIOPATIE CONGENITE

1.2 PRESENTAZIONE CLINICA

1.3 INDAGINI CLINICHE E STRUMENTALI

1.4 DIAGNOSI DIFFERENZIALE DELL'IPOTONIA NELLE MALATTIE NEUROMUSCOLARI

1.4.1 Presentazione clinica

1.4.2 Diagnosi differenziale secondo i tempi di manifestazione dei sintomi

PARTE II: FOCUS SULLE MIOPATIE MIOTUBULARI

2.1 DEFINIZIONE E PREVALENZA

2.2 CARATTERISTICHE CLINICHE DELLE MIOPATIE MIOTUBULARI

2.3 STORIA NATURALE DELLA MIOPATIA MIOTUBULARE

2.4 PRESA IN CARICO RIABILITATIVA

2.5 IMPLICAZIONI RESPIRATORIE E NUTRIZIONALI NEI BAMBINI CON MIOPATIA MIOTUBULARE

2.5.1 La fisiologia del bambino piccolo e implicazioni respiratorie

2.5.2 Il supporto con la ventilazione

2.6 LA RICERCA DI TRATTAMENTI PER LA PATOLOGIA XLMTM: TECNICHE EMERGENTI

2.6.1 Tecniche in uso

2.7 LE SFIDE DELLA FAMIGLIA DEL PAZIENTE CON MC NELLA VITA QUOTIDIANA

PREFAZIONE

Le miopatie congenite (MC) sono un gruppo di patologie muscolari geneticamente determinate, classificate come malattie rare, la cui incidenza stimata è di 1 su ogni 26000 persone. Le MC si distinguono in vari sottotipi eterogenei per gravità dei sintomi, età di insorgenza, caratteristiche istologiche e prognosi. Molti bambini non sopravvivono all'infanzia.

Ad oggi non esistono terapie risolutive e spesso la gestione della patologia consiste nel trattare e/o prevenire le comorbidità e complicanze. Nell'ultimo decennio la ricerca genetica ha permesso di compiere grandi passi in avanti verso l'identificazione dei difetti genetici ed i meccanismi patogenetici. Diverse terapie sono in fase di sviluppo preclinico e/o nelle prime fasi di sperimentazione, con risultati incoraggianti per il futuro dei pazienti.

La presente pubblicazione mira a fornire una panoramica sulle miopatie congenite, in particolare su una delle sue forme più rare, la miopatia miotubulare associata al cromosoma X (X-linked MTM).

I contenuti prendono spunto da quelli presentati in occasione della Masterclass Congenital Myopathies del 4 febbraio 2022, promossa dall'IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù e realizzata grazie al patrocinio dell'Associazione Italiana di Miologia (AIM) e della Società Italiana di Neonatologia (SIN). Cogliamo l'occasione per ringraziare tutti i relatori e le famiglie dei pazienti che hanno contribuito alla realizzazione dell'evento.

PARTE I: LE MIOPATIE CONGENITE

1.1 DEFINIZIONE E CLASSIFICAZIONE DELLE MIOPATIE CONGENITE

Le miopatie congenite (MC) rappresentano un gruppo eterogeneo di rari disturbi genetici a carico delle proteine strutturali del muscolo. Esse esordiscono più frequentemente nel periodo perinatale manifestandosi con una marcata debolezza generalizzata e/o ipotonia muscolare, o più raramente in età successiva, sotto forma di debolezza latente nel bambino o di debolezza prossimale nell'adulto [1]. Rispetto ad altre patologie a carico del muscolo (ad es., le distrofie muscolari che tendono ad essere progressive), le MC hanno una progressione lenta e in alcuni casi quasi stazionaria.

La prevalenza è di 1:26000, rappresentando circa il 14% di tutti i neonati con ipotonia [1,2].

Tradizionalmente, la classificazione è basata sulle caratteristiche morfologiche della biopsia muscolare, distinguendosi in quattro sottogruppi predominanti: (i) miopatie istopatologiche con core e microcores, (ii) miopatie centronucleari, (iii) miopatie a corpi nemalinici e (iv) miopatie con sproporzione congenita delle fibre. Le prime due sono le forme più frequentemente riscontrate in età pediatrica.

La suddivisione può essere ulteriormente raffinata sulla base delle numerose mutazioni genetiche ad oggi identificate e le espressioni fenotipiche ed istologiche più frequentemente associate [1]. L'elenco completo di tutti i geni identificati, le caratteristiche neuromuscolari associate e le relative classificazioni viene aggiornato ogni anno e reso disponibile nell'edizione di dicembre di *Neuromuscular disorders* [3].

1.2. PRESENTAZIONE CLINICA

Le MC possono presentarsi con un quadro molto eterogeneo di segni clinici con una varietà di fenotipi, in quanto mutazioni in un unico gene sono in grado di determinare svariati tipi di disfunzioni muscolari e fenotipi, così come fenotipi sovrapponibili possono derivare da mutazioni in geni diversi [1,2].

Tra le manifestazioni più evidenti che riconducono alla diagnosi di MC, si distinguono principalmente l'ipotonia generalizzata e l'ipotrofia muscolare. L'età di esordio e la severità di presentazione possono essere variabili (*Tabella 1.1*). Generalmente le forme ad esordio precoce, perinatale, hanno un decorso più grave rispetto a quelle ad esordio più tardivo.

Nelle forme neonatali, si possono osservare deformità articolari, ipotonia (fenotipo *floppy baby*), e ipostenia dei muscoli facciali – con o senza ptosi (*facies miopatica*). Tali manifestazioni possono inoltre essere accompagnate da disfunzione dei muscoli bulbari e respiratori con conseguente difficoltà di suzione e insufficienza respiratoria. Il grado di debolezza e disabilità associata può variare notevolmente da un paziente ad un altro.

Nelle forme che esordiscono nell'infanzia o più tardive, l'ipostenia e l'ipotonia osservati sono generalmente più lievi e possono essere causa di un ritardo dell'acquisizione delle tappe motorie. La

tabella sottostante (*Tabella 1.1*) riassume i principali segni clinici delle MC riscontrati suddivisi per epoca di esordio.

