

Verso la cura? SMA: il presente e il futuro

VII Convegno Nazionale Famiglie SMA e ASAMSI sull'atrofia muscolare spinale

Roma, 2-4 settembre 2011

Il VII convegno nazionale di Famiglie SMA e Asamsi si è tenuto a Roma tra il 2 e il 4 settembre con il Patrocinio di Senato della Repubblica, Camera dei deputati, Regione Lazio e ha raccolto **108 operatori accreditati, 35 relatori tra genetisti e medici e 130 famiglie intervenute per un totale di oltre 400 persone coinvolte.**

Al termine del convegno Daniela Lauro, Presidente di Famiglie SMA, ha dichiarato *“Anche quest'anno il convegno si è confermato in particolar modo come il principale incontro di aggiornamento sulle tematiche della malattia, sviscerando i vari aspetti della ricerca e della riabilitazione, con relazioni dall'importante contenuto scientifico. Non va, però, dimenticata anche un'altra importante caratteristica di queste giornate: essere un momento d'incontro e confronto per le nostre famiglie. D'altra parte vedere i nostri bambini che scorrazzano all'interno della sede del convegno è sempre un'esperienza unica”.*

La tre giorni è stata suddivisa in 3 parti distinte che hanno esplorato altrettanti delicati temi:

- 1) Aggiornamenti sulla ricerca: workshop dedicato al mondo medico-scientifico
- 2) La ricerca, la vita quotidiana: approfondimento e confronto tra medici, ricercatori e famiglie
- 3) Vita quotidiana e riabilitazione: dedicato alle famiglie dei malati SMA e alla relazione con le strutture socio-sanitarie.

Il Convegno si è aperto con i saluti ufficiali dei presidenti delle associazioni delle famiglie, Daniela Lauro per le Famiglie SMA, Roberto Baldini per ASAMSI, Alberto Fontana per UILDM, Mario Melazzini per AISLA (assente per motivi di salute).

La **ricerca scientifica nazionale** (L. Salviati, S. Bianca, E. Bertini, F. D. Tiziano, L. Morandi, E. Mercuri...) e **internazionale** (R. Nlend Nlend, Università di Berna; H Zhou, University College, Londra; B. Kaspar, Nation Wide Children's Hospital, Columbia) hanno evidenziato concreti passi avanti nella ricerca che proveremo a riassumere nel testo che segue ricordando che comunque la ricerca deve necessariamente passare dai laboratori e dalla fase di sperimentazione sugli animali e che solo quando si registreranno margini di successo sufficientemente noti e condivisi dalla comunità degli studiosi e degli scienziati ci si potrà spostare su una sperimentazione sui malati.

Nel corso dell'**assemblea dei soci**, oltre all'approvazione del bilancio e alla discussione sulle nuove proposte per l'anno 2012, è stato anche presentato e approvato il nuovo consiglio direttivo che vede l'ingresso di Alberto Fontana e la nomina di Renato Pocaterra a vicepresidente.

La sezione **spazio giovani** ha visto coinvolti in prima persona i ragazzi in sessioni sul tema della crescita e dell'amore ma anche in momenti ludici e sportivi che hanno portato alla realizzazione di una coreografia di ballo in carrozzina e a una partita dimostrativa di hockey in carrozzella. Altrettanto spazio è stato dedicato ai **genitori e alle terapie alternative come la musicoterapia**, di cui Francesca Raimondi ha raccontato -nel corso della sua relazione- l'esperienza del Children's Music Laboratory.

Alla tre giorni hanno partecipato anche operatori e responsabili del **Numero Verde Stella**. Nello specifico Jacopo Casiraghi -coordinatore del servizio- ha organizzato delle consulenze psicologiche a chi ne ha fatto richiesta, replicando “dal vivo” l'attività di sostegno telefonica offerta dal Numero Stella durante l'anno. Dal canto loro, Michela Policella e Stefano Annarelli -operatori/peer counselor di Stella- hanno presentato i risultati di una ricerca effettuata lo scorso inverno cui verrà dato spazio anche sui siti associativi di ASAMSI,

Famiglie SMA e UILDM nei prossimi giorni.

