

# La terapia medica della malattia di Huntington

Dott. Antonio Emanuele Elia – Istituto di Neurologia, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

## Premessa

Dott.ssa A. Gioia Jacopini

Istituto di Scienze e Tecnologie della Cognizione  
(ISTC/CNR), Roma

*La storia dei pazienti con Malattia di Huntington e delle loro famiglie è una lunga storia di aspettative deluse e richieste disattese. La cura dei malati è stata a lungo un succedersi di tentativi ed errori, spesso basati su un'ignoranza abissale della malattia. Alla comunicazione di questa diagnosi si sono sempre accompagnati sentimenti di disperata impotenza: una malattia progressiva, degenerativa e incurabile, a che scopo investire energie e risorse?*

***E' confortante poter dire che gli ultimi venti anni hanno segnato una positiva inversione di rotta grazie ad avanzamenti scientifici ricchi di promettenti sviluppi.***

*Gli articoli che seguono e che fanno il punto sulle prospettive che si sono aperte nel campo delle terapie farmacologiche e chirurgiche ne sono la dimostrazione evidente. Bisogna dunque continuare a sostenere le ricerche e a mantenere vivi interesse e passione per la malattia affinché nei laboratori si continui a cercare risposte.*

*E tuttavia, non è utile né saggio limitarsi a vivere il presente nella sola attesa del futuro. Questa è stata, fin dagli inizi, la scelta di A.I.C.H-ROMA: guardare sì al futuro e contribuire ai progressi delle ricerche di laboratorio (e a tal fine sono state anche assegnate borse di studio) ma al tempo stesso investire sul presente considerando prioritaria anche la ricerca sui diversi modi di assistere il malato. Lo scopo: sviluppare conoscenze e competenze specialistiche tali da rispondere in modo utile e costruttivo ai problemi e ai bisogni dei pazienti e delle loro famiglie. In questa ottica è nato il progetto pilota sulla riabilitazione neuro-motoria e logopedica di cui presto metteremo a disposizione i positivi risultati ed è sempre in questa ottica che stiamo sviluppando un modello di assistenza residenziale che speriamo possa presto essere disponibile per tutte le famiglie colpite dalla malattia.*

La terapia della malattia di Huntington (MH) è attualmente di tipo sintomatico. Questo significa che è rivolta a determinare una riduzione dei sintomi motori, cognitivi, comportamentali e psichici, non essendo ancora possibile un intervento diretto sulle cause che inducono la morte cellulare nei neuroni e che sono alla base della malattia, tuttavia numerosi approcci farmacologici di tipo neuroprotettivo sono stati compiuti aprendo interessanti prospettive terapeutiche. Accanto alla terapia farmacologica altri aspetti importanti del trattamento generale sono rappresentati dalla necessità di un adeguato sostegno psicologico e familiare, da una corretta educazione alimentare e dalla fisioterapia riabilitativa.

E' noto che MH è una malattia che colpisce il sistema motorio determinando alcuni disturbi del movimento. I più comuni sono rappresentati dalle **discinesie** o movimenti involontari che sono eseguite dal paziente contro la sua intenzione. Nella MH le discinesie più comuni sono rappresentate dalla **Corea** (movimenti rapidi ed aritmici, che possono essere semplici o complessi), e dalla **Distonia** (movimenti anomali caratterizzati da contrazione muscolare prolungata che determinano frequentemente torsione della parte corporea interessata e posture anomale). Nelle fasi avanzate della malattia e nei pazienti ad esordio giovanile, possono manifestarsi altri disturbi del movimento come la **rigidità** che può determinare lentezza nei movimenti e scarsa iniziativa motoria (**bradicinesia** ed **acinesia**).

Il trattamento farmacologico delle discinesie è principalmente affidato ai farmaci che antagonizzano l'azione della **dopamina**, un neurotrasmettitore del sistema nervoso centrale che svolge un ruolo fondamentale nell'"attivazione" fisiologica del sistema motorio e che nella MH ha un'azione incontrollata. I farmaci anti-dopaminergici determinano così un effetto "bloccante" sul sistema motorio, riducendo i movimenti involontari.

Il "blocco dopaminergico" può essere ottenuto attraverso diverse classi di farmaci. Il farmaco di prima scelta è attualmente la **tetrabenazina**, che agisce come depletore

## La MALATTIA

La Còrea di Huntington (CH) è una malattia genetica che colpisce il sistema nervoso causando il progressivo deterioramento delle capacità fisiche e mentali dell'individuo che ne è affetto. La CH deve il suo nome a George Huntington, il medico americano che per primo descrisse i sintomi e il decorso della malattia in un articolo scritto nel 1872.

La malattia è ereditaria ed ogni figlio di una persona colpita ha un rischio pari al 50% di avere a sua volta ereditato il gene mutato che ne è responsabile. Chi ha ereditato quel gene inevitabilmente svilupperà la malattia nel corso della sua vita a meno che non muoia per altre cause prima di manifestarne i sintomi. L'età media di insorgenza della malattia è intorno ai 40 anni ma esiste una grande variabilità per cui essa può manifestarsi durante l'intero arco di vita dell'individuo, da prima dei 10 anni ad oltre i 70. I primi sintomi sono ambigui: possono apparire a livello neurologico sotto forma di movimenti involontari e incoercibili (da cui il termine Còrea, dal greco antico: "danza"), o a livello psichico, come nette alterazioni della personalità (stati depressivi, aggressività). Man mano che la malattia progredisce l'articolazione delle parole diventa lenta e impacciata, deglutire difficile, l'andatura appare incerta e oscillante. Le capacità di ragionamento e giudizio mostrano un netto deterioramento. I pazienti, stremati dalla malattia, muoiono nell'arco di 15-20 anni dalla comparsa dei sintomi. Non ci sono farmaci in grado di prevenire, curare o arrestare la malattia. Molto è stato scoperto sulla patogenesi della CH ma molto rimane ancora da scoprire ed è per questo motivo che è essenziale sostenere la ricerca scientifica.