Tabelle 1.1 MANIFESTAZIONI CLINICHE DI MIOPATIE CONGENITE PER EPOCA DI ESORDIO ^[1,2]		
Epoca di esordio	Tipo di interessamento	Manifestazioni
Esordio precoce/neonatale (forme gravi con artrogriposi congenita)	Interessamento muscolare	Ipotonia alla nascita (<i>floppy baby</i>), e ipotrofia muscolare. Disfunzione muscoli respiratori e insufficienza respiratoria. Acinesia fetale, ritardo dell'acquisizione delle tappe motorie.
	Interessamento scheletrico	Contratture articolari, scoliosi, dislocazione dell'anca Deformità della gabbia toracica (<i>pectus carinatum</i> o <i>excavatum</i>).
	Interessamento -facciale e bulbare	Palato ogivale, micrognazia, ipostenia dei muscoli mimici del volto (<i>facies miopatica</i>). Difficoltà di suzione; in alcuni casi necessità di alimentazione con sondino.
	Interessamento oculare	Ptosi palpebrale, Alterazione della motilità oculare estrinseca.
	Interessamento cardiaco	Presente solo raramente, in forme specifiche, o come complicazione di insufficienza respiratoria.
	Interessamento sistema nervoso	Nella maggior parte dei casi, assenti alterazioni strutturali del sistema nervoso centrale e dei nervi periferici. Assenza disturbi di apprendimento o cognitivi.
Ad esordio nell'infanzia o in età più avanzata (forme lievi con ipostenia e ipotonia muscolare non progressiva)	Interessamento muscolare	Globale debolezza muscolare prevalentemente prossimale, ipotrofia muscolare, riduzione dei riflessi osteo-tendinei. Debolezza della muscolatura respiratoria e bulbare di media-lieve entità
	Interessamento scheletrico	Scoliosi, rachide rigido.
	Interessamento facciale e bulbare	Ipostenia dei muscoli mimici del volto, disfonia, difficoltà di masticazione e deglutizione.
	Interessamento oculare	Ptosi palpebrale, Alterazione della motilità oculare estrinseca
	Interessamento cardiaco	Presente solo raramente, in forme specifiche.
	Interessamento sistema nervoso	Assenti alterazioni strutturali del sistema nervoso centrale e dei nervi periferici sono assenti nella maggior parte dei casi. Assenti disturbi di apprendimento o cognitivi.

1.3 INDAGINI CLINICHE E STRUMENTALI

La diagnosi di miopatia congenita è tradizionalmente definita dalle caratteristiche istopatologiche esplorabili alla biopsia muscolare con l'esame istologico e di microscopia elettronica [4]. Oggi, tuttavia, con la crescente disponibilità di test genetici di ultima generazione, la biopsia muscolare si colloca all'interno di un approccio integrato (*Tabella 1.2*) che, partendo dalla valutazione clinica, include l'esauriva anamnesi familiare, le valutazioni di imaging muscolare (risonanza ed ecografia) per completarsi con l'indagine genetica [1,2,4]. In alcune realtà di ricerca più specializzate, la biopsia muscolare ai fini diagnostici non è più utilizzata in quanto sostituita dai test genetici, mentre continua a rivestire un ruolo centrale nell'identificazione di anomalie strutturali associate a difetti specifici (ad es., identificare nuovi fenotipi o indagare basi patologiche di fenotipi muscolari per cui sono necessari approfondimenti) [4,5].

Altri esami, quali la risonanza magnetica e l'ecografia muscolare [6], forniscono informazioni a supporto della biopsia (individuando muscolo moderatamente affetto o porzione di tessuto con sufficienti anomalie patologiche) e complementari all'indagine genetica (*Tabella 1.2*). Infatti, esse permettono di restringere il campo di indagine, indirizzando la diagnosi clinica e la ricerca verso specifici sottotipi di difetti genetici. Oltre che per l'iter diagnostico, le indagini di imaging continuano a rappresentare il metodo utilizzato per lo studio longitudinale della patologia, essendo indagini non-invasive e meno impegnative per il paziente rispetto alla biopsia muscolare.

L'indagine genetica in uso oggi si basa sulla *Next Generation Sequencing* (NGS) che permette di ricercare simultaneamente la presenza di molteplici varianti genetiche ad oggi note, sequenziando tratti di DNA più o meno estesi (dalle poche centinaia ai miliardi di paia di basi) [6,7]. Allo stesso modo permette di identificare nuove mutazioni, che una volta individuate richiederanno ulteriori indagini per risalire alla specifica funzione patogena della mutazione.

INDAGINE DIAGNOSTICA	INFORMAZIONE FORNITE
Valutazione clinica	- Segni clinici tipici delle MC
Anamnesi familiare	- Familiarità di patologie neuromuscolari
Biopsia muscolare	- Tipo di coinvolgimento muscolare
Esame istologico (indagine di I livello dell'esame morfologico)	- Principali anomalie istopatologiche
Esame immunohistochimico	- Informazioni quantitative della proteina e localizzazione cellulare - Marcatori di specifici processi patologici
Microscopia elettronica	- Identificazione anomalia strutturale caratteristiche.
Risonanza magnetica	- Difetti localizzati o diffusi riconducibili a specifiche forme di mutazioni genetiche - Gravità dell'interessamento del muscolo.
Ecografia muscolare	- Cambiamenti neurogenici - Idoneità del muscolo per prelievo biopsia muscolare
Indagine genetica con NGS	- Identificazione di varianti genetiche

1.4 DIAGNOSI DIFFERENZIALE DELL'IPOTONIA NELLE MALATTIE NEUROMUSCOLARI

1.4.1 Presentazione clinica

In ambito neonatologico l'ipotonia è riscontrata in circa 1 ogni 100 neonati ricoverati in terapia intensiva neonatale, non tutti però sono segno di miopatia congenita. Le cause dell'ipotonia sono molteplici e possono essere divise in cause centrali, periferiche, e miste centrali-periferiche [8]. L'ipotonia da cause centrali è associata ad un'alterazione dello stato mentale (ad es., sindromi di Down e Prader-Willi), forza normale, riflessi normali o aumentati e in alcuni casi tratti dismorfici. L'ipotonia da cause periferiche è caratterizzata da uno stato mentale normale, ma con una riduzione o assenza di forza muscolare, assenza o rallentamento di riflessi, alterazioni morfologiche.