Anche il **mondo della musica e dello spettacolo si sono mobilitati per la ricerca sulla SMA**, tanto che al convegno romano hanno partecipato Nadia Ghigliotto e Emanuele Dabbono (ex concorrente di X-Factor), autori di *Forza Diego corri*, la canzone che ha sensibilizzato l'opinione pubblica rimanendo per 47 giorni in testa alle classifiche.

Tra gli altri testimonial di Famiglie SMA anche Vittorio Brumotti, il Bombazza di Striscia la Notizia, campione di Bike Trial, che da tempo sostiene la ricerca e gli studi sulla SMA.

Il convegno annuale è quanto mai importante anche perché la SMA appartiene alla categoria delle cosiddette “malattie orfane”, malattie “rare” (sia genetiche che infettive) che affliggono meno di 5 persone su 10.000 e che naturalmente sono affrontate e studiate in campo farmaceutico in modo più rallentato e meno continuativo. Proprio per questa ragione **Famiglie SMA ha deciso di pubblicare e distribuire gratuitamente proprio in occasione del convegno romano la Guida alla Ricerca sulla Sma, Atrofia Muscolare Spinale realizzata dal Dottor Paolo Pisano** col supporto della Dott.ssa Renata Lonigro dell'Università di Udine.

Quelli che seguono sono alcuni estratti delle comunicazioni più rilevanti raccolte nel corso del convegno. Molte delle ricerche presentate sono state finanziate direttamente da Famiglie SMA attraverso la Confederazione Europea SMA Europe.

Sotto il profilo genetico dell'Atrofia Muscolare Spinale, **Sebastiano Bianca e Chiara Barone, Genetica Medica ARNAS Garibaldi Nesima Catania**, hanno affermato che indubbiamente la SMA si colloca tra le patologie rare, per le quali l'industria farmaceutica riesce a mobilitarsi con più difficoltà. D'altro lato, però, i dati in possesso dei medici mostrano che di fatto la SMA è una malattia meno rara di quanto si pensi. Dopo aver ricordato che è possibile dividere la SMA, in base all'età d'esordio e alla gravità della malattia, in quattro sottotipi [tipo 1 (SMA1), la forma più grave, con esordio prima dei 6 mesi di vita; tipo 2 (SMA2), con esordio tra i 6 e i 18 mesi di vita; tipo 3 (SMA3), con esordio tra l'infanzia e l'adolescenza; tipo 4 (SMA4), la forma meno grave, con esordio nell'età adulta], Bianca e Barone hanno evidenziato come nella realtà clinica molti pazienti presentino una gravità della malattia tale da realizzare piuttosto una continuità tra la forma grave e quella lieve che sembrano sfumare l'una nell'altra. Una certa variabilità clinica può inoltre essere presente anche all'interno di una stessa famiglia. Il 95% circa delle SMA è causato da delezioni omozigoti (sia dell'esone 7, che degli esoni 7 e 8) nel gene SMN1 che codifica per la proteina SMN. È stato inoltre identificato un secondo gene che contribuisce a produrre solo il 10% della proteina SMN a lunghezza completa. Pur con alcune eccezioni, la gravità della SMA correla inversamente con il numero delle copie del gene SMN2: i pazienti con 3 o 4 copie di solito sviluppano le SMA3/4, piuttosto che la SMA1. Sono state identificate anche delezioni del gene NAIP che possono modificare la gravità della malattia. La trasmissione delle delezioni di SMN1 e NAIP è autosomica recessiva. Circa il 2% dei casi è dovuto a mutazioni *de novo*. La diagnosi prenatale può essere effettuata con l'analisi molecolare sugli amniociti o sui villi coriali e viene offerta in presenza di coppie portatrici di alterazioni nei geni responsabili di SMA la cui identificazione è avvenuta per la presenza di precedente figlio affetto o per familiarità. **Vista l'alta frequenza dei portatori è stata proposta la possibile introduzione di uno screening genetico di popolazione per identificare i soggetti eterozigoti.** Dai dati recenti della letteratura scientifica emerge una possibile associazione tra il riscontro nel I trimestre di valori aumentati di translucenza nucale fetale (NT) e aumento del rischio di SMA. Tali dati appaiono tuttavia controversi generando quindi ipotesi discordanti sull'utilizzo di tale marker ecografico come predittivo nella possibile diagnosi di SMA e quindi nell'introduzione del test molecolare nella pratica clinica in presenza di NT aumentata