## La Associazione Italiana Còrea di Huntington (A.I.C.H. - ROMA)

È una Onlus, iscritta nel Registro regionale delle organizzazioni di volontariato del Lazio con decreto del Presidente della Giunta regionale n. 984 del 7/7/1999. Le donazioni a favore dell'AICH - Roma sono deducibili dalla dichiarazione dei redditi, ai sensi dell'art. 13, lett. b) del D. Lgs. n. 469 del 1997.

Dal 1971 sono sorte nel mondo molte associazioni di volontariato per combattere la Còrea di Huntington. Dal 1979 anche in Italia è presente l'AICH, l'associazione nata per iniziativa di un gruppo di malati e loro familiari, di medici, di ricercatori e di persone interessate a questo problema.

### L'AICH SI PROPONE DI:

- 1) diffondere una migliore informazione,
- 2) coinvolgere le strutture pubbliche,
- 3) potenziare l'attività di prevenzione e ricerca.

### HA REALIZZATO:

- bollettini ed opuscoli informativi,
- organizzazione di gruppi di sostegno,
- iniziative sociali.

### HA INOLTRE IN PROGRAMMA DI:

- sviluppare attività in campo socio-sanitario,
- potenziare le ricerche nel settore della terapia e della diagnosi precoce.

IL SOSTEGNO E L'IMPEGNO DI TUTTI COLORO CHE SONO SENSIBILI A QUESTO PROBLEMA POSSONO ALLEVIARE LE SOFFERENZE DEI MALATI E DEI LORO FAMILIARI DANDO LORO LA CERTEZZA DI NON ESSERE PIU' SOLI DI FRONTE ALLA MALATTIA. **SE VUOI AIUTARCI:**

Si può effettuare un versamento su: **c/c postale n. 35453000**,  
oppure su: **c/c bancario n. 1200/31**

**Banca di Roma (Ag.137) Roma CAB 03291 ABI 03002**

### GLI INDIRIZZI UTILI

Segreteria AICH - ROMA: via Conca D'Oro, 238 - 00141 Roma - tel. e fax: 06.8122222

Assistenza domiciliare, gruppi di sostegno, informazioni: sig.ra Lucia Angelica - tel. 06/5115854

Consulenza psicologica: dr.ssa Gioia Jacopini - tel. 06/86090278  
e-mail: jacopini@ip.rm.cnr.it  
dr.ssa Paola Zinzi, tel. 06/86090379,  
e-mail: zinzi@ip.rm.cnr.it

Consulenza genetica: dr.ssa Marina Frontali - tel. 06/49934222-3  
e-mail: marina.frontali@ims.rm.cnr.it

Consulenza pneumologica: dr.ssa Laura Torrelli - tel. 06/7136193

Consulenza nutrizionale: prof. Giacinto Miggiano - Università Cattolica S. Cuore - tel. 06/30154176 - 30154635

Consulenza neurologica: dr.ssa A. Rita Bentivoglio, Policlinico "A.Gemelli" - tel. 06/30154459 (segretaria: sig.ra Cherubini)

Per un appuntamento all'Ambulatorio Còrea di Huntington chiamare: tel. 06/86090278 oppure 338/4356361, oppure 06/86090373.

Sito internet dell'associazione: [www.aichroma.it](http://www.aichroma.it)

Anno 9 - 2002 - n. 1

Periodico trimestrale - spedizione in abbonamento postale - Roma  
Registrazione Tribunale di Roma n. 177 del 26 aprile 1994

Editore

A.I.C.H. - Roma  
00179 Roma - via Adolfo Omodeo 70 - tel. 06/7809386

Direttore responsabile

Sergio Cecchini

Direzione e redazione 00179 Roma - Circonvallazione Appia 31  
tel. 06/78347088

Amministrazione

00179 Roma - via Adolfo Omodeo 70 - tel. 06/7809386

Stampa

Litografica Colitti - Roma

**L'AICH di Roma è iscritta nel Registro regionale delle associazioni di volontariato del Lazio. Ciò, oltre a rappresentare un riconoscimento ufficiale delle attività fin qui realizzate, conferisce la personalità giuridica all'associazione, vale a dire che l'AICH potrà proteggere meglio gli interessi delle persone ammalate di Corea di Huntington.**

**Inoltre, tutte le donazioni a favore dell'associazione, non superiori ai 4 milioni per le persone fisiche o al 2% del reddito di impresa per le imprese, saranno deducibili dalla dichiarazione dei redditi ai sensi dell'art. 13, lett. b) del D.Lgs. n. 460/97. L'associazione provvederà a rilasciare la ricevuta utile per la deduzione.**

**Far parte delle organizzazioni di volontariato riconosciute dalla Regione consente anche di concorrere per ottenere un finanziamento di un progetto: per l'anno 2000 l'AICH di Roma ha chiesto un contributo per l'apertura di una sede sociale dove organizzare gruppi di auto-aiuto, fornire informazioni alle famiglie e i servizi che saranno ritenuti più utili dagli associati.**

svuotando le "riserve" neuronali della dopamina (le vescicole presinaptiche). In uno studio clinico, dosaggi di tetrabenazina compresi tra 37,5 e 250 mg/die comportavano miglioramento del quadro motorio nel 82% dei pazienti trattati in terapia cronica (1).

Altri farmaci agiscono direttamente sui recettori dopaminergici, in altre parole sul "bersaglio" che la dopamina deve colpire per svolgere la sua funzione. Tali sostanze "occupano" i recettori e impediscono alla dopamina di agire: sono detti antagonisti **dopaminergici** o **neurolettici**. I classici farmaci neurolettici sono stati utilizzati con beneficio nella MH, tra questi l'**aloperidolo (Serenase, Haldol)** a basse dosi (<10 mg/die) è stato ritenuto efficace determinando una riduzione di più del 30% dei punteggi motori in una serie di pazienti (2). I classici neurolettici tuttavia non sono utilizzati in prima scelta perché provocano molti effetti collaterali fra cui sedazione, abulia ed acinesia.

