



## **Valutazione aggiornamenti database cartelle cliniche Brescia (periodo luglio 2014 - agosto 2014)**

La presente valutazione redatta nel mese di ottobre 2014 riguarda l'aggiornamento pervenuto presso questa Agenzia del database degli Spedali civili di Brescia per quanto attiene alla somministrazione nello stesso ospedale di cellule prodotte con il cosiddetto "metodo stamina".

In particolare si tratta dell'aggiornamento corrisponde ai mesi di luglio e agosto del 2014.

In sintesi:

- ✚ Solo tre pazienti hanno ricevuto nuove infusioni (CM2; MF19; SM37; per un totale di 4 infusioni).
- ✚ Questi pazienti, tutti pediatrici, hanno avuto accesso alle cellule "manipolate con il metodo stamina" dietro ordinanza di diversi giudici, che hanno nominato dei loro commissari *ad acta*.
- ✚ La gran parte dei pazienti pur se contattati dagli Spedali di Brescia non si sono presentati alle visite di controllo.
- ✚ Non vengono riportati dati soggettivi/obiettivi di miglioramento dei pazienti, ad esclusione di un riferito miglioramento da parte dei genitori di un/a paziente (CM2). Tale miglioramento però, come riportato dal dottor Andolina uno dei commissari *ad acta*, sembrerebbe durare solo circa 6 mesi e poi scomparire, fenomeno particolare da un punto di vista medico/biologico, per una terapia che ha la presunzione della messa in coltura, inoculo ed



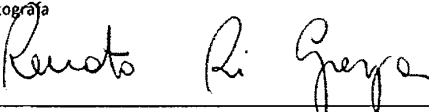
attecchimento di cellule mesenchimali che dovrebbero successivamente trasformarsi in cellule nervose perenni.

- ✚ Ad un paziente affetto da Distrofia Muscolare di Duchenne (SM37) il padre, medico ortopedico, ha iniettato le cellule in alcuni gruppi muscolari degli arti inferiori. La “metodica stamina” pur rimanendo un metodo ed una terapia sostanzialmente segreti, ha sempre previsto, nella pratica, la via di somministrazione endovenosa ed endorachidea. Nel caso di questo piccolo paziente vediamo l'utilizzo per la prima volta di una nuova via di somministrazione, quella intramuscolare.

Non è dato sapere il razionale di tale scelta se non probabilmente il tentativo di “riprodurre” trattamenti innovativi riportati in letteratura per la malattia di Duchenne ma utilizzando, tra le altre cose, altri tipi cellulari. Da ultimo non è neanche dato sapere chi abbia autorizzato questa nuova via di somministrazione.

- ✚ Dalla stampa si è appreso di un nuovo decesso riguardante una minore.
- ✚ La gran parte dei pazienti non riceve infusioni ormai da circa 1 anno.

Roma 15 ottobre 2014

Firma Autografa 
<b>Dott. Renato Di Grezia</b> Dirigente Medico Ufficio Attività Ispettive GCP e di Farmacovigilanza AIFA



## Introduzione

Il presente documento rappresenta la valutazione del contenuto delle fotocopie di circa 140 cartelle cliniche ricevute dagli Spedali Civili di Brescia e degli aggiornamenti di un database gestito dagli stessi ospedali, atto a monitorare le infusioni nell'uomo di presunte cellule staminali mesenchimali, secondo il presunto "metodo stamina".

Le fotocopie delle cartelle cliniche riguardano 36 pazienti, di cui due deceduti. Si tratta di un campione di pazienti molto disomogeneo tra loro; ci sono pazienti adulti e pazienti pediatriche, pazienti di sesso maschile e di sesso femminile; inoltre in un gruppo così ristretto sono presenti 12 patologie diverse tra loro per quanto attiene l'eziologia, la patogenesi, la prognosi e la terapia farmacologica (se esiste) e di sostegno. Si tratta in genere di malattie rare per le quali i dati scientifici in letteratura non sono così robusti (alcune volte esiste discordanza) come i dati riguardanti altre patologie con maggiore incidenza.

Inoltre non ci troviamo nell'ambito di uno studio clinico e pertanto è assente tutta la parte metodologica atta a raccogliere i dati di sicurezza ed efficacia. A tal fine si ricorda che non essendo definiti gli *endpoint* (ovvero le ipotesi sui risultati attesi) primari e secondari della presunta terapia, è pressoché impossibile misurare gli effetti attesi in quanto sconosciuti.

A rendere il campione ancora più esiguo si ricorda che di 1 paziente dei 34 pazienti attualmente seguiti presso il nosocomio bresciano, non si hanno notizie da circa 2 anni, di un altro da circa 1 anno e di un terzo da circa 7 mesi (le considerazioni da fare in mancanza di dati certi possono essere le più disparate: sono guariti? Sono deceduti? Hanno rinunciato al proseguimento del trattamento per mancanza di efficacia? Altro?). Di altri tre pazienti esistono esclusivamente dati clinici registrati appena prima dell'inizio delle infusioni a Brescia e quindi metodologicamente al momento non valutabili.



