

2nd International Meeting on Laminopathies

Bologna (IT), 6-8 aprile 2017

QUESTO NON È UN REPORT UFFICIALE; SI TRATTA DI UN RIASSUNTO DI ALCUNI DEGLI INTERVENTI CHE HANNO AVUTO LUOGO DURANTE IL MEETING.

L'insieme ufficiale e completo degli abstract è disponibile all'indirizzo:

https://media.wix.com/ugd/47c23e_4a0861eb9a344d3b8724446baa07643e.pdf

OPENING LECTURE

Giovanna Lattanzi, Biologa, Bologna, Italia

Le laminopatie sono un gruppo di malattie legate a mutazioni nel gene LMNA, che codifica per la lamina A / C, o nei geni associati alla lamina.

Venti anni di ricerca sulle laminopatie hanno dimostrato che per trovare una cura per queste malattie genetiche invalidanti è richiesto che vengano rivelate le attività fisiologiche della lamina. Dall'altra parte, alla ricerca di meccanismi patogenetici delle laminopatie, la ricerca traslazionale ha fornito nuove informazioni sulle funzioni della lamina. Inoltre, alcuni potenziali approcci terapeutici sono stati proposti e analizzati in modelli sperimentali e trial clinici. In questo scenario, reti multidisciplinari per lo studio e il trattamento di laminopatie sono nate in Italia e in Francia.

Il Meeting Internazionale sulle Laminopatie 2017 è stato organizzato per fornire un'occasione per condividere le conoscenze tra i diversi specialisti, dai ricercatori di base ai medici, con l'importante contributo di esperienza del paziente e per aprire la strada alla creazione di un network europeo per le Laminopatie.

MUSCULAR LAMINOPATHIES SESSION

Rabah Ben Yaou, neurologo, Parigi, Francia

Come per molti altri disturbi neuromuscolari, nelle laminopatie, determinati rapporti fenotipo/genotipo rimangono non chiariti, nonostante siano stati fatti notevoli progressi nella descrizione dello spettro clinico e genetico di queste malattie.

A partire dal 2013, in Francia, è stato sviluppato un database specifico sul web, liberamente disponibile, che mira a raccogliere le manifestazioni cliniche e genetiche principali nei casi di laminopatia segnalati. Si chiama OPALE, ed è dedicato non solo alle laminopatie ma anche alle emeripatie. Oggi sono registrati almeno 623 pazienti con mutazioni sul gene LMNA identificati in Francia. 244 di loro avevano un coinvolgimento neuromuscolare su più gradi, che si estende da elevata CPK a gravi distrofie muscolari congenite, confermando l'elevata pleiotropia fenotipica delle laminopatie.

Lorenzo Maggi, neurologo, Milano, Italia

Allo stato attuale, non è ancora disponibile alcuna cura per le laminopatie, ma gli studi sui potenziali approcci terapeutici per correggere il difetto genetico sono in corso.

Fino ad oggi, non sono riportati dati storici sulla laminopatie riguardo a specifiche valutazioni cliniche. Ecco perché si è deciso di avviare uno studio, con l'obiettivo di sviluppare un protocollo per la valutazione funzionale clinica dei pazienti affetti da laminopatie.

Il protocollo prevede una serie di test, spesso usati per descrivere altre malattie muscolari, ma mai, fino ad ora, per le laminopatie. (Es: test del cammino di 6 minuti, test cronometrato di precorrenza dei 10 metri / corsa, tirarsi su da terra...).

Attualmente sono stati valutati 22 pazienti. Lui e il suo gruppo ritengono che questo studio fornirà uno strumento per la valutazione delle laminopatie nella pratica clinica e in futuro, per gli studi terapeutici, così migliorando la gestione di queste malattie e contribuendo ad una più accurata definizione della storia naturale delle laminopatie.

Agnieszka Madej-Pilarczyk, neurologa, Varsavia, Polonia

L'Unità neuromuscolare lavora questo medico ha registrato 30 pazienti con EDMD1, 25 EDMD, 1 paziente femmina portatrice e 20 pazienti con EDMD2.

Sulla base di un esame clinico, test diagnostici e gli studi istologici e immuno-istochimici, sta cercando di caratterizzare il corso naturale della malattia del muscolo scheletrico. Inoltre, si è eseguita l'analisi sul siero di alcuni selezionati biomarcatori di rischio cardiovascolare, al fine di selezionare i migliori biomarcatori per la valutazione della malattia del miocardio - studio in corso).