Il blocco recettoriale dopaminergico può essere inoltre ottenuto con farmaci **neurolettici "atipici"** come **clozapina (Leponex)**, **quetiapina (Seroquel)**, **olanzapina (Zyprexa)**, **risperidone (Risperdal)**. Questi antagonisti dopaminergici hanno meno effetti collaterali dell'aloperidolo, e sono anche utilizzati per i loro effetti "sedativi" su sintomi di tipo comportamentale e psichiatrico.

La rigidità e l'acinesia sono sintomi che possono riscontrarsi nelle fasi avanzate della malattia oppure possono essere osservate nelle primissime fasi delle forme coreiche giovanili ed in una minoranza dei pazienti con esordio in età adulta (la cosiddetta "variante rigida di Westphal"), tali sintomi sono definibili come sintomi di tipo "parkinsoniano" a causa della somiglianza con sintomi tipici della malattia di Parkinson. In questi pazienti sono utili i farmaci antiparkinsoniani che agiscono come "attivatori" della dopamina e determinando un aumento dell'iniziativa motoria del paziente. Tra questi farmaci la **levodopa (Madopar e Sinemet)** è il più utile per la sua azione "fisiologica" (si tratta di un precursore della dopamina). In uno studio clinico il dosaggio di 600 mg/die ha determinato beneficio senza peggiorare in modo significativo le discinesie. L'utilizzo clinico della levodopa o di farmaci "agonisti dopaminergici" (che agiscono come "simulatori" della dopamina) deve tuttavia essere gestito con molta prudenza ed in pazienti selezionati, perché tali farmaci possono potenzialmente aggravare i movimenti involontari.

I sintomi psichiatrici più comuni nella MH sono affrontati con un supporto **antidepressivo** ed **ansiolitico**; tuttavia talvolta i disturbi "comportamentali" richiedono un trattamento specifico, soprattutto quando determinano agitazione, aggressività, o sintomi di tipo "produttivo" con convinzioni errate o idee fisse aberranti. In questi casi sono utili soprattutto i farmaci **antidopaminergici "atipici"**, riservando la somministrazione degli antidopaminergici "tipici" (come l'aloperidolo) nei casi più gravi di disturbo del comportamento ed aggressività.

Numerose strategie **neuroprotettive** sono state finora seguite nel tentativo di rallentare il decorso della malat-

tia, con azione sui meccanismi patogenetici alla base della morte neuronale. Tali strategie si fondano principalmente su un modello teorico della patogenesi della malattia che è definibile come **teoria metabolica-eccitotossica**.

Secondo tale teoria la compromissione del metabolismo cellulare nella produzione dell'energia sarebbe un'importante causa della morte cellulare, perché comporterebbe un aumentato metabolismo neuronale anaerobico e quindi un aumento della concentrazione intracellulare dell'acido lattico. Studi eseguiti su topi transgenici indicano che nella MH esiste una disfunzione metabolica nei meccanismi cellulari di produzione dell'energia (3). Tale disfunzione è amplificata da qualsiasi causa che aumenti il bisogno della cellula di produrre energia ("eccitazione cellulare"). La stimolazione neuronale operata dal glutammato (un neurotrasmettitore eccitatorio), rappresenta in questo modo uno dei fattori che concorrono a determinare la morte neuronale. L'eccitazione glutamatergica operata attraverso l'attivazione dei recettori cellulari "NMDA" induce infatti un'aumentata domanda energetica con effetti tossici sui neuroni, incapaci di incrementare la produzione di energia a causa delle disfunzioni metaboliche sopra descritte.

I primi approcci neuroprotettivi sono stati fatti nell'uomo con l'utilizzo di farmaci potenzialmente "anti-eccitotossici", come il **Baclofen** che inibisce il rilascio presinaptico di glutammato, **destrometorfano** che antagonizza il glutammato e la **vitamina E** che è un antiossidante della membrana delle cellule che elimina i radicali liberi; tali tentativi non hanno tuttavia portato risultati incoraggianti.

Più recenti studi sull'uomo sono stati effettuati con altri antagonisti del glutammato come **lamotrigina** (4), **riluzolo** (5) e **remacemide** e con il **coenzima Q10** (6) un antiossidante mitocondriale. Tali farmaci hanno determinato miglioramento clinico in molti pazienti, tuttavia i risultati degli studi non sono statisticamente significativi. Nell'utilizzo clinico comune l'**amantadina (Mantadan)** (farmaco antivirale con effetti che contrastano il glutammato) determina buoni risultati sui sintomi motori della MH, recenti pubblicazioni lo confermano (7, 8).

La terapia della MH è difficile perché non equivale alla somma delle terapie dei singoli aspetti sintomatici. L'eterogeneità e la complessità della malattia impongono sempre una terapia di tipo "personalizzato", con attenzione agli aspetti clinici, psicologici, e sociali-familiari del singolo paziente.

Non di rado inoltre l'utilizzo di farmaci teoricamente utili per affrontare alcuni disturbi è improponibile a causa di potenziali effetti collaterali che devono essere previsti in ogni singolo caso. In questa ottica sono parte integrante della terapia una corretta riabilitazione motoria, anche per gli aspetti psicologici e di socializzazione che questa comporta, l'educazione alimentare e la supplementazione dietetica e più in generale l'attenzione per gli aspetti medico-generalisti e psicologici dei pazienti.