Generalmente, il tipo di ipotonia osservata con maggior frequenza nel reparto di patologia neonatologia è ipotonia da cause centrali. Un tipico esempio di ipotonia neonatale severa è la sindrome di Prader -Willi, caratterizzata dalla presenza di movimenti anti-gravità e difficoltà di deglutizione.

La valutazione complessiva del neonato focalizza sul tipo di debolezza muscolare, la postura, i movimenti generali [8]. Per prima cosa viene stabilito se l'ipotonia sia associata o meno ad una debolezza muscolare e se vi sia o meno la presenza dei movimenti anti-gravitari (sia spontanei che in risposta alla stimolazione).

Viene poi valutata la postura. Nel neonato tonico si osserva uno schema flessorio normale, con gli arti flessi. Messo supino, ha il bacino sollevato e gli arti flessi. Nel neonato ipotonico invece si osserva un aspetto abbandonato, con assenza di movimenti anti-gravitari e con la perdita dello schema flessorio. Per quanto riguarda i *general movements*, nel neonato sano si osservano movimenti fluidi, armonici e variabili, anti-gravitari; mentre nel caso di neonato con ipotonia, i movimenti sono non armonici con assenza di controllo del capo. Altri segni di ipotonia sono la presentazione del cingolo superiore (ad esempio col segno della sciarpa), l'aumentato angolo degli adduttori e dell'angolo popliteo.

Il neonato ipotonico deve essere valutato come un eventuale neonato encefalopatico. L'encefalopatia neonatale ha una sindrome definita clinicamente come un disturbo della funzione neurologica nei bambini sopra le 35 settimane di gestazione associato ad un livello di coscienza subottimale o crisi epilettiche. Spesso è anche accompagnato da una difficoltà a mantenere una funzione respiratoria valida e ad una ipotonia. Quest'ultima è spesso è associata a riflessi neonatali anormali anche se in presenza movimenti spontanei anche anti-gravitari. I movimenti presenti soprattutto elicitati, sono movimenti di solito non armonici, non variabili, magari bruschi ma anti-gravitari, suggerendo una forza muscolare assolutamente conservata anche in un quadro di ipotonia severa.

1.4.2 Diagnosi differenziale di ipotonia secondo l'epoca di esordio dei sintomi

La diagnosi differenziale si basa in parte sull'epoca di esordio dei segni di ipotonia, ossia nelle fasi pre, intra, e post-natale.

Fase prenatale

Nel caso delle MC eventuali sintomi da ricercare sono: la riduzione dei movimenti fetali, presenza di polidramnios e micrognazia, presentazione podalica (che può richiedere un cesareo); alle prime radiografie si possono notare una riduzione dello spessore delle costole dovuta ad una riduzione nei movimenti dei muscoli intercostali; un quadro di contratture generalizzate o di artrogriposi. Tali caratteristiche di depressione respiratoria o ipotonia suggeriscono un quadro di encefalopatia neonatale, che tuttavia va valutato approfonditamente per escludere altre diagnosi.

Fase perinatale

In epoca intrinatale la prima diagnosi differenziale è quella tra la patologia e l'encefalopatia neonatale dovuta a un evento intraparto che ha causato una ischemia ed ipossia perineonatale. Si tratta di un quadro molto caratteristico facilmente distinguibile da una miopatia per via dell'evento che porta ad ipossia neonatale. L'ipossia intraparto presenta almeno una delle seguenti caratteristiche: punteggio Agpar inferiore a 5 a 5-10 minuti dal parto, necessità di proseguire rianimazione con tubo endotracheale ancora a 10 minuti di vita, acidosi fetale, pH < 7 con acidosi > 12 correlato ad una encefalopatia ipossischemica e quindi a dei segni clinici.

Fase postnatale

In epoca postnatale la prima diagnosi differenziale è quella tra la patologia e l'ipotonia causata da infezioni e sepsi, che sono molto ricorrenti in un reparto di neonatologia. L'onset di una sepsi può essere delle prime 48 ore o successivamente soprattutto nelle sepsi *late onset* abbiamo una compromissione neurologica che può essere un'ipotonia, ma di solito è proprio un cambio nella reattività del neonato. Le indagini strumentali includono un prelievo liquor lombare per valutazione PCR, risonanza per eventuali alterazioni focali.

L'ipotonia può anche insorgere in un quadro di disordini metabolici. Può essere accompagnata da vari sintomi come distress respiratorio, letargia, un'assenza di riflessi neonatali.

PARTE II: FOCUS SULLE MIOPATIE MIOTUBULARI

2.1 DEFINIZIONE E PREVALENZA

Tra le varie forme di MC, la miopatia miotubulare (MTM) rappresenta una delle forme più rare di MC (il 23% delle miopatie centronucleari), con due casi di miopatia miotubulare ogni 100.000 nati maschi [9]. Questa forma è anche nota con il nome X-linked MTM (XLMTM) per via della mutazione a carico del gene *MTM-1* sul cromosoma X, che codifica per la miotubularina fosfatasi, una proteina ubiquitaria che agisce a livello sistemico ma non specifica per il muscolo.

2.2 CARATTERISTICHE CLINICHE DELLE MIOPATIE MIOTUBULARI

Le forme X-linked sono generalmente caratterizzate da una marcata debolezza ed ipotonia anche a livello dei muscoli facciali (non riscontrate in maniera così marcata in altre forme), oftalmoplegia esterna con ptosi palpebrale, difficoltà respiratoria e nell'alimentazione, asfissia alla nascita/encefalopatia ipossichemica, contratture e testicoli non ancora posizionati in scroto.