Ivana Dabaj, neurologa pediatrica, Parigi, Francia

La terapia con corticosteroidi ha mostrato un beneficio nella distrofia muscolare di Duchenne, in particolare sul muscolo scheletrico, sulla scoliosi e sulla respirazione.

È stata presentata una ricerca su 27 pazienti con CMD associate a una mutazione LMNA. Dalla biopsia muscolare è stato rivelato uno stato infiammatorio in 16 pazienti, e uno stato non infiammatorio in 9 pazienti. Importante ricordare che i pazienti che hanno risposto al trattamento non sempre hanno anomalie infiammatorie sulla biopsia.

Nel primo mese di terapia, l'effetto positivo dei corticosteroidi si è manifestato modo chiaro in diversi pazienti.

Nei non-responder, il trattamento è stato interrotto dopo 2 mesi dall'inizio.

Uno studio prospettico è necessario per determinare quali pazienti rispondono alla terapia e il grado di beneficio a livello motorio, respiratorio, cardiaco e ortopedico.

Sono stati proiettati alcuni video di trattamento prima-dopo e il miglioramento di questi ragazzi sembrava incredibile.

Marion Main, fisioterapista, Londra, Regno Unito

La fisioterapista lavora soprattutto con i bambini con CMD e indica l'importanza della fisioterapia per rallentare e correggere il più possibile alcune delle malformazioni che la malattia può dare.

Alla domanda su quanto sforzarsi con l'esercizio fisico, la Dott. Main ci ha detto che non dobbiamo sentirci esausti, e che è consigliabile l'esercizio aerobico. L'aumento del ritmo cardiaco e degli atti respiratori è opportuno. Quindi: non troppo duro, non troppo leggero!

Ivana Dabaj, neurologa pediatrica, Parigi, Francia

La Dottoressa ha presentato alcuni casi di CMD da un punto di vista ortopedico, che mostra i trattamenti per la scoliosi e delle contratture al collo. Quando la contrattura del collo è estrema, c'è un trattamento che può essere fatto. La prima fase consiste in una trazione HALO, seguita

dalla fusione della colonna vertebrale cervicale, per solidificare il lavoro svolto con la trazione. Ha esposto il caso di un paziente di 36 anni di sesso maschile con CMD che aveva una fortissima contrattura al collo. Con questo trattamento il collo è tornato dritto, ma è stato bloccato.

Durante il question time abbiamo chiesto alla Dr Dabaj e alla Dott. Main quale potrebbe essere un trattamento per gli adulti che presentano una contrattura del collo più mite. Purtroppo il fisioterapista ci ha detto che l'articolazione "si abitua" al contrattura, quindi negli adulti è quasi impossibile per guadagnare più gradi di movimento con la fisioterapia. Il neurologo ci ha detto che il trattamento chirurgico deve essere fatto solo in casi estremi a causa della fusione delle vertebre cervicali.

CARDIOMYOPATHY SESSION

Vincenzo Russo, cardiologo, Napoli, Italia

Nella sua pratica clinica, un alto rischio di morte cardiaca improvvisa per aritmie ventricolari tachicardia-non si limita alla EDMD2, ma si verifica anche nei pazienti EDMD1 e EDMD6.

Di conseguenza alla loro esperienza, si consiglia vivamente la presenza di un cardiologo con elevata esperienza in elettrofisiologia come parte essenziale del team di assistenza neuromuscolare.

In attesa di chiare indicazioni di linee guida e studi clinici randomizzati per risolvere questioni importanti in questo raro gruppo malattia muscolare, essi suggeriscono che i pazienti con EDMD eseguano:

- Una valutazione cardiologica ogni 6 mesi
- Una valutazione elettrofisiologica completa per valutare il rischio di morte cardiaca improvvisa e rilevare l'insorgenza precoce di disturbi di conduzione e tachicardia ventricolare non sostenuta, attraverso il monitoraggio loop recorder esterno o loop recorder impiantabile
- Un impianto di ICD in tutti i pazienti con indicazione di stimolazione permanente per aritmie ventricolari spontanee o inducibili
- Un impianto ICD-CRT in pazienti che necessitano di un impianto di ICD con un blocco di branca sinistro e funzione cardiaca depressa.