**Bibliografia essenziale:**

1. Jankovic J, Beach J. Long-term effects of tetrabenazine in hyperkinetic movement disorders. *Neurology* 1997 Feb;48(2):358-62.
2. Barr AN, Fischer JH, Koller WC, Spunt AL, Singhal A. Serum haloperidol concentration and choreiform movements in Huntington's disease. *Neurology*. 1988 Jan;38(1):84-8.
3. Jenkins BG, Klivenyi P, Kustermann E, Andreassen OA, Ferrante RJ, Rosen BR, Beal MF. Nonlinear decrease over time in N-acetyl aspartate levels in the absence of neuronal loss and increases in glutamine and glucose in transgenic Huntington's disease mice. *J Neurochem*. 2000 May;74(5):2108-19.
4. Kremer B, Clark CM, Almqvist EW, Raymond LA, Graf P, Jacova C, Mezei M, Hardy MA, Snow B, Martin W, Hayden MR. Influence of lamotrigine on progression of early Huntington disease: a randomized clinical trial. *Neurology*. 1999 Sep 22;53(5):1000-11.
5. Seppi K, Mueller J, Bodner T, Brandauer E, Benke T, Weirich-Schwaiger H, Poewe W, Wenning GK. Riluzole in Huntington's disease (HD): an open label study with one year follow up. *J Neurol*. 2001 Oct;248(10):866-9.
6. Huntington Study Group. A randomized, placebo-controlled trial of coenzyme Q10 and remacemide in Huntington's disease. *Neurology*. 2001 Aug 14;57(3):397-404.
7. Verhagen Metman L, Morris MJ, Farmer C, Gillespie M, Mosby K, Wu J, Chase TN. Huntington's disease: a randomized, controlled trial using the NMDA-antagonist amantadine. *Neurology*. 2002 Sep 10;59(5):694-9.
8. Lucetti C, Gambaccini G, Bernardini S, Dell'Agnello G, Petrozzi L, Rossi G, Bonuccelli U. Amantadine in Huntington's disease: open-label video-blinded study. *Neurol Sci*. 2002 Sep;23 Suppl 2:S83-4.

# Il trattamento chirurgico della malattia

Dott. Alfonso Fasano – Istituto di Neurologia, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

Il trattamento medico della malattia di Huntington (MH), nonostante gli sforzi della ricerca, non è sempre in grado di controllarne i sintomi. A ciò va aggiunto che i trattamenti finora a disposizione del clinico sono "sintomatici" e solo ipotetici sono gli effetti sulla progressione della malattia citati per alcuni composti. Per questo, tra le armi terapeutiche, oggi si aggiunge anche la chirurgia e, seppur ancora di carattere sperimentale, interessanti sono i risultati finora osservati. Nella MH si riconosce un preciso correlato anatomico-clinico: la degenerazione dello striato (una zona profonda dell'encefalo) ed esso rappresenta il principale bersaglio dei trattamenti chirurgici.

Le opzioni offerte dalla chirurgia attualmente sono quattro:

- Impianto di cellule staminali
- Impianto di cellule in grado di produrre fattori di crescita
- Chirurgia "lesionale"
- Stimolazione cerebrale profonda (*deep brain stimulation, DBS*)

**Impianto di cellule staminali.** È il settore più promettente e più affascinante della ricerca. Il suo sviluppo trae origine dai buoni risultati e dalla lunga esperienza acquisita nel trattamento della malattia di Parkinson con cellule nigrali embrionali, dallo sviluppo di nuove conoscenze sulla biologia delle cellule staminali e dalla dimostrata efficacia dell'impianto di tali cellule nei modelli animali di MH: topi o scimmie in cui la lesione stereotassica dello striato produce molti degli aspetti motori e comportamentali degli affetti umani.

La cellula staminale è una cellula multipotente: in altre parole, capace di differenziarsi e specializzarsi in uno dei 254 tipi di cellula unipotente conosciuti. Le cellule staminali sono in grado di integrarsi nell'ambiente in cui

sono trapiantate, possono differenziarsi e acquisire funzione, contraendo relazioni importanti con le cellule del tessuto ospite. Le cellule staminali sono in rapida proliferazione in organismi allo stato embrionale e fetale. Inoltre, si ritrovano in tessuti differenziati adulti (le cosiddette "staminali d'organo") e, benché sia ancora poco nota la loro capacità di rimpiazzare tessuti danneggiati, sono proprio queste ultime l'alternativa percorribile e preferibile: il loro prelievo da cadaveri risolverebbe le problematiche etiche correlate all'utilizzo di embrioni umani come "reservoir di cellule di ricambio". Le cellule staminali del sistema nervoso in grado di sostituire le cellule striatali degenerate sono i neuroblasti di una zona particolare dell'embrione di 7-8 settimane: l'eminenza ventricolare laterale (la cosiddetta *P-zona*). L'impianto di queste cellule in modelli animali di MH determina un significativo miglioramento "clinico" degli animali in studi controllati. Il miglioramento è confermato da studi *in vivo* ed *ex vivo*, da immagini PET (tomografia ad emissione di positroni) e da registrazioni intraneurali.

I confortanti risultati osservati nei modelli di MH hanno dato il via alla sperimentazione nell'uomo. Il primo paziente è stato operato nel 1990 ma la procedura subottimale non ha permesso di giungere a nessuna conclusione certa. Nel 1996, i maggiori esperti mondiali hanno formulato il CAPIT-HD (*Core Assessment Program for Intracerebral Transplantation in Huntington Disease*) con l'intento di unificare i protocolli di ricerca in merito all'impianto di cellule staminali nella MH.