M. Clementi e L. Salviati (Università degli Studi di Padova) hanno ricordato come l'Atrofia Muscolare Spinale, nei suoi vari sottotipi clinici, costituisce una delle più frequenti malattie autosomiche recessive, con una frequenza di portatori sani nella popolazione di circa 1:35-1:40. La gravità delle manifestazioni cliniche, l'elevata frequenza nella popolazione e il fatto che l'esone 7 del gene SMN1 sia assente in oltre il 95% degli pazienti SMA (indipendentemente dal fenotipo clinico) **rendono questa patologia ideale per una screening**

di popolazione. Importante notare che screening sono attualmente proposti nella nostra popolazione per due altre malattie recessive: la fibrosi cistica e le emoglobinopatie, con notevole impatto in termini di incidenza di queste patologie. Lo screening di portatore è possibile dal punto di vista tecnico (e si tratta di metodiche relativamente semplici) ma al momento viene proposto solo ai familiari dei pazienti ed ai loro partner. **E' tuttora dibattuto se sia conveniente lo screening di massa per questa patologia.** Nel suo intervento Salviati ha discusso delle potenzialità e dei limiti di tale test genetico, delle problematiche etiche connesse allo screening, e degli aspetti economici che potrebbero rendere tale programma rilevante per il sistema sanitario nazionale.

Enrico Bertini (Ospedale Bambin Gesù di Roma) ha ricordato come attualmente non vi siano cure per l'atrofia muscolare spinale. Tuttavia **numerose terapie già all'orizzonte porteranno ad una serie di trials terapeutici a partire dai prossimi anni.** Dopo circa 10 anni di esperienza di trials clinici sulla SMA, infatti, molti problemi riguardo al disegno, la valutazione funzionale e la conduzione dei trials stessi sono stati chiariti e superati. In quest'operazione è stato di estrema utilità l'apporto fondamentale del progetto-network Europeo TREAT-NMD. Del resto è oramai assodato che i trials clinici nella SMA devono essere randomizzati in *doppio cieco* con placebo per controllare scrupolosamente gli effetti placebo. Si definisce studio randomizzato in doppio cieco uno studio scientifico prospettico teso a valutare le effettive azioni di un dato farmaco o di una terapia in genere laddove né il paziente né il medico conoscono la natura del farmaco effettivamente somministrato. Lo scopo di tale metodo è quello di evitare che i risultati della ricerca vengano influenzati a priori non solo dal condizionamento del paziente, ma anche da quello dello stesso medico che sta effettuando la ricerca. Nello specifico del progetto TREAT-NMD si sta conducendo un trial RCT multicentrico Europeo con un farmaco Olesoxime prodotto dalla TROPHOS che promuove una strategia di neuro protezione. Il reclutamento dei pazienti (che conta di includere 150 pazienti) si è concluso a fine agosto 2011. Il trial è indirizzato ai pazienti con SMA non deambulanti.