Georgia Sarquella Brugada, cardiologa pediatrica, Barcellona, Spagna

La dottoressa è un cardiologo specializzato nel trattamento dei problemi cardiaci nei bambini con CMD associati LMNA mutazioni. Il messaggio chiave dalla sua presentazione è stata che:

- la disfunzione diastolica è molto importante e ha un peso enorme, anche se la funzione sistolica è buona
- l'holter sottocutaneo è importante. Si raccomanda di impiantare uno per registrare il ritmo cardiaco
- In bassa frazione di eiezione + aritmie, può verificarsi una tempesta elettrica
- anticipata impianto di ICD se la tachicardia ventricolare non sostenuta sono visti
- aritmie atriali, anche non sostenute, sono pericolose
- eventi embolici devono essere evitati. Questo è molto importante perché i pediatri non sono abituati agli eventi embolici e potrebbero sottostimare il loro peso.

Antoine Muchir, biologo, Parigi, Francia

Sebbene l'inizio precoce dei trattamenti possa ritardare la progressione della cardiomiopatia dilatativa (DCM) e prolungare la fase di pre-trapianto della malattia, terapie più definitive per la DCM aspettano una migliore comprensione meccanicistica delle basi molecolari di questa malattia.

Modelli murini di LMNA con cardiomiopatia sono stati creati per decifrare meccanismi patogenetici. I risultati di questo studio forniscono prova che l'inibizione della cascata delle MAP chinasi possa essere un'opzione terapeutica per prevenire o ritardare l'insorgenza della cardiomiopatia da LMNA. Il blocco farmacologico della segnalazione nella cascata delle MAP chinasi impedisce la dilatazione ventricolare sinistra e il deterioramento della contrattilità cardiaca. Questi studi mostrano chiaramente che l'attivazione anormale richiesta riguarda la fisiopatologia della cardiomiopatia da LMNA. Questi hanno contribuito a spiegare la patogenesi della malattia, oltre a identificare bersagli terapeutici per potenziali terapie farmacologiche innovative, che saranno testate utilizzando candidati clinici. Ciò fornirà la base per futuri studi clinici in pazienti umani.

Giuseppe Boriani, cardiologo, Modena, Italia.

La presenza e la gravità dei disturbi aritmici non è solitamente collegata alla presenza e al grado di compromissione neuromuscolare.

Dal momento che le manifestazioni cliniche più comuni sono vertigini, sincope, palpitazioni, ictus ischemico a causa di cardioembolismo o addirittura la morte improvvisa, la stratificazione del rischio è la base per le strategie di prevenzione che includono l'uso di dispositivi elettrici impiantabili cardiaci.

La decisione clinica deve considerare il rischio e il beneficio di bradi-tachi aritmie, tenendo conto della presenza / assenza di disfunzione ventricolare, e la decisione di impiantare un dispositivo elettrico cardiaco deve considerare i potenziali rischi e benefici della terapia dispositivo, nonché il rischio e le conseguenze di possibili complicanze correlate al dispositivo.

Giovanni Peretto, cardiologo, Milano, Italia

Il Dott. Peretto ha presentato l'analisi di dati provenienti dal database italiano. Sono stati inclusi 164 pazienti con mutazione da LMNA provenienti da 13 centri italiani.

99 pazienti mostravano combinati difetti cardiologici e neuromuscolari, mentre 48 hanno mostrato coinvolgimento cardiaco puro. L'ICD è stato impiantato nel 47% dei pazienti e shock appropriati per la tachicardia ventricolare / fibrillazione si sono verificati nel 38% dei pazienti impiantati. 14 pazienti hanno avuto bisogno di trapianto cardiaco e 10 sono deceduti.

Per identificare marcatori stratificazione del rischio, il verificarsi di aritmie ventricolari maligne, trapianto cardiaco e morte sono stati considerati endpoint.

L'analisi multivariata ha mostrato tre predittori indipendenti per l'endpoint composito:

- tachicardia ventricolare non sostenuta
- frazione di eiezione ventricolare sinistra <50%
- contrazioni tendine.

L'identificazione di nuovi marcatori di stratificazione del rischio può portare all'elaborazione di un punteggio di rischio per migliorare in particolare la gestione dei pazienti asintomatici.