Philpott e collaboratori nel 1997 hanno presentato tre casi, altrettanti Kopyov e collaboratori nel 1998. Gli studi più interessanti hanno riguardato i cinque casi pubblicati da Bachoud-Levi e collaboratori (il cosiddetto *gruppo francese*) nel 2000, nel 2002 i sette casi di Hau-

ser e collaboratori (il *gruppo di Tampa*, in Florida) ed i quattro di Rosserb (il *gruppo inglese*). Ad oggi, solo una trentina di pazienti sono stati sottoposti al trapianto di cellule staminali ed i risultati sono ancora poco chiari agli stessi ricercatori. Infatti, se è vero che tre pazienti dei cinque operati dal gruppo francese hanno avuto una risposta clinica evidente rispetto ai pazienti controllo e il dato è stato confermato anche dalle rilevazioni PET, in due dei cinque il trapianto non è "attecchito" e, senza alcuna causa apparente, le cellule non sono sopravvissute. Inoltre, i sette pazienti operati dal gruppo di Tampa non solo non hanno avuto alcun beneficio dall'intervento ma hanno subito gravi effetti collaterali: infezioni intracraniche e, in due casi, emorragia subdurale. Inoltre, riprovevole è stata la politica dei ricercatori i quali hanno imposto parte delle spese agli stessi pazienti, pagando ciascuno circa 20.000 dollari. I dati pubblicati dagli inglesi fanno riferimento a sei mesi dopo l'impianto e, pertanto, non permettono di valutare l'effetto della procedura. Gli inglesi hanno, tuttavia, deciso di pubblicare i loro dati per dimostrare che una procedura chirurgica rigorosa permette di evitare i disastrosi risultati del gruppo di Tampa: gli unici effetti collaterali sono stati quelli legati all'immunosoppressione con ciclosporina (tossicità renale).

Qual è la procedura chirurgica usata? Dopo il prelievo delle cellule staminali da embrioni umani (per ogni paziente se ne sacrificano in media sette) si procede all'impianto stereotassico in anestesia generale delle cellule. I pazienti, sia prima sia dopo l'intervento, sono sottoposti a trattamento immunosoppressivo con ciclosporina, cortisonici e azatioprina: infatti, è dimostrato che le cellule staminali impiantate possono essere attaccate dal sistema immunitario dell'organismo accettore.

L'intervento è indicato se: il paziente è maggiore di 18 anni, ha una diagnosi genetica di MH, è in grado di esprimere un consenso informato, non presenta patologie controindicanti l'intervento chirurgico e si trova in uno stadio iniziale di malattia: i ricercatori sono concordi nell'affermare che l'assenza di atrofia corticale diffusa azzera il rischio di emorragia intracranica post-operatoria. Pur tuttavia, numerose sono le problematiche ed i lati oscuri di questo trattamento: parte sono relativi alla procedura e parte al paziente affetto da MH che ha caratteristiche diverse dai pazienti parkinsoniani trattati con cellule staminali.

È necessario che i pazienti aderiscano adeguatamente ai protocolli pre e post-impianto, siano in grado di assumere con scrupolosa osservanza gli immunosoppressori, farmaci facilmente causa di effetti collaterali. Non va dimenticato che la MH è una malattia multidegenerativa, in cui il danno si estende anche alla corteccia: è solo ipotetico l'assunto che il trapianto nello striato possa in qualche modo inibire la degenerazione di altre zone dell'encefalo. Con cautela vanno valutati i risultati degli studi su animale: il modello non presenta i caratteri di degenerazione progressiva della MH; non si può escludere che il processo degenerativo innescato dalla muta-

zione genetica nell'uomo non coinvolga in qualche modo anche le cellule trapiantate. Anche gli studi sull'uomo devono essere vagliati con spirito critico: è certo che anche per queste procedure esista un effetto placebo e, comunque, non è detto che i miglioramenti osservati dopo l'impianto siano dovuti all'attività delle cellule staminali (ma, ad esempio, ad un effetto della lesione chirurgica sulle vie neurali).

Per finire, è impensabile un futuro in cui siano creati embrioni per trattare le malattie degenerative: a parte i dubbi di carattere morale che devono investire ciascuno di noi, è auspicabile una chiara regolamentazione in materia da parte delle autorità scientifiche.

**Impianto di cellule in grado di produrre fattori di crescita.** È possibile modificare geneticamente determinate cellule (fibroblasti o neuroblasti) rendendole in grado di produrre fattori di crescita neuronale (NGF, BDNF, NT). È stato dimostrato che tali fattori inibiscono la degenerazione eccitotossica nei modelli animali di MH. Su queste basi sono i ricercatori hanno sviluppato i cosiddetti "trapianti incapsulati": le cellule modificate sono inserite in un involucro e con esso sono impiantate nello striato degli animali. L'involucro forma una rete i cui pori lasciano passare le sostanze nutritive per le cellule ed i fattori di crescita da esse prodotti ma non permettono al sistema immunitario di accedervi. Finora la procedura è stata messa in atto solo negli animali ed i risultati sono incoraggianti. Inoltre, non va tralasciato che con questa tecnica non solo si può evitare il trattamento immunosoppressivo ma si possono usare anche per l'uomo cellule staminali di origine animale (i cosiddetti xenotrapianti).

**Chirurgia "lesionale".** È stato il primo approccio chirurgico riservato ai disturbi del movimento ed è semplicemente la distruzione di alcune strutture cerebrali considerate iperattive. Gli effetti sono grossolani ed irreversibili. I tentativi fatti, soprattutto in passato, non hanno prodotto risultati brillanti. Cubo e collaboratori nel 2000 hanno tentato la pallidotomia (lesione del pallido, uno dei nuclei cerebrali coinvolti nella malattia) in giovane paziente affetta da variante di Westphal: non si è avuto nessun beneficio.

**Stimolazione cerebrale profonda (Deep brain stimulation, DBS).** Da qualche anno la stimolazione tramite elettrodi impiantati con metodica stereotassica nell'encefalo di pazienti affetti da malattia di Parkinson è un'efficace procedura, riservata ai casi più gravi. In questi malati si ottiene un'inibizione "funzionale" del nucleo subtalamico tramite salve di impulsi elettrici ad altra frequenza originati da un pace-maker posizionato sotto la clavicola. Questi strumenti agiscono su circuiti coinvolti anche nella malattia di Huntington. In linea teorica, il trattamento con DBS dei pazienti con MH potrebbe lenire alcuni dei disturbi motori, in particolare gli aspetti distonici. Questa tecnica è sicuramente la più facilmente attuabile: è poco rischiosa e non implica i problemi relativi alle cellule staminali. Alcuni pazienti affetti da MH sono stati trattati ma i risultati ancora non sono pub-

blicati. Naturalmente la DBS non ha alcun effetto nel ritardare la progressione dei sintomi né può in alcun modo essere efficace sugli aspetti cognitivo-comportamentali dei pazienti. Per questo i migliori candidati a questa procedura sono i soggetti con esclusivo coinvolgimento motorio.