F.D. Tiziano (Università Cattolica di Roma) ha spiegato che le SMA infantili sono classificate in tre forme (tipo I-III), causate tutte dalla perdita in omozigosi del gene di sopravvivenza dei motoneuroni (*SMN1*). Sia *SMN1* che un gene quasi identico (*SMN2*) codificano per la proteina SMN ma, a causa dello *splicing* alternativo dell'esone 7, i geni *SMN2* producono bassi livelli di proteina SMN *full length* (cioè completa). I livelli di SMN sono marcatamente ridotti nei pazienti SMA e correlano inversamente con la gravità fenotipica. Il numero di copie di geni *SMN2* nei pazienti SMA è variabile ed in generale un numero maggiore di copie correla con fenotipi più lievi. **Sebbene non vi sia ad oggi una terapia per la SMA, diverse evidenze sperimentali hanno mostrato come l'espressione dei geni SMN2 possa essere incrementata mediante trattamento farmacologico con diversi composti, sia in vivo che in vitro.** Negli ultimi anni sono state sviluppate e validate diverse misure cliniche di *outcome*; tuttavia è sempre più pressante l'esigenza di biomarcatori che consentano di monitorare a livello molecolare o strumentale l'efficacia dei trattamenti durante i trial clinici. Tra gli strumenti neurofisiologici, il potenziale d'azione muscolare composito (CMAP) e la stima del numero di unità motorie (MUNE) sono state validate nei pazienti SMA: studio hanno dimostrato che entrambi sono correlati con il numero di geni *SMN2* e con la gravità fenotipica. Inoltre, in uno studio pilota di fase II dell'acido valproico in pazienti SMA, è stato osservato un incremento del CMAP dopo trattamento, sebbene esso non fosse correlato con l'outcome clinico. Il dosaggio di proteina e/o trascritti SMN in campioni di sangue periferico è l'unico strumento molecolare ad oggi disponibile. E' stato inoltre sviluppato un test immunologico cellulare per la quantificazione della proteina SMN in leucociti di sangue periferico mediante il quale è stata dimostrata la correlazione dei livelli di proteina SMN con il numero di geni *SMN2*. Inoltre, sono stati sviluppati un paio di test ELISA per la quantificazione della proteina SMN. Nel laboratorio dell'Università Cattolica di Roma Mercuri e il suo team hanno recentemente sviluppato e validato un test molecolare per la quantificazione assoluta dei livelli di trascritti *SMN2 full length*. Mediante questa metodica, hanno dimostrato per la prima volta che i livelli di SMN sono significativamente ridotti nei leucociti periferici di pazienti SMA II-III rispetto ai controlli e che sono correlati con la gravità fenotipica. E' stata inoltre valutata, grazie a questi studi, l'efficacia molecolare *in vivo* del salbutamolo in 12 pazienti SMA II-III osservando un incremento significativo e costante dei livelli di trascritti *full length* di *SMN2*: in sintesi la risposta al trattamento era direttamente proporzionale al numero di geni *SMN2*. **Bisogna tuttavia sottolineare che l'utilità di qualsiasi strumento di laboratorio come biomarcatore o misura di outcome surrogata nella pratica clinica dei pazienti SMA deve essere**

provata dalla dimostrazione di correlazioni clinico/molecolari in triali clinici in doppio cieco, controllati con placebo.

Per l'Università degli Studi di Milano Giacomo Comi, dopo aver ricordato che la riprogrammazione di cellule umane adulte in cellule staminali pluripotenti indotte (iPSC) permette di ottenere cellule paziente-specifiche come modello di malattia e come sorgente per terapie cellulo-mediate, ha illustrato **l'obiettivo della ricerca del team di Milano: generare iPSC da utilizzare a fini terapeutici una volta differenziate in motoneuroni.** L'equipe ha generato iPSC da fibroblasti di un paziente SMA 1 e dal padre portatore sano tramite vettori non virali codificanti sei fattori di riprogrammazione. Ha quindi confermato la riprogrammazione ad uno stato pluripotente con analisi morfologica, immunocitochimica e di espressione genica. Inoltre le cellule ottenute sono state in grado di differenziare nei tre foglietti embrionali in vitro e in vivo. Le iPSC sono state differenziate usando un protocollo che promuove il commissionamento motoneuronale basato sull'utilizzo di Shh e RA e altri morfogeni. Il fenotipo delle cellule differenziate è stato studiato tramite analisi morfologica, di espressione genica e proteica confermando l'espressione di Hb9, Islet-1 e ChAT, marker motoneuronali. Sono inoltre state rilevate differenze significative tra motoneuroni SMA e controllo, come la riduzione del numero e della dimensione delle cellule e la diminuzione della lunghezza assonale. I motoneuroni purificati dalle iPSC sono stati trapiantati nel midollo spinale di un modello murino di SMA, per verificare che sopravvivessero e che si integrassero in modo appropriato. All'interno delle corna anteriori del midollo spinale di tutti gli animali trapiantati l'equipe ha identificato motoneuroni umani che co-esprimevano Hb9 e ChAT. Il trapianto dei motoneuroni controllo e SMA ha aumentato la sopravvivenza e migliorato il fenotipo dei topi SMA anche se successive analisi hanno dimostrato che i motoneuroni SMA presentavano un numero ridotto di cellule integrate rispetto al controllo. **Questi risultati dimostrano la possibilità di generare iPSC e motoneuroni paziente-specifici che possono essere utilizzati per la ricerca e l'applicazione clinica.**

