

## LA DISTROFIA DI DUCHENNE

La distrofia di Duchenne (o DMD) è una patologia neuromuscolare a trasmissione recessiva legata al cromosoma X, ed è caratterizzata da una degenerazione progressiva dei muscoli scheletrici, lisci e cardiaci, che genera debolezza muscolare diffusa e progressiva. Colpisce prevalentemente i maschi mentre le femmine sono di solito asintomatiche (dette portatrici sane). Si manifesta nella prima infanzia con problemi nella deambulazione che progrediscono fino alla perdita dell'autonomia. È la più grave tra le distrofie muscolari: conduce alla completa immobilità e l'aspettativa di vita, pur raddoppiata negli ultimi anni, non supera il terzo decennio. La DMD colpisce in modo specifico il tessuto muscolare scheletrico, compresi i muscoli respiratori e il cuore, ed è caratterizzata da una progressiva distruzione del tessuto muscolare che viene progressivamente sostituito da tessuto fibrotico e adiposo.

I primi sintomi della patologia si manifestano intorno ai tre anni: il bambino ha difficoltà nel correre, salire le scale, saltare, e mostra il cosiddetto “segno di Gowers”, un modo particolare di utilizzare le mani poggiate sulle cosce per alzarsi da terra o dalla posizione seduta. Con il progredire dell'età, le difficoltà motorie diventano evidenti e al momento dell'ingresso nella scuola elementare il quadro clinico è chiaro: l'andatura è oramai anomala e con frequenti cadute, la camminata avviene spesso in punta di piedi. La capacità di camminare viene mantenuta solitamente fino ai 10-14 anni, dopo di che si ha il passaggio alla sedia a rotelle che diverrà l'unico mezzo per la deambulazione. Da questo momento il bambino comincia a fare un uso intensivo dei muscoli degli arti superiori con una conseguente accelerazione della degenerazione di queste fasce muscolari. I ragazzi perdono così l'uso delle braccia prima dei venti anni. La Duchenne interessa tutti i muscoli scheletrici, i muscoli respiratori (diaframma e muscoli intercostali) e il cuore che con il tempo progressivamente si indeboliscono.

### **Epidemiologia**

La distrofia muscolare di Duchenne e Becker (DMD e BMD) è una malattia rara e riguarda prevalentemente i maschi, con un'incidenza di un maschio su 5000 nati vivi, ed è solitamente asintomatica (con qualche rara eccezione) nelle femmine che vengono definite “portatrici sane”. Ad oggi la stima nel nostro Paese è di circa 2.000 pazienti, con una netta maggioranza di pazienti Duchenne rispetto ai pazienti Becker. La stima mondiale di pazienti affetti da DMD e BMD è molto approssimativa ma una serie di dati aggiornati indicano che si hanno 20.000 nuovi casi all'anno nel mondo.

### **Cause**

La distrofia di Duchenne fu descritta per la prima volta nel 1868 dal neurologo francese Guillaume Duchenne de Boulogne, e le sue basi genetiche sono state identificate nel 1986 riconducendole a mutazioni nel gene della distrofina. Questo gene, il più grande conosciuto nel nostro DNA, è collocato sul cromosoma X e questo spiega la trasmissione legata al sesso. La distrofia di Duchenne è una malattia che nei maschi (che possiedono un cromosoma X ed uno Y) si manifesta pienamente, mentre nelle femmine (che possiedono 2 cromosomi X) la sintomatologia è molto ridotta per via di una compensazione con la presenza di una forma normale del gene sul secondo cromosoma X. Le donne vengono definite come “portatrici sane”, ovvero non sviluppano la patologia, anche se

esistono rari casi in cui le donne con la mutazione hanno una riduzione della forza muscolare generica e vanno incontro a problemi cardiaci in età adulta.

### **Ereditarietà**

Le distrofie muscolari di Duchenne e Becker sono malattie genetiche, ma non sempre con origine ereditaria. Se in una famiglia si sono già verificati casi di DMD o BMD, grazie alla consulenza genetica è possibile conoscere con precisione il rischio di trasmettere ai propri figli queste patologie. Ad esempio nel caso più comune, con un padre sano ed una madre portatrice, la probabilità di avere un figlio ammalato è del 25%. Se si tratta di un maschio ci saranno infatti il 50% di possibilità che risulti ammalato, mentre se si tratta di una femmina il 50% di possibilità che risulti portatrice sana. Tuttavia, circa un terzo dei casi DMD/BMD nasce da madri che non sono portatrici. In questo caso, la malattia è dovuta a una nuova mutazione del gene per la distrofina, un errore accidentale che non è trasmesso dai genitori. Nel caso in cui la DMD/BMD sia presente in famiglia è importante ricorrere ad una consulenza genetica e alla diagnosi prenatale. Questa è possibile a partire dalla decima settimana di gravidanza mediante villocentesi o successivamente con amniocentesi.

### **Diagnosi**

Non si sa con certezza quando inizia clinicamente la malattia. La diagnosi di DMD/BMD può essere accertata solo da biopsia muscolare e da diagnosi molecolare. La biopsia muscolare è un'analisi invasiva che viene effettuata prelevando un pezzettino di tessuto muscolare dal paziente, solitamente dal quadricipite, e serve ad osservare l'eventuale presenza di fibre muscolari degenerate e quantificare la distrofina presente nel muscolo. Da quest'analisi è già possibile definire se si tratta di DMD (la forma più grave) o BMD (la forma più lieve). La diagnosi molecolare è invece un'analisi non invasiva ed è condotta con un semplice prelievo di sangue. Quest'ultima permette di stabilire con esattezza le eventuali mutazioni a carico del gene per la distrofina. Fino a qualche anno fa era difficile riuscire ad avere una diagnosi molecolare accurata e ciò richiedeva spesso tempi molto lunghi. Per fortuna negli ultimi anni sono state sviluppate metodologie sempre più accurate per la diagnosi molecolare, che sono di largo impiego anche in Italia, e ora si ricorre sempre più spesso direttamente all'analisi molecolare evitando l'invasività di una biopsia muscolare.

### **Terapie**

Per curare la DMD si deve in qualche modo bloccare o almeno diminuire la degenerazione muscolare in corso. Al momento l'unica terapia universalmente utilizzata si basa sui farmaci corticosteroidi (cortisone) che agiscono prevalentemente intervenendo sui processi antiinfiammatori e riducendo le reazioni immunitarie coinvolte nella progressione della malattia. L'esperienza suggerisce che si riesce a vedere un buon miglioramento della performance fisica del paziente se il trattamento farmacologico viene iniziato al momento, o prima, che il bambino raggiunga il plateau delle sue capacità fisiche, una condizione che si raggiunge tipicamente verso i 4-6 anni. Nonostante l'aiuto fornito dai corticosteroidi, questi non rappresentano una terapia in grado di risolvere la malattia piuttosto un trattamento palliativo che rallenta, in maniera provvisoria, la degenerazione muscolare. Inoltre, i pazienti che prendono corticosteroidi devono fare i conti con tutta una serie di gravi effetti collaterali quali cambiamenti comportamentali, riduzione della crescita, aumento eccessivo di peso, osteoporosi, intolleranza al glucosio, cataratta.

Negli ultimissimi anni, grazie alla ricerca scientifica, sono stati realizzati dei farmaci in grado di intervenire in modo più specifico su alcune forme di DMD (in particolare nella forma causata da

*mutazioni non sense*). Grandi speranze, infine, sono riposte anche nella terapia genica, che prevede l'introduzione nel paziente di frammenti di DNA contenenti geni sani, solitamente veicolati nell'organismo da un vettore virale.