Concludendo, siamo lontani da una soluzione chirurgica efficace, priva di effetti collaterali e attuabile su larga scala. Visti i contraddittori risultati ottenuti dall'impianto delle cellule staminali, Shoulson e Greenamyre, in un editoriale pubblicato di recente su *Neurology*, scrivono: "Abbiamo bisogno di qualcosa di meglio e ne abbiamo bisogno adesso. Abbiamo bisogno di qualcosa di meglio, ma non ad ogni costo".

**Bibliografia essenziale:**

- Alberch J, Perez-Navarro E, Canals JM. Neuroprotection by neurotrophins and GDNF family members in the excitotoxic model of Huntington's disease. *Brain Res Bull.* 2002 Apr;57(6):817-22.

- Bachoud-Levi AC, Hantraye P, Peschanski M. Fetal neural grafts for Huntington's disease: a prospective view. *Mov Disord.* 2002 May;17(3):439-44.

- Bachoud-Levi AC, Remy P, Nguyen JP et al. Motor and cognitive improvements in patients with Huntington's disease after neural transplantation. *Lancet.* 2000 Dec 9;356(9246):1975-9.

- Cubo E, Shannon KM, Penn RD, Kroin JS. Internal globus pallidotomy in dystonia secondary to Huntington's disease. *Mov Disord.* 2000 Nov;15(6):1248-51.

- Greenamyre JT, Shoulson I. We need something better, and we need it now: fetal striatal transplantation in Huntington's disease? *Neurology.* 2002 Mar 12;58(5):675-6.

- Hauser RA, Furtado S, Cimino CR et al. Bilateral human fetal striatal transplantation in Huntington's disease. *Neurology.* 2002 Mar 12;58(5):687-95.

- Lindvall O. Cerebral implantation in movement disorders: state of the art. *Mov Disord.* 1999 Mar;14(2):201-5.

- Nakao N, Ogura M, Nakai K, Itakura T. Embryonic striatal grafts restore neuronal activity of the globus pallidus in a rodent model of Huntington's disease. *Neuroscience.* 1999 Jan;88(2):469-77.

- Rosser AE, Barker RA, Harrower T et al. Unilateral transplantation of human primary fetal tissue in four patients with Huntington's disease: NEST-UK safety report ISRCTN no 36485475. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2002 Dec;73(6):678-85.

## Il rapporto fisiatra-paziente nella riabilitazione della malattia di Huntington

**Dott. Paolo Zappata** – Primario Casa di Cura di Riabilitazione "Nova Salus" Trasacco (AQ)

**Dott.ssa Rosa De Grandis** – Neuropsicologa Casa di Cura di Riabilitazione "Nova Salus" Trasacco (AQ)

Quando cinque anni fa iniziammo ad affrontare il problema della riabilitazione nella MH ci accorgemmo subito della grande difficoltà che trovava il medico fisiatra ad entrare in sintonia con il paziente.

Il rapporto medico paziente viene normalmente considerato improntato sulla fiducia quasi incondizionata del paziente verso il medico curante misto ad una certa soggezione. Ora, a nostro avviso, questo corrisponde a verità quando ad una diagnosi "certa", corrisponde una risposta soddisfacente sulla terapia da proporre, ma quando ad una diagnosi certa non si può far corrispondere alcuna terapia specifica il rapporto si incrina sino a diventare conflittuale ed il paziente tende a ritirarsi in una sfiduciata depressione.

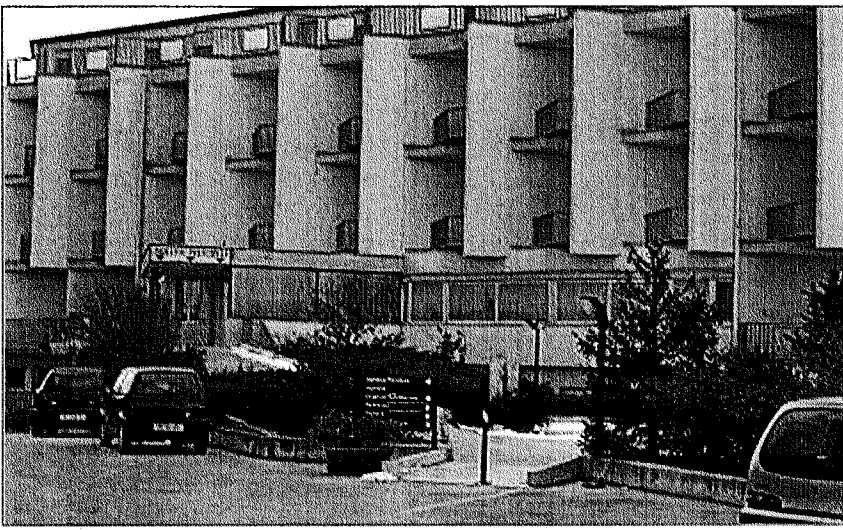
Questo è ciò che avveniva con i pazienti affetti da MH e noi pensavamo dipendesse, dato il polimorfismo della malattia, da questo o quel farmaco o dallo stadio della malattia. In seguito notammo che la reazione era però sempre la stessa: noia, indifferenza, sfiducia, ecc. Iniziammo così ad analizzare le cause di tali reazioni, che peraltro si verificava solo con il medico e non con il terapista con il quale invece il paziente instaurava un rapporto di fiducia e confidenza.