Haiyan Zhou e Francesco Muntoni (University College di Londra) hanno invece affrontato il tema degli oligonucleotidi antisense usati come strategia terapeutica nell'ambito dell'Atrofia Muscolare Spinale. Gli oligonucleotidi antisense, detti anche ASO sono brevi molecole a singolo filamento di DNA (e in alcuni casi di RNA) complementari ad una determinata sequenza. La sequenza a cui si legano è solitamente una molecola di mRNA che, legata da un ASO specifico, non è più in grado di essere tradotta. I meccanismi attraverso cui può avvenire il blocco della traduzione sono essenzialmente due: l'attivazione di RNAsi che degradano l'mRNA prima della sua traduzione sul ribosoma oppure il blocco meccanico del ribosoma, attraverso la formazione di un doppio filamento sull'mRNA in via di traduzione. Nella maggioranza dei casi l'atrofia muscolare spinale è dovuta alla cancellazione omozigote di sopravvivenza dei motoneuroni gene 1 (SMN1) che porta all'assenza della proteina SMN funzionale, associata a degenerazione dei neuroni motori e quindi alla base della debolezza muscolare. Un secondo gene, l'SMN2, è in grado di codificare una proteina identica, ma -come già detto- una differenza tra i due geni induce però l'esone 7 a saltare in SMN2, producendo prevalentemente una proteina instabile. Per questo uno degli obiettivi della ricerca è proprio migliorare il legame tra SMN2 e esone 7 così da favorire lo sviluppo di una terapia. Nell'ambito di tale strategia la tecnologia degli oligonucleotidi antisense è stata applicata con successo per reindirizzare l'esone 7 verso il gene SMN2 mostrando un reale potenziale nella cura della SMA. Al momento sono in corso esperimenti in merito su topi transgenici SMA.

Il prof. Kaspar (Nation WideChildren's Hospital) ha spiegato invece che la barriera emato-encefalica (BBB) agisce come una vera e propria barriera protettiva per il sistema nervoso centrale (SNC), agendo quindi come scudo di difesa contro gli agenti patogeni. La somministrazione di farmaci terapeutici è infatti un problema comune, condiviso sia dai farmacologi sia dai genetisti, ma **la ricerca ha dimostrato la notevole capacità di virus adeno-associati 9 (AAV9) di attraversare la BBB quando somministrato per via endovenosa negli animali sia neonati che adulti.** Tale scoperta è stata quindi utilizzata per il trattamento di disturbi neurologici utilizzando modelli di atrofia muscolare spinale e di sclerosi laterale amiotrofica. Inoltre è stata verificata l'efficacia di questo metodo sul midollo spinale di primati non umani di diverse età. Gli studi di sicurezza dimostrano del resto che il virus consegnato per via sistemica è sicuro e ben tollerato. Nel suo intervento Kaspar ha quindi spiegato la capacità di somministrare in modo non invasivo un certo prodotto a cervello e midollo spinale proprio attraverso il flusso sanguigno. Una sperimentazione che potrebbe aprire la via a numerose ricerche di base e opportunità terapeutiche.

Tra gli altri interventi internazionali anche quello di **Rachel Nlend Nlend (Institute of Cell Biology, University of Bern, Switzerland)** che, partendo dalla consapevolezza che la Sma è dovuta dal mancato funzionamento (di solito una delezione) del gene SMN1, sottolinea come il gene SMN2 compensi in parte questo difetto. Una differenza tra i due geni induce però l'esone 7 a saltare in SMN2, producendo prevalentemente una proteina instabile. Resta però ancora poco chiaro come la diminuzione del livello di SMN, che ha una distribuzione capillare, alteri appositamente i moto-neuroni nei pazienti SMA. Al fine di approfondire i percorsi che determinano la perdita SMN a fenotipo SMA, la Nlend si propone di confrontare il proteoma delle cellule neuronali e non neuronali che esprimono diversi livelli di SMN usando modelli differenti. In tutti i casi, nonostante gli approcci diversi, viene utilizzata la tecnologia "lentiviral" (cioè con un lungo periodo di incubazione) per stabilire linee cellulari stabili. Proteomi vengono analizzati utilizzando invece un approccio affrettato. **I risultati preliminari ottenuti nell'abbattere le cellule SMN mostrano il coinvolgimento delle proteine legate ai diversi processi biologici, compresi danni e riparazione del DNA, biosintesi delle proteine, controllo del ciclo cellulare e diversi aspetti della biologia RNA (trasporto, stabilizzazione, lavorazione...). Quest'ultimo aspetto ci permette di analizzare ulteriormente il legame tra SMN e queste proteine.**