Inoltre si sottolinea che alcuni pazienti sono stati sottoposti ad un numero di infusioni superiore alle 5 inizialmente previste nel consenso informato e che al momento non risulta prevedibile ancora a quante infusioni dovranno essere sottoposti. A complicare quanto sopra si ricorda che alcuni di questi pazienti, come estrapolato dai mezzi di informazione, avevano precedentemente già ricevuto, presso altre strutture sanitarie, infusioni di cellule staminali manipolate secondo il metodo stamina.

*Ciò premesso si conferma che dalla valutazione della documentazione pervenuta non è possibile evincere nessun miglioramento oggettivamente imputabile alle infusioni di cellule preparate con il metodo stamina in nessun caso. Più in particolare, si rileva una serie di elementi confondenti (terapie concomitanti, uso di antidolorifici, presidi di supporto e anche la progressione naturale della patologia) per cui è difficile imputare qualsiasi cambiamento del quadro clinico all'uno o all'altro fattore. In generale, per i casi per i quali è stata presentata una documentazione più completa si assiste ad un quadro di sostanziale stazionarietà o in alcuni casi di peggioramento, quanto meno legato al progredire della patologia.*

Va comunque segnalato che per quanto riguarda i pazienti pediatrici nelle cartelle cliniche viene più volte riportato che i genitori di alcuni di essi riferiscono ai sanitari del nosocomio bresciano miglioramenti del quadro neurologico (es.: contrazioni parziali di arto, miglioramento della funzione respiratoria, aumento delle ore di sonno ecc.). Tali notizie cliniche così riferite sono impossibili da analizzare in questa sede per diversi motivi di ordine metodologico (coinvolgimento emotivo dei genitori, mancanza di specifiche capacità di analisi degli stessi, mancanza di un "prima" e "dopo" codificati). Gli stessi genitori riferiscono di essere in possesso di filmati che ovviamente, al di là del valore oggettivo, non sono stati visionati dai clinici bresciani e tanto meno da AIFA. Risulta inoltre da informazioni acquisite tramite i mezzi di informazione che valutazioni di efficacia clinica del metodo sono state effettuate da sanitari di altre strutture presenti nelle regioni di provenienza dei pazienti e comunque anch'esse non sono in nostro possesso.

L'analisi globale delle cartelle non solo non evidenzia dei miglioramenti di alcun genere (se non quelli soggettivamente riferiti da alcuni rari genitori e mai confermati dai clinici con misure e test



obiettivabili), ma pone una serie di preoccupazioni in ordine al profilo di sicurezza di queste infusioni, preparate (si ricorda) mediante un presunto metodo che è stato volontariamente tenuto segreto e applicato alla produzione di cellule in condizioni non rispondenti a GMP.

**L'Agenzia Regolatoria Italiana esprime grande preoccupazione per il prosieguo di queste infusioni e segnala a codesta A.G. che non possono essere esclusi in un immediato futuro, considerato la quantità di pazienti che avrebbero fatto richiesta e la gravità delle patologie rappresentate, degli eventi esiziali o altamente lesivi della incolumità dei pazienti (alcuni minorenni o ancora bambini piccolissimi).**

Non essendo ancora definitivamente bloccate le somministrazioni presso l'A.O. Spedali Civili di Brescia a causa delle ordinanze dei giudici, tale documento sarà ulteriormente aggiornato; si provvederà tra l'altro ad ulteriori analisi per quanto riguarda l'acquisizione delle diagnosi dei diversi pazienti o a quanto richiesto dalla Magistratura Inquirente.



**Valutazione aggiornamenti database cartelle cliniche Brescia  
(periodo febbraio 2014 - marzo 2014)**

Non ci sono variazioni di rilievo da segnalare.

In questo bimestre sono state effettuate 12 nuove infusioni e non vengono segnalati miglioramenti.

E' stato preso in carico presso l'ospedale di Brescia un nuovo paziente pediatrico affetto da malattia di Duchenne, che al momento ha ricevuto una sola infusione.

Oltre a due pazienti deceduti ed a un paziente pediatrico che ha sospeso la terapia vale la pena segnalare il caso di un paziente (SS27) che ha ricevuto l'ultima infusione nell'aprile del 2012 e di cui non si hanno notizie cliniche (visite mediche presso il nosocomio bresciano) dal 19 giugno 2012. Per altri 5 pazienti non si hanno notizie cliniche da circa 1 anno.

In totale ad oggi risulterebbero effettuate 157 infusioni.