La manifestazione e il grado di gravità di questi segni varia in base al tipo di XLMTM: severa, moderata o lieve. Nella maggior parte dei casi, si tratta di forme gravi con prognosi sfavorevole e sopravvivenza di poche settimane di vita, anche se vi è un numero crescente di casi di sopravvivenza con supporto ventilatorio (*Tabella 2.1*). In una percentuale minore, la XLMTM si presenta con una severità intermedia-lieve, caratterizzata da una dipendenza dal ventilatore limitata (inferiore di 12 ore al giorno), da acquisizioni motorie più rapide rispetto alla forma classica ad esordio neonatale (*Tabella 2.1*). In rari casi la forma di malattia è solo lieve essendo caratterizzata da esordio in età più avanzata, tra la prima e seconda decade. In questi pazienti, si può osservare una debolezza muscolare, oppure un'insufficienza respiratoria transitoria alla nascita che poi si risolve, con la respirazione autonoma senza necessità di ventilazione. La tabella (*Tabella 2.1*) sintetizza le varie forme e le rispettive caratteristiche cliniche documentate dal registro neuromuscular diseases (NMD) patient Registry e recenti lavori in ambito XLMTM [10-14].

TABELLA 2.1. FORME DI MIOPATIA MIOTUBULARE X-LINKED ^[10]		
Forma XLMTM	Percentuale	Caratteristiche cliniche
Severa	79%	<ul style="list-style-type: none"> - ipotonia e debolezza generalizzata - asfissia al parto - mortalità precoce (durata in termine di mesi, anni variabile); sopravvivenza con supporto respiratorio - ritardo o assenza acquisizione motorie
Moderata	6%	<ul style="list-style-type: none"> - manifestazioni simili alla forma severa, ma acquisizione tappe motorie più rapida. - necessità di supporto ventilatorio <12 ore/giorno
Lieve	15%	<ul style="list-style-type: none"> - lieve ritardo acquisizione tappe motorie - insufficienza respiratoria transitoria alla nascita - paralisi movimento oculare

L'iter diagnostico prevede la valutazione della qualità e la quantità dei movimenti, presenza di polidramnios, micrognazia, assottigliamento costole, contratture e agriposi, seguita poi da biopsia muscolare e test genetici.

2.3 STORIA NATURALE DELLA MIOPATIA MIOTUBULARE

L'organizzazione di registri internazionali e altre raccolte di casistiche delle MTM negli ultimi anni ha permesso di raccogliere una molteplicità di dati clinici ed epidemiologici e descrivere la storia naturale delle XLMTM (*Tabella 2.2*) [10-14]. In particolare, questi dati permettono di avere una visione prospettica dello spettro di caratteristiche cliniche, complicanze e comorbidità a cui potrebbero andare incontro i pazienti, fondamentale sia per attività di prevenzione che di sperimentazione clinica di nuove terapie.

Capacità motorie nelle XLMTM

Per quanto riguarda l'acquisizione delle capacità motorie, queste possono essere raggiunte ad età diverse. Il controllo del capo, ad esempio, viene acquisito solo in alcuni bambini. Lo stesso dicasi per il controllo della posizione seduta che è una conquista di solo alcuni bambini e può essere raggiunta tra i 2-3 anni. In qualche caso queste abilità possono essere compromesse e perse durante la crescita a causa dell'insorgenza della scoliosi, evidente soprattutto in fase di sviluppo puberale.

Comorbidità più frequenti nelle XLMTM

Con la pubertà, questi pazienti vanno incontro a ulteriori complicanze. Quasi la totalità di pazienti presenta scoliosi, in molti casi criptorchidismo, in meno della metà una nefrolitiasi (conseguenza dell'immobilità) e raramente difetti ematologici e della coagulazione.

Una caratteristica peculiare della malattia riscontrata comunemente è il coinvolgimento epatobiliare. Circa il 50% dei pazienti ha le transaminasi con andamento variabile, spesso con calcoli alla colecisti, o disomogeneità del parenchima epatico, associato ad insufficienza epatica e ad alterazione struttura vascolare, che possono portare a cisti emorragiche [14]. Questa complicanza non sembra essere legata all'età del paziente o alla durata di malattia.

Il paziente va comunque monitorato per calcoli alla colecisti (nella maggior parte dei casi non provocano sintomi) e trattato per ridurre la formazione. I pazienti a rischio possono comunque essere identificati con indagine genica.

TABELLA 2.2. STUDI RECENTI SU XLMTM E OSSERVAZIONI RELATIVE A PRINCIPALI COMORBIDITA' E COMPLICANZE				
Studio	D'Amico 2021^[14]	Annoussamy 2019 ^[11]	Beggs 2018 ^[12]	Amburgey 2017 ^[13]
Popolazione pazienti (N)	12 pazienti (0-18 anni)	13 pazienti forma lieve, 7 intermedia, 25 severa	112 (età media a diagnosi 3.7 mesi nei pazienti <18 mesi e 54.3 nei > 18 mesi)	35 pazienti
Disegno di studio	retrospettivo	multicentrico (Stati Uniti, Canada, Francia, Spagna, Italia, Germania), prospettivo longitudinale	retrospettivo	cross-sectional + prospettico 1 anno
Osservazioni principali	<ul style="list-style-type: none"> - tracheostomia (n=7), ventilazione non invasiva (n=5), - tutti sottoposti a gastrostomia, - 41% è riuscito ad alimentarsi con piccole quantità cibo semisolido. - oftalmoplegia: maggior parte dei pazienti - scoliosi, cripto-orchidismo, nefrolitiasi, rari difetti della coagulazione ed ematologiche - complicazioni epato-biliari 	<ul style="list-style-type: none"> - forma severa 80% - tutti i pazienti con funzione polmonare <80%; scoliosi in 60%, difficoltà nella nutrizione 89% (76% con sondino) - acquisizioni motorie più lente ma raggiunte da maggioranza pazienti - maggior parte pazienti con forma severa hanno perso capacità motorie nel tempo - progressione lenta nel tempo 	<ul style="list-style-type: none"> - mortalità del 44% - 31 nascite pretermine - respirazione assistita 90%, 45% necessitavano di 24 ore/giorno; - tracheostomia 60% - comorbidity 72% 	<ul style="list-style-type: none"> - 86.7% non deambulanti - ventilazione assistita (75% necessitavano <16 ore di ventilazione) - mortalità inferiore a stime attese (10%/anno) - quasi tutti i decessi associati a insufficienza respiratoria - difficoltà cognitive 43% (più alto rispetto a stime) - progressione lenta

2.4 PRESA IN CARICO RIABILITATIVA

Le molteplici criticità di questi pazienti richiedono una rapida presa in carico su vari livelli (*Tabella 2.3*). Nella gestione respiratoria deve essere preso in considerazione il rischio del fallimento della estubazione e prevedere un'eventuale tracheostomia con riabilitazione e assistenza respiratoria.