Sono invece stati raccontati da **Lucia Morandi dell'Istituto Besta** i risultati preliminari dello Studio multicentrico di fase II, randomizzato, doppio-cieco salbutamolo verso placebo in pazienti affetti da Atrofia Muscolare Spinale. **Obiettivo di questo studio multicentrico, della durata di 12 mesi, è stato quello di valutare l'efficacia e la tollerabilità del salbutamolo in pazienti affetti da SMA tipo III.** Sono stati arruolati 45 pazienti adulti, ogni paziente è stato valutato all'inizio dello studio e a 3, 6 e 12 mesi. Ad ogni visita sono state eseguite prove per valutare la forza muscolare, con il miometro e la scala MRC, e prove funzionali, quali la scala North Star Ambulatory Assessment e il Test del cammino dei 6 minuti. Ad inizio e a fine studio i pazienti sono stati sottoposti a DEXA per lo studio della massa ossea e della massa magra. Inoltre, ad ogni visita è stata eseguita un'analisi molecolare per stimare il numero di copie di geni SMN2, i livelli dei trascritti SMN2 full-length e delta7 e della proteina SMN. Dall'analisi statistica dei dati basali è emerso che la severità della malattia non correla con l'età del paziente, ma con la durata della malattia e con la massa magra. Nel gruppo di tutti i pazienti e nei non deambulanti (n=19) non è stata trovata alcuna correlazione tra livelli dei trascritti SMN2 full-length e i dati clinici; nei pazienti deambulanti (n=25), invece, c'è una correlazione significativa tra il punteggio MRC e i trascritti SMN2-full length (p=0.01). A 6 mesi di terapia è stata condotta un'analisi molecolare ad interim che ha evidenziato un significativo aumento dei livelli di trascritti SMN2 full-length nel gruppo trattato con salbutamolo rispetto a quello trattato con placebo. Lo studio verrà completato alla fine di settembre, per cui verranno presentati i risultati preliminari disponibili.

Eugenio Mercuri (Policlinico Gemelli, Università Cattolica Sacro Cuore di Roma) ha ribadito che al momento attuale non esiste nessuna terapia disponibile in grado di risolvere il difetto genetico o di ripristinare i livelli delle proteine mancanti come risultato delle mutazioni genetiche. Tuttavia negli ultimi anni ci sono stati **significativi progressi nella ricerca della terapia delle malattie neuromuscolari ed in particolare dell'atrofia muscolare spinale.** Diversi tentativi effettuati con diverse sostanze potranno essere utilizzate e potranno agire in diverso modo per modificare il corso della malattia, per rallentare l'evoluitività e per migliorare la qualità di vita dei ragazzi.

Marika Pane (Università Cattolica di Roma) ha notato come la scoliosi è di frequente osservazione in tutte le malattie neuromuscolari, ma assume rilievo particolare per frequenza, rapidità di evoluzione e gravità soprattutto nella distrofia muscolare di Duchenne (DMD) e nell'atrofia muscolare spinale tipo II (SMA II). **Nel corso degli ultimi anni grande interesse è stato suscitato dai nuovi orientamenti in tema di trattamento della scoliosi nelle malattie neuromuscolari.** Per molto tempo l'unico approccio terapeutico è stato rappresentato dall'impiego dei corsetti ortopedici, mentre il ricorso alla chirurgia trovava spazio sempre maggiore nel trattamento della scoliosi di altra origine. Questo atteggiamento di tipo rinunciatario trovava spiegazione nel fatto che le tecniche chirurgiche richiedevano un prolungato trattamento post-operatorio con l'impiego di apparecchi gessati e corsetti, e ciò creava comprensibili problemi a pazienti confinati in carrozzina, con precaria funzionalità respiratoria e ridotta autonomia. A partire dalla fine degli anni Settanta, sono state introdotte, perfezionate e diffuse nuove tecniche chirurgiche. L'innovazione principale è