La spiegazione di questo modo di relazionarsi, che è tra

l'altro comune ad altre malattie degenerative per le quali non esistono terapie risolutive è determinato dal fatto che il paziente è abituato ad essere considerato dal medico come un semplice "oggetto", che viene osservato, analizzato e a cui poi si dice che non c'è nulla da fare. Da parte sua il medico, di fronte ad un malato con MH, prova una sensazione di frustrazione che sfocia in un atteggiamento evasivo e si conclude poi con un desolato allargamento di braccia, la prescrizione di un ennesimo farmaco e il rinvio del paziente ad un ulteriore controllo a distanza.

Abbiamo perciò deciso di modificare l'approccio con il malato facendo di quest'ultimo l'elemento centrale della relazione non come oggetto passivo, ma come soggetto attivo, aiutandolo gradualmente a riacquistare la fiducia in se stesso, il senso della dignità personale e, di conseguenza, la voglia di fare affidandolo ad un gruppo di fisioterapisti mentre il medico fisiatra si pone con discrezione in secondo piano agli occhi del paziente.

Per noi la funzione del medico riabilitatore è, in effetti, quella di reggere le fila di un complesso approccio multidisciplinare (neurologico, psicologico, logopedico e pneumologico), in modo da poter redigere collegialmente un programma che rappresenta l'ossatura di un



Trasacco (L'Aquila): l'entrata della casa di cura di riabilitazione "Nova Salus"

percorso riabilitativo suscettibile di ripetute modifiche a seconda di quanto viene rilevato dal terapeuta di riferimento.

Nel nostro centro la figura del fisioterapista è infatti il cardine della riabilitazione nella MH in quanto è quella che riesce a creare quel particolare "feeling" con il malato che non ha alcuna soggezione nei confronti di questo operatore, ma al quale si rivolge anzi con confidenza e con il quale vive un costante rapporto fisico durante le lunghe sedute di riabilitazione.

Ed un aspetto importante è proprio il rapporto con il corpo. Il sentimento di depressione presente in queste persone nasce a volte dal cambiamento di percezione della propria fisicità. E' un corpo che cambia inspiegabilmente, che non reagisce ai comandi, che sembra seguire regole diverse, sconosciute e che riduce sensibilmente la libertà di espressione del proprio essere, ma che resta in contatto con i sentimenti più nascosti, le emozioni più profonde. E può essere proprio il rapporto con chi si prende cura del corpo a veicolare un riequilibrio di dinamiche che sfuggono al processo intellettuale e razionale.

Proseguendo nella nostra esperienza abbiamo anche notato che riunendo pazienti affini, sebbene con quadri clinici diversi e a stadi diversi di malattia, venivano facilitate le relazioni sociali dei pazienti che sembravano destarsi dal letargo della loro depressione riportando notevoli miglioramenti del tono dell'umore e una gran voglia di fare, soprattutto se al posto di sterili esercizi standard utilizzavamo esercizi di tipo ludico capaci di

risvegliare nei pazienti un pò di spirito competitivo da tempo anch'esso assopito. Proprio sulla base di questa constatazione e in considerazione degli scarsi livelli di attenzione dei pazienti con MH, è la fantasia del fisioterapista ad essere stimolata alla creazione di esercizi sempre nuovi al fine di raggiungere lo scopo desiderato unendo però il dilettevole all'utile.

E' del tutto evidente che questo tipo di terapia di gruppo (non più di 5 persone) richiede a monte assistenza e informazione sia da parte del genetista che dello psicologo, esperti nella malattia, che devono essere in contatto sia con i pazienti che con le famiglie. La compresenza di pazienti con sintomi a volte anche assai diversi

ed a diversi livelli di gravità rende infatti necessario far capire che ogni caso clinico è diverso dagli altri, pur nell'ambito della stessa patologia e che gravi sintomi notati in altri pazienti non rappresentano un ineluttabile progressione della malattia comune a tutti, ma semplicemente l'espressione del percorso individuale di ogni malato.

Da queste premesse e considerazioni, confermate peraltro sia dall'analisi dei test effettuati, che dalle straordinarie risposte ai questionari di valutazione sull'esperienza di Trasacco da parte dei pazienti e dei loro familiari, possiamo concludere che la riabilitazione nella MH è certo in grado di produrre effetti positivi sia sui malati che sull'ambiente che li circonda.

Sinteticamente possiamo indicare i seguenti principi:

- 1) preparazione del paziente e delle famiglie all'esperienza di riabilitazione;
  - 2) analisi multidisciplinare del paziente e programma collegiale che costituisce l'ossatura di un iter riabilitativo variabile (neuromotorio, respiratorio, cognitivo, logopedico);
  - 3) affidamento del paziente ad uno staff di fisioterapisti uno dei quali è il referente con funzioni di tutor;
  - 4) facilitazione e stimolazione dei rapporti interpersonali
- Quindi, questi principi, che in un futuro più o meno prossimo con l'evoluzione della farmacologia e delle conoscenze di genetica umana potranno essere modificati, rappresentano per noi, attualmente, la base dell'approccio riabilitativo.

## Un'amica in Associazione ci aiuterà nelle pratiche burocratiche

Salve a tutti, sono Barbara Foianesi e sono un nuovo membro dell'Associazione, collaboro come Assistente Sociale.