Questi pazienti hanno problemi di disfagia che richiede un monitoraggio clinico e strumentale delle problematiche di suzione nei casi gravi a esordio precoce e delle problematiche di masticazione e deglutizione. Può essere utile, infine, un percorso logopedico per la disfagia e articolazione del linguaggio.

In molti casi è necessario un approccio chirurgico ortopedico per la correzione delle deformità articolari e della scoliosi.

Infine, in assenza di patologie cardiache, può essere predisposta una valutazione cardiologica ogni due anni.

TABELLA 2.3. FOLLOW UP DEL PAZIENTE CON MTM ^[15]	
Valutazione	Frequenza
Valutazione multidisciplinare: - neuro-muscolare (monitorare eventuali problemi respirazione, deglutizione, nel parlare) - pneumologica - ortopedica	Ogni 3-4 mesi nei neonati fino a 1 anno di età, poi ogni 6-12 mesi.
- Monitoraggio con fluoroscopia della deglutizione	Periodico, se forma MC con coinvolgimento respiratorio.
- Ossimetria (per verificare impostazioni dei parametri del ventilatore)	
- Profilassi con azitromicina contro le infezioni respiratorie	
- Valutazione cardiologica	Ogni 2 anni, o più ravvicinato se in presenza di sintomi cardiaci o anomalie ECO, ECG.

2.5 IMPLICAZIONI RESPIRATORIE E NUTRIZIONALI NEI BAMBINI CON MIOPATIA MIOTUBOLARE

Il neonato con MTM di forma grave è soggetto ad una grave ipotonia e debolezza dei muscoli respiratori in particolare del diaframma che possono compromettere lo scambio dei gas, la funzione di pompa del sistema respiratorio e l'efficienza della *clearance* delle secrezioni nelle vie aeree. Le conseguenze della mancata efficienza del sistema sono l'ipoventilazione e la ritenzione delle secrezioni con facilità di sviluppo di infezioni respiratorie.

Queste complicanze spesso coesistono portando alla progressiva comparsa di una insufficienza ventilatoria ad insorgenza anche molto precoce.

Conseguentemente, il supporto ventilatorio è spesso necessario fin dai primi giorni di vita supportare il bambino nella respirazione. Oltre al supporto ventilatorio, è importante la disostruzione bronchiale attraverso l'utilizzo di tecniche manuali o di presidi meccanici quali la macchina della tosse, il *Free Aspire*, etc.

2.5.1 La fisiologia del bambino piccolo e implicazioni respiratorie

In condizioni fisiologiche di normalità, il sonno nel bambino piccolo ha una maggior durata rispetto all'adulto con una fase REM caratterizzata da una maggiore riduzione del tono muscolare. Nel neonato, in particolare, vi è una minore compliance polmonare, risultando in un lavoro meccanico respiratorio aumentato rispetto a quello con una parete toracica che ha una compliance maggiore. Conseguentemente, anche lievi cambiamenti di questo equilibrio, come ad esempio una semplice infezione virale del tratto respiratorio, possono portare a un'insufficienza respiratoria. Il quadro diventa ancora più complesso quando a queste caratteristiche si aggiunge una condizione di ipotonia con debolezza dei muscoli respiratori (*Figura 2.1*).

In questo caso, si assiste ad un eccessivo carico meccanico, una maggiore riduzione della forza muscolare (quindi della forza in generale) e una ridotta capacità di generare forza. Complessivamente questo si colloca al di sopra alla soglia di fatica muscolare, portando il neonato a respirare in modo rapido e superficiale determinando una ipoventilazione alveolare che sarà responsabile di una mancata ossigenazione (ipossiemia) e di una alterazione degli scambi gassosi con ipercapnia.



Figura 2.1 Effetto dell'ipotonia sulla respirazione. Pannello sinistro. Soglia di fatica muscolare rispetto all'aumento del carico e la riduzione della forza, Pannello destro. Insufficienza ventilatoria in pazienti con ridotta forza muscolare.

2.5.2 Il supporto con la ventilazione

In questo scenario è necessario iniziare un supporto ai muscoli respiratori attraverso la ventilazione per ripristinare quanto prima l'equilibrio che si è sbilanciato.

Dal punto di vista respiratorio la peculiarità della ventilazione è quella di prevenire il collasso degli alveoli polmonari attraverso un flusso d'aria pressurizzata e di aumentare così la capacità funzionale residua migliorando l'ossigenazione

La scelta del tipo di ventilazione

Esiste la possibilità di due tipi di ventilazione: quella detta *invasiva* che viene effettuata attraverso la cannula endotracheale oppure quella non-invasiva (NIV) che utilizza invece una interfaccia esterna (una maschera apposita applicabile sul volto del paziente).

La ventilazione non-invasiva può essere a pressione continua (sconsigliata nel paziente con patologia neuromuscolare o ipotonica) oppure a due livelli di pressione (pressione inspiratoria ed espiratoria). Negli ultimi anni l'efficacia della NIV è molto migliorata, ma richiede un controllo su eventuali effetti collaterali quali lesioni cutanee, distensione addominale ed ipoplasia medio-facciale (quest'ultima subentra dopo periodi prolungati di ventilazione).