rappresentata dall'impiego di strumenti metallici che, rispetto a quelli precedenti, si caratterizzano per maggiore capacità correttiva e soprattutto per una maggiore solidità e stabilità. Le difficoltà dell'intervento e i rischi intraoperatori e post intervento creano molta ansia nelle famiglie e nei ragazzi che devono subire questo tipo d'intervento. Per questo Marika Pane e il suo team hanno cercato di creare un gruppo di lavoro con chirurghi ortopedici di riferimento per cercare di capire, modificando questionari già in uso ed esistenti in letteratura, qual è il modo migliore per affrontare l'intervento, quali sono le difficoltà dei ragazzi e delle famiglie nel pre e nel post intervento, quali sono le esigenze e le necessità dei ragazzi e delle loro famiglie sempre nel pre intervento e nel post intervento.

M. Villanova, B. Brancalion (Unità Neuromuscolare, Ospedale Nigrisoli di Bologna) sono partiti dalla consapevolezza che le malattie neuromuscolari rappresentano un capitolo importante tra le malattie rare sia per la loro complessità classificativa e diagnostica, sia per le esigenze assistenziali che richiedono un approccio multidisciplinare. Alle problematiche strettamente neuromuscolari si sovrappongono infatti aspetti cardiologici, respiratori, ortopedici, nutrizionali, sensoriali, neurocognitivi, affettivi, sociali. Un'adeguata risposta al paziente e alla sua famiglia deve partire dalla considerazione complessiva dei bisogni legati ad ognuno di tali aspetti. Questo richiede che l'équipe medica sia in grado di fare sempre sintesi appropriate sul caso, individuando i caratteri propri della patologia, gli obiettivi a cui mirare, gli operatori da coinvolgere ed i ruoli specifici da attribuire alla terapia. Durante il corso della conferenza organizzata a Roma sono state quindi discusse le linee guida applicate oggi nel campo della riabilitazione respiratoria: queste, se utilizzate in modo proprio, possono allontanare il rischio di un'applicazione impropria della medicina invasiva migliorando nettamente la qualità di vita del paziente.

Elena Mazzone del Policlinico Gemelli di Roma ha esposto gli obiettivi del progetto italiano sull'idrokinesiterapia nell'Atrofia muscolare spinale: **ampliare le conoscenze (ancora limitate) sull'idrokinesiterapia nella SMA tramite la condivisione delle esperienze nella pratica in acqua**, promuovere un protocollo comune con l'obiettivo di condividere le linee guida su tutto il territorio italiano, promuovere la formazione dei terapisti ed operatori del settore che trattano bambini con SMA in acqua, promuovere uno studio osservazionale, acquisire esperienza e casistiche per chiedere un possibile ulteriore interessamento da parte delle autorità in materia di salute.

Il pediatra, anestesista e rianimatore Giancarlo Ottonello ha proposto invece una relazione di aggiornamento sul **trattamento delle difficoltà respiratorie nei bambini affetti da SMA tipo1**. La letteratura scientifica internazionale mette infatti in evidenza l'utilizzo di diversi approcci terapeutici al problema respiratorio dei bambini affetti da SMA1. Alcuni gruppi propongono differenti tecniche di assistenza, in relazione alla gravità della malattia. In particolare viene identificata una forma di SMA1 più grave, che si manifesta nei primi 3 mesi di vita e che non consente l'acquisizione del controllo del capo, ed una forma definita "intermedia" che si caratterizza per una comparsa più tardiva (oltre il 3° mese) e per una acquisizione, anche se parziale, del controllo del capo. I dati pubblicati nel 2004 dal gruppo francese coordinato da Christine Joos, evidenziano che soltanto questi ultimi presenterebbero una migliore risposta alla ventilazione meccanica. John Bach ha fatto esperienza circa la cura in ventilazione precoce in maschera di bambini affetti da SMA1. La sua esperienza è a favore dell'applicazione della ventilazione con maschera e i suoi dati evidenziano un'uguale sopravvivenza di questi bambini, se paragonati a quelli trattati con ventilazione tramite tracheostomia. Tuttavia, con il passare degli anni aumentano, tra i bambini ventilati con maschera, coloro che divengono dipendenti dalla ventilazione meccanica per 24h al giorno e che perdono la competenza del linguaggio. Inoltre, nei primi 3 anni di vita, questi pazienti presentano un elevato rischio di necessitare di ricovero ospedaliero urgente per problemi respiratori. Ottonello, Mastella e collaboratori hanno pubblicato recentemente un articolo dove dimostrano che **l'applicazione precoce, dalla diagnosi, di apparecchio della tosse, ventilazione meccanica in maschera e addestramento dei genitori, permetterebbe una riduzione di 10 volte del rischio di ricovero ospedaliero urgente nei primi 3 anni di vita**. Viene infine valutata la possibilità di un ricorso alla ventilazione con cannula tracheostomia. A giudizio di un gruppo di clinici italiani, a cui è stato sottoposto un questionario specifico, risulterebbe che si potrebbe prendere in considerazione la transizione da ventilazione in maschera a ventilazione con cannula tracheostomia laddove si verificassero condizioni caratterizzate da 1) necessità di ventilazione meccanica con maschera per 24h die 2) frequenti ricoveri ospedalieri in urgenza 3) necessità di applicazione frequente