Ho 34 anni, lavoro all'INAIL e da qualche mese ho deciso insieme agli amici del direttivo dell'Associazione, di collaborare con voi e per voi. Sono Assistente Sociale da circa dieci anni e ho sempre svolto la mia professione in associazioni private, prima alla Caritas nell'ambito dei senza dimora e poi in diverse realtà, quali le cooperative per assistenza domiciliare, ed ora dopo un periodo di inattività sono qui a collaborare con questa nuova famiglia. Per il momento mi sono affiancata alla sig.ra Lucia, che molti di voi conosceranno, perché la sua grande esperienza con i malati di Corea mi consente di comprendere in modo pieno e completo quali sono le enormi difficoltà che ogni giorno si incontrano per sopravvivere. Il nostro obiettivo, per il momento, è quello di conoscere le famiglie dell'associazione e cercare per quanto ci è possibile di fare da tramite tra voi e la burocrazia italiana, che tutti sappiamo quanto sia complicata. **Sono presente nella sede di Roma il sabato mattina dalle 10.00 alle 14.00, ma per ogni urgenza sono reperibile ai numeri 06/54872530 dalle 08.00 alle 16.00 e al numero 3392213708 in qualsiasi momento.**

# La solidarietà è parte della mia vita

di Wanda Danzi Bellocchio – Responsabile Ufficio Stampa AICH Roma

Entrando nel sito ufficiale di Damiano Tommasi, [www.damianotommasi.it](http://www.damianotommasi.it), la prima cosa che salta all'occhio è una sua dichiarazione: *"Disturbando Martin Luther King mi sento di dire che anche io ho un sogno... Vedere due squadre, insieme al centro del campo, vincitori e vinti ugualmente sereni, salutare il pubblico al triplice fischio come si usa in un qualsiasi teatro alla fine dello spettacolo; sentire un allenatore arrabbiarsi col suo attaccante cascatore; vedere uno stadio disertato dalle forze dell'ordine perché non servono. anch'io ho un sogno"*.

Lo incontriamo in un momento di pausa dell'allenamento con i suoi compagni di squadra a Trigoria e lui, come al solito, non si fa aspettare molto. La sua disponibilità è totale con Aurelio Cordi, il responsabile del nostro sito, gli spieghiamo della malattia di Huntington dandogli del materiale informativo che lui sfoglia con molto interesse. E' un ragazzo semplice Damiano nonostante la sua popolarità come giocatore della Roma e giocatore della Nazionale. Tutto ciò, però, non gli ha fatto perdere di vista i valori della vita e la necessità di stare vicino a chi soffre ed è più sfortunato. Tommasi ha deciso di sfruttare questo momento della sua vita così particolare per contribuire a sensibilizzare i giovani e tutti coloro che lo seguono con attenzione ed affetto. Mi è capitato spesso di seguire Damiano Tommasi in conferenze stampa su iniziative umanitarie ed ho potuto constatare come i giovani siano attenti a ciò che lui espone.

**Tutti conoscono il Damiano Tommasi giocatore ed il Damiano Tommasi uomo. Un Tommasi spinto dallo stesso impegno e dedizione accomunando il suo ruolo di centrocampista infaticabile al suo impegno concreto in molte iniziative umanitarie. Cosa ti ha spinto ad essere così presente nella vita sociale?**

Non c'è un motivo particolare per cui sono presente nella vita sociale. Forse per il lavoro che faccio ma certamente perché faccio parte di questa società e penso che sia doveroso da parte di tutti fare la propria parte.

**Che significato ha per te giocare una partita che ha come scopo primario reperire fondi per sostenere un progetto umanitario?**

Innanzitutto mi auguro sempre che possa realmente dare un contributo effettivo all'iniziativa in questione e non che si perda nei meandri della burocrazia pubblicitaria o nei secondi fini che in questo caso rischiano di inquinare il tutto. Per il resto, il calcio è oltre al mio lavoro una mia passione per cui ogni occasione è buona per scendere in campo volentieri.

**Hai visitato il nostro sito e conosciuto alcune delle persone che prestano la loro opera per far conoscere la malattia di Huntington, vuoi fare una riflessione su ciò**



Damiano Tommasi

**che hai letto nel sito?**

Purtroppo sono realtà alle quali ci si avvicina per esperienze personali e questo bisogno di condividere le difficoltà e la convivenza che si hanno con la malattia balzano agli occhi del 'navigante'. Il sentirsi capiti e sapere di non essere soli è certamente una grande iniezione di fiducia e di energia che da un mio sguardo sul sito ho potuto constatare.

**Parlando con te di malattie rare e genetiche ci ritorna in mente il ricordo dell'ex giocatore del Genoa Gianluca Signorini. La sua storia è rimbalzata drammaticamente alla ribalta il 6 novembre scorso quando, è stato stroncato da una malattia terribile la Sclerosi Laterale Amiotrofica, come hai vissuto questa storia così dolorosa?**

Purtroppo Gianluca Signorini non è l'unico ex-giocatore che ha contratto questa malattia. Attualmente c'è un allenatore, Lombardi, al quale è stato diagnosticato il morbo di Gherig. Non mi impressiona il fatto che queste persone provengano dal mio stesso sport, mi turba la loro età.

**Approfittiamo della tua posizione di giocatore della Roma, della Nazionale italiana e del tuo impegno nella vita sociale e civile del Paese, chiedendoti di lanciare un appello per sensibilizzare i nostri sostenitori spiegando loro la necessità di reperire fondi per la ricerca.**

Non amo fare appelli, il mio modo di 'espormi', se così si può dire, è esprimere il mio pensiero, ritengo che ognuno sa quando e dove farsi presente. Questo tipo di malattie, come dicevo prima, si conosce solo per esperienza personale e per questo ci si accorge talvolta tardi di un mondo che cammina, spera e crede nella ricerca. Ricerca che ahimè non è mai supportata abbastanza. Confido nelle nuove scoperte, a partire dal genoma che, anche se non sono un esperto, mi sembra di aver capito che potrà contribuire in maniera decisiva alla risoluzione di parecchi problemi genetici. Ecco, far conoscere il più possibile che la via d'uscita definitiva da queste malattie è investire nella ricerca e quello che di concreto si può fare, anche se il sostegno alle famiglie colpite non deve mai mancare.

Salutiamo Damiano Tommasi che ritorna dai suoi compagni di squadra. Andiamo via più ricchi portandoci dentro le sue parole, i suoi pensieri (come li chiama lui) e siamo ancora di più consapevoli che, oltre la sua bellissima famiglia, è la solidarietà parte integrante della sua vita.

"NOVA SALUS"