Clearance delle secrezioni

Nei pazienti con miopatia l'approccio ventilatorio deve essere proattivo al fine di anticipare le complicanze respiratorie riscontrate in questi pazienti. La ventilazione è efficace solo in condizioni di una buona clearance delle secrezioni a livello delle vie aeree. Questo ultimo aspetto è particolarmente compromesso in questo tipo di pazienti affetti da patologia neuromuscolare in quanto per la debolezza muscolare e le ripetute infezioni del tratto respiratorio i sistemi di *clearance* rappresentati dal movimento ciliare e dalla tosse risultano inefficaci con conseguente accumulo delle secrezioni tracheo bronchiali.

La presenza di secrezioni per una clearance non ottimale causa la formazione di atelettasie che possono interessare anche vaste aree del parenchima polmonare.

Le atelettasie possono infettarsi dando luogo ad un alterato scambio tra ossigeno e anidride carbonica (mismatch) responsabile dell'insorgenza dell'Insufficienza respiratoria acuta di tipo ipossiémica ed ipercapnica con necessità di intubazione e di ventilazione invasiva e con l'elevato rischio di una tracheotomia per estubazione difficile.

Altri problemi che interferiscono con la gestione delle secrezioni sono la disfagia per il mancato coordinamento dei muscoli faringei ed il *drooling* ovvero la produzione di saliva.

Quasi tutti i pazienti con disfagia vanno incontro al posizionamento di una Gastrostomia Percutanea (PEG) per garantire al paziente un ottimale supporto nutrizionale e di idratazione.

Laddove subentra anche un problema di reflusso gastroesofageo patologico ci può essere indicazione al posizionamento di una sonda digiunale anziché gastrica (PEJ) oppure ad intervento di plicatura (Funduplicatio) sec Nissen.

Per quanto riguarda il problema della scialorrea, oggi questo disagio è contenuto con diverse terapie tra cui le iniezioni di tossina botulinica, la chiusura delle ghiandole salivari, farmaci anticolinergici, cerotti con hysocine, o bromuro di glicopirrolato. La terapia però deve essere bilanciata per non incorrere nel rischio di secchezza delle secrezioni o costipazione. Risultati incoraggianti giungono infine da studi con la L-tirosina.

2.6 LA RICERCA DI TRATTAMENTI PER LA PATOLOGIA XLMTM: TECNICHE EMERGENTI

Ad oggi, non vi sono cure per le XLMTM. La gestione della patologia rimane quella di (i) ottimizzare le capacità funzionali e minimizzare le complicazioni tramite una gestione multidisciplinare del paziente con terapie farmacologiche per contrastare l'effetto specifico della mutazione o dei suoi effetti a valle, (ii) gestire le comorbidità e (iii) ridurre il rischio di complicanze note.

Le strategie terapeutiche tentate o in via di sperimentazione comunque sono diverse. Tra queste, tra quelle più incoraggianti vi sono la terapia genica mirata alla correzione del difetto genetico e la terapia di sostituzione enzimatica.

2.6.1 Tecniche in uso

Le tecniche utilizzate nelle terapie geniche variano in base al tipo di difetto genetico e al difetto funzionale correlato (*Tabella 2.4*). Nel caso di funzionalità cellulare compromessa per via di marcato deficit nella sintesi proteica dovuta ad un difetto di un gene autosomico recessivo, o X-linked, la tecnica più utilizzata è il *gene augmentation*, dove l'aggiunta del gene ripristina la sua funzione.

Nel caso invece di una malattia dovuta ad un'alterazione genica con un meccanismo dominante è necessario sostituire il gene difettoso tramite le tecniche di trasduzione di vettori virali con modalità in vivo o ex vivo. Nel caso *in vivo*, il gene viene iniettato tramite vettore, come il virus adeno-associato (AAV), nell'organismo, mentre in quella *ex vivo* si tratta di prelevare le cellule (ad esempio, cellule staminali ematopoietiche), inserire il gene tramite un lentivirus, coltivare le cellule e poi reimpiantarle nell'organismo. Nel caso specifico del tessuto muscolare, viene solo utilizzata la tecnica *in vivo*, in quanto la modalità *ex vivo* richiederebbe l'iniezione di una quantità insostenibile di cellule staminali.

TABELLA 2.4 TECNICHE ASSOCIATE A SPECIFICO TIPO DI DIFETTO	
Tipo di difetto	Tecnica utilizzata
Difetto gene autosomico recessivo, o X-linked e funzionalità cellulare compromessa	Gene augmentation
Alterazione genica con un meccanismo dominante	Trasduzione di vettori virali (modalità in vivo o ex vivo)

Terapia genica con AAV: potenzialità e limiti

La terapia con virus ricombinanti AAV è di particolare interesse, mostrandosi uno dei migliori sistemi a disposizione per il *gene delivery*, con una espressione transgene più sostenuta nel tempo senza patogenicità per l'uomo [16]. Purtroppo, nonostante i risultati incoraggianti nei modelli animali, ad oggi l'uso di questa tecnica nell'uomo non ha ancora dato i risultati sperati. Studi sperimentali hanno evidenziato accumulo dell'AAV nel fegato con gravi problemi di tossicità epatica e reattività al virus ed esito fatale dei pazienti [16-20].

Lo studio ASPIRO in breve

Lo studio clinico ASPIRO (NCT03199469) è il primo studio a sperimentare l'utilizzo della terapia con AT132 nell'uomo [18,19]. Iniziato nel 2017, lo studio aveva arruolato 26 pazienti fino a 5 anni di età, affetti da forme XLMTM gravi che necessitavano di ventilazione assistita. La presenza di patologie epatiche era uno dei criteri di esclusione.

L'obiettivo dello studio era valutare la sicurezza e l'efficacia dei dosaggi 1×10^{14} vg/kg e 3×10^{14} vg/kg per somministrazione endovenosa.

I primi risultati avevano mostrato un immediato beneficio per i pazienti in termini di dipendenza dalla respirazione assistita e della capacità motoria. L'espressione della miotubularina come evidenziato dalle biopsie muscolari era preservata a 48 settimane.