di manovre di rianimazione. Questo potrebbe consentire al bambino una quotidianità più sicura e più confortevole.

Infine **Chiara Mastella e Grazia Zappa di SAPRE (Settore Abilitazione Precoce dei Genitori, Fondazione IRCCS Ca' Granda, Ospedale Maggiore Policlinico)** hanno spiegato come la comunicazione sia un aspetto fondamentale nella vita dei bambini SMA1 ventilati sottolineando che **la Comunicazione Aumentativa Alternativa (CAA) è una nuova priorità per le SMA1.** Infatti quasi nessuno dei bambini SMA1 che vivono oggi in Italia è in grado di utilizzare il linguaggio per comunicare in modo autonomo al di fuori dell'ambiente familiare. In particolare, quasi nessuno di loro è in grado di utilizzare verbalmente frasi complete per comunicare. La maggior parte dei bambini, comunica solo con suoni gutturali e mimica facciale, il 10% pronuncia parole di senso compiuto, che sono però comprese principalmente dai soli adulti di riferimento, il 5% pronuncia frasi di 2-4 parole. Il progetto PAPG CAA SMA1 è stato attivato nel 2009, partendo dalla positiva esperienza del Programma di Abilitazione Precoce dei Genitori (PAPG), strutturato da circa 15 anni presso il Sapre (Settore Abilitazione Precoce dei Genitori-UONPIA-Fondazione IRCCS Ca' Granda-Ospedale Maggiore Policlinico) con il supporto dei genitori e delle associazioni. È stato quindi spiegato che l'assenza di adeguate modalità per interagire e comunicare con gli altri in un bambino che deve crescere determina molte ricadute negative su tutti i piani dello sviluppo: relazionale, linguistico, cognitivo, sociale etc. In assenza di uno strumento di comunicazione adeguato, è evidente che le relazioni col mondo si deteriorano, il linguaggio interno s'impoverisce sempre di più, il funzionamento cognitivo peggiora, e lo stesso avviene per le interazioni sociali. La gravità delle conseguenze della disabilità comunicativa rende immediatamente evidente l'importanza della massima precocità e generalizzazione dell'intervento. Purtroppo in realtà spesso i bambini vengono indirizzati molto tardivamente alla CAA e poche sono le strutture in grado di supportare gli interventi. Ma con l'attivazione di un programma specifico di formazione dei genitori e degli operatori (PAPG CAA SMA1) che tenga conto delle caratteristiche della SMA e del già alto carico di lavoro per le famiglie, **è invece stato mostrato che l'avvio precoce in bambini ventilati dell'intervento PAPG CAA SMA1 fin dai primi mesi di vita, influenza: la comunicazione, l'interazione, la relazione, il pensiero, la partecipazione attiva alle scelte della propria vita quotidiana, l'apprendimento, la possibile scolarizzazione.** Dopo 2 anni di sperimentazione, il tentativo è quello di avviare precocemente l'intervento di CAA, cioè fin dai primi mesi di vita, quando ancora sappiamo se il bambino dirà delle parole (comprensibili oppure no), inserendo quindi i simboli in un modo piacevole, tramite i libri, per poi arrivare alle tabelle e infine ad un uso consapevole degli ausili tecnologici, in modo da rendere anche questi bambini in grado di "comunicare per crescere".

Segreteria Famiglie Sma
segreteria@famigliesma.org
Tel. tel. 02 72095876
www.famigliesma.org