Nel 2021 lo studio però è stato temporaneamente interrotto a seguito di eventi avversi fatali tra cui sepsi e tossicità epatica (tre pazienti al dosaggio più alto ed uno a quello più basso). Al momento della presente pubblicazione lo studio è in attesa di approvazione per proseguire, preve modifiche al protocollo iniziale, tra cui (i) l'utilizzo della sola dose da 1×10^{14} vg/kg e (ii) la profilassi per complicanze epatobiliari [19].

Oltre al problema della tossicità epatica, rimangono ancora da superare diversi problemi di natura tecnica. Innanzitutto, l'efficacia della terapia che può essere limitata da una eventuale risposta immune nel soggetto precedentemente esposto. Secondo, vi è la durata dell'AAV. Dati su modelli animali hanno evidenziato una grossa variabilità a seconda del modello sperimentale e del tessuto, ma non vi sono ancora dati certi sulla durata dell'AAV nell'uomo. Dati preliminari suggerirebbero una durata nel muscolo di circa due anni [16-20]. Per cui con una malattia cronica come le MC, considerando la diluizione nel tempo e la sua eliminazione seppur limitata per via di una debole risposta immunitaria, non si stima una durata molto estesa. Infine, vi è un limite del vettore, relativo alla dimensione del gene che può essere inserito al suo interno.

Una delle aree alternative di ricerca è quella dei virus adeno-associati self-complementari. Questi hanno un DNA a doppia elica e sono in grado di superare anche la barriera ematoencefalica per cui vengono anche utilizzati nella SMA per produrre la proteina SMN. I risultati sembrano molto promettenti.

Si stanno inoltre esplorando altre vie per introdurre negli AAV geni di dimensioni più grandi come l'intaina, avvalendosi delle tecniche di splicing e *transplicing*. Studi sulla ricostituzione della proteina EGFP della retina suina hanno confermato queste tecniche essere molto efficienti.

Infine, la tecnica del *genome editing* tramite il sistema di scissione molecolare CRISPR-CAS9 consegnato dal vettore virale. Teoricamente è una tecnica che potrebbe essere utilizzata nella cura di molteplici malattie, ma ad oggi presenta ancora il limite dell'off targeting che porta ad inserire o a riarrangiare degli elementi genetici che su larga scala può avere un effetto negativo come la creazione di un clone neoplastico all'interno dei tessuti modificati.

2.7 IL RUOLO E LE SFIDE DELLA FAMIGLIA DEL PAZIENTE CON MC NELLA VITA QUOTIDIANA

2.7.1 Conoscere la malattia

La diagnosi di miopatia congenita rappresenta sempre un momento di sconforto ed angoscia per i neogenitori che, nella maggior parte dei casi, sono impreparati di fronte alla realtà ineluttabile di avere un figlio con una patologia dalla terminologia complessa (*atrofia, deformità, ipostenia*), fino a quel momento sconosciuta.

Ma al di là del momento di accettazione di questa realtà, dell'acquisizione delle prime informazioni sulle cause genetiche della malattia e delle prospettive di vita, vi è l'aspetto importante della malattia gestita nella quotidianità della famiglia, scandita dalla necessità continua di gestire il bambino, supportandolo nelle difficoltà fisiche e affrontando le incertezze per il futuro.

In questo contesto, il supporto alla famiglia è fondamentale, sia per gestire la disabilità che il benessere psicologico e la qualità di vita dell'intero nucleo familiare. Nella gestione del paziente è necessario quindi prevedere la formazione dei genitori/caregiver fornendo loro le nozioni necessarie ad affrontare la quotidianità, nella prospettiva di prevenire emergenze e di raggiungere un livello di benessere generale per tutti i componenti della famiglia (*Figura 2.2*).



Figura 2.2 Finalità dei percorsi formativi di sostegno alla famiglia.

Da un punto di vista pratico, le informazioni fornite dall'operatore sanitario (infermiere, terapeuta, pediatra di libera scelta, medico di medicina generale o medico o specialista) e la formazione del genitore o del caregiver deve avere un'impronta assolutamente pratica e soprattutto adattata alle caratteristiche del bambino. Il genitore deve diventare consapevole delle varie tappe della crescita e degli accorgimenti e misure preventive e di supporto alla funzionalità del bambino.

2.7.1 L'importanza del coinvolgimento della famiglia e del caregiver di riferimento

Fondamentale è la collaborazione fra il team multidisciplinare e la famiglia/caregiver di riferimento che vive la realtà quotidiana e conosce meglio di qualsiasi esperto, il proprio bambino. La famiglia deve essere coinvolta attivamente nella valutazione del rapporto rischi/benefici delle terapie mediche. In particolare, nelle situazioni di emergenza come l'accesso in Pronto Soccorso (PS), il caregiver deve accompagnare il paziente (insieme ai *device* e ausili in dotazione al paziente) durante tutto il periodo di permanenza in PS.

È importante che il medico sia ben informato sulle diversità fra la teoria applicabile a bambini sani e le "terapie" da applicare a un paziente neuromuscolare. Infatti, capita che ai genitori vengano trasmesse delle indicazioni teoriche che non possono trovare applicazione nella realtà. Si pensi ad esempio alla gestione delle deformazioni ossee (come il valgismo del ginocchio, la displasia dell'anca, l'artrogriposi, ect). Nel caso di displasia dell'anca, l'indicazione teorica è quella di applicare un divaricatore, bloccare la gamba a 45°, etc. Tuttavia, essa non è applicabile universalmente a tutti i pazienti pediatrici: se da una parte può essere utile nel neonato, questa non è applicabile nel bambino più grande affetto da MC, dove la malattia muscolare non permetterebbe nemmeno il posizionamento della testa del femore per creare la concavità all'interno dell'acetabolo. In altre parole, a causa della muscolatura insufficiente questo tipo di correzione non apporterebbe il beneficio osservato nel bambino sano.

Lo stesso dicasi per la gestione della scoliosi che nei bambini affetti da MC presenta differenti caratteristiche a seconda dell'età del bambino, con curvature, livello, altezze ed intensità diverse influenzate dal carico esercitato della massa grassa e il modo di compensazione della stabilità. Altro esempio è la correzione della curvatura dorsale che è molto complessa dovendo conciliare la necessità di ventilazione con la crescita dell'apparato scheletrico.

2.7.2 Realtà italiane di riferimento

In Italia, il centro di riferimento per la diagnosi e il trattamento delle miopatie congenite, è l'Ospedale Pediatrico Bambin Gesù di Roma.

Altri centri di riferimento includono il SAPRE (Servizio Abilitazione PREcoce dei genitori) – UONPIA - Fondazione IRCCS Ca' Granda, Ospedale Maggiore Policlinico a Milano con il suo programma di "Riabilitazione precoce dei genitori". Il servizio si pone l'obiettivo di andare incontro in maniera concreta alle esigenze di vita quotidiana e alle dinamiche sociali attorno al piccolo paziente affetto da miopia congenita. Nello specifico SAPRE (www.sapre.it) offre formazione per i familiari e gli operatori, supporta nel rafforzamento delle relazioni tra genitori pari e familiari, nella crescita emotiva dell'adolescente con MC, affiancando il personale scolastico e organizzando iniziative come il laboratorio acquatico.

Di più recente costituzione, inoltre vi è l'associazione Famiglia Italiana Miopia Miotubulare e Centronucleare Odv-Ets (FIMM), di cui sotto si riportano i contatti.

Le associazioni di pazienti rappresentano un valido punto di riferimento, in aggiunta al team medico multidisciplinare che prende in carico il paziente. Esse sono altresì un'ottima risorsa a cui attingere per:

- consigli pratici da parte di chi ha l'esperienza nella gestione quotidiana della persona con MC
- accedere a reti territoriali di supporto sanitario e sociale.
- creare un linguaggio comune tra medici e famiglie.

FIMM- Famiglia Italiana Miopia Miotubulare e Centronucleare Odv-Ets

website: www.fimmitalia.org

Presidente: Daniele Olivieri, cellulare: 347 4836443

Vicepresidente: Alessandro Lollobrigida, cellulare: 347 4131971

Segretario: Chiara Deli, cellulare: 328 6382397

BIBLIOGRAFIA

1. North K, et al. Approach to the diagnosis of congenital myopathies. *Neuromuscular Disorders* 2014;24:97–116
2. Cassandrini D, et al. Congenital myopathies: clinical phenotypes and new diagnostic tools. *Italian Journal of Pediatrics* 2017;43:101 DOI 10.1186/s13052-017-0419-z
3. Cohen E, et al. The 2022 version of the gene table of neuromuscular disorders. *Neuromuscul Disord* 2021. PMID: 34930546
4. Fiorillo C, et al. Myopathology of inherited myopathies. *Front Neurol Sec. Neuromuscular Disorders and Peripheral Neuropathies* 2022; 13:1004562.doi: 10.3389/fneur.2022.1004562
5. Fanin M, Angelini C. La biopsia muscolare. in *Esami di laboratorio e strumentali*. Esculapio Editore Bologna. 2010.
6. Quijiano-Roy S, et al. Muscle imaging in congenital myopathies. *Semin Pediatr Neurol* 2011;18(4):221-9. doi: 10.1016/j.spen.2011.10.003
7. Nigro B, Savarese M. Next-generation sequencing approaches for the diagnosis of skeletal muscle disorders *Curr Opin Neurol* 2016, 29:621–627. DOI:10.1097/WCO.0000000000000371
8. Marissa M, et al. Clinical Reasoning: A neonate with micrognathia and hypotonia. *Neurology* 2016; 86.
9. Jungbluth H, Muntoni F. Therapeutic Aspects in Congenital Myopathies. *Semin Pediatr Neurol* 2019;29:71-82. doi: 10.1016/j.spen.2019.01.004.
10. The Myotubular and Centronuclear Myopathy Patient Registry. <https://mtmcmregistry.org>
11. Annoussamy M, et al. X-linked myotubular myopathy: A prospective international natural history study. *Neurology* 2019;92(16):e1852-e1867
12. Beggs AH, et al. A multicenter, retrospective medical record review of X-linked myotubular myopathy: The recensus study. *Muscle and Nerve* 2018;57(4):550-560
13. Amburgey K, et al. A natural history study of X-linked myotubular myopathy. *Neurology* 2017;89(13):1355-1364.
14. D'Amico A, et al. Hepatobiliary disease in XLMTM: a common comorbidity with potential impact on treatment strategies. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2021;16:425 <https://doi.org/10.1186/s13023-021-02055-1>
15. Claeys K. Congenital myopathies: an update. *Developmental Medicine & Child Neurology* 2020; 62: 297–302 DOI: 10.1111/dmcn.14365
16. Rotundo R, et al. Use of a lower dosage liver-detargeted AAV vector to prevent hamster muscular dystrophy. *Hum Gene Ther* 2013;24(4):424-30. doi: 10.1089/hum.2012.121.
17. Berns K, Muzyczka N. AAV: An Overview of Unanswered Questions. *Hum Gene Ther* 2017; 28(4): 308–313
18. ASPIRO: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03199469>
19. Shieh et al. ASPIRO gene therapy trial in X-Linked Myotubular Myopathy (XLMTM): Update on preliminary efficacy and safety findings. Abstract. *Genetics in Medicine* 2022;24(3), SUPPLEMENT, S350. <https://doi.org/10.1016/j.gim.2022.01.568>
20. Verdera HC, et al. AAV Vector Immunogenicity in Humans: A Long Journey to Successful Gene Transfer *Mol Ther* 2020; 28(3):723-746. doi: 10.1016/j.ymthe.2019.12.010. Epub 2020 Jan 10. PMID: 31972133; PMCID: PMC7054726.

Ringraziamenti

Il presente volume è stato realizzato grazie al contributo incondizionato di F.I.M.M. Famiglia Italiana Miopatia Miotubulare e Centronucleare Odv-Ets

Si ringraziano Claudia Lollobrigida, Lilia Biscaglia per l'ideazione e il coordinamento del progetto editoriale, Manuella Walker per il supporto nella realizzazione del testo, i relatori tutti e le famiglie dei pazienti.