Le infusioni per individuo vanno da un massimo di 7 (3 pazienti) ad un minimo di 1 infusione (1 paziente).

Di 35 pazienti, 10 hanno ricevuto 5 infusioni raggiungendo il numero inizialmente prefissato che era appunto di 5 infusioni.

Dei restanti 25 pazienti, 15 hanno ricevuto 4 infusioni e quindi con la prossime infusioni anche loro dovrebbero concludere il ciclo previsto.

La tabelle riportate nelle pagine successive sono state aggiornate alla luce dei dati in oggetto illustrati in questa pagina.



## **Valutazione della documentazione ricevuta (periodo settembre 2013 - gennaio 2014)**

Ci si riferisce dunque al materiale cartaceo ricevuto dagli Spedali Civili di Brescia nel periodo compreso tra settembre 2013 e gennaio 2014. La documentazione analizzata è costituita dai resoconti del database, istituito presso l'ospedale per monitorare l'andamento dei ricoveri dei 36 pazienti in trattamento con cellule staminali manipolate secondo il metodo stamina, e dalle fotocopie delle cartelle cliniche ricevute a fine dicembre 2013.

Si tratta sostanzialmente di esprimere un parere circa l'efficacia e la sicurezza di tale trattamento.

### **In sommario:**

Si tratta di 36 pazienti iniziali.

2 pazienti adulti sono deceduti (1 affetto da Atrofia multisistemica e 1 affetto da SLA).

Dei 34 pazienti attualmente in carico al Civile di Brescia 15 sono adulti (2 di questi erano pazienti pediatrici al momento della prima infusione) e 19 pediatrici.

Di 3 pazienti non si hanno notizie: uno da quasi 2 anni (SS27), uno da 11 mesi (TD7) e di un altro da circa 7 mesi (CS6).

Su un totale di 36 pazienti 5 (il 13,88%) sono perduti al *follow-up*: 2 per decessi di cui non si hanno notizie in relazione diretta o meno con le infusioni e 3 per motivi sconosciuti; questo semplice dato, se considerato insieme con la disomogeneità diagnostica e con i criteri di inclusione dei singoli pazienti anche su diagnosi simili (vedi oltre), rende non solo assolutamente insignificante il disegno sperimentale del presunto trattamento ma evidenzia una mancanza di competenza scientifica, biologica, medica e regolatoria da parte della stamina e anche gravi carenze nell'attività di supervisione e di buona pratica clinica da parte di tutti gli operatori sanitari della A.O. degli Spedali Civili di Brescia a qualsivoglia titolo coinvolti in questa vicenda.



In totale fino ad oggi risulterebbero effettuate 145 infusioni con una media di 4.01 infusioni/paziente.

Le infusioni per individuo vanno da un massimo di 7 (2 pazienti) ad un minimo di 2 infusioni (4 pazienti).

Dei 34 pazienti 11 hanno ricevuto almeno 5 infusioni raggiungendo, ed in alcuni casi superando, il numero inizialmente prefissato che era di 5 infusioni.

15 pazienti hanno ricevuto 4 infusioni e quindi con la prossima infusione dovrebbero concludere il ciclo previsto.

Alcuni pazienti, prima di essere presi in carico dagli Spedali Civili di Brescia, avevano già ricevuto infusioni di cellule staminali (manipolate secondo il metodo stamina o con altri metodi non precisati) anche presso altre strutture sanitarie.

Si precisa che trattasi di diagnosi molto eterogenee per eziologia, meccanismo fisiopatogenetico, manifestazione clinica e caratteristiche della popolazione afflitta.

L'eziologia in alcuni casi è sconosciuta (Morbo di Parkinson, Parkinsonismo atipico, Sclerosi Multipla, Sclerosi Laterale Amiotrofica), in altri casi è riconducibile ad un'alterazione genetica e di conseguenza all'assenza o alla riduzione della funzione di una proteina (Malattia di Krabbe, Malattia di Tay-Sachs, Malattia di Sandhoff, Leucodistrofia Metacromatica, Niemann Pick di tipo C).

I meccanismi fisiopatogenetici responsabili delle diverse patologie e delle loro manifestazioni sintomatologiche sono anch'essi molto eterogenei variando da un meccanismo autoimmune o infiammatorio (Sclerosi Multipla) a meccanismi di degenerazione neuronale sconosciuti (Morbo di Parkinson e SLA) a deficit enzimatici con conseguente e diffusa alterazione della conduzione nervosa (SMA, Malattia di Krabbe, Malattia di Tay-Sachs, Malattia di Sandhoff).

Le popolazioni dei pazienti affette dalle diverse patologie comprendono fasce di età molto diverse. La stessa SMA nelle sue diverse forme può affliggere neonati, bambini e adulti, così come la Leucodistrofia Metacromatica e altre malattie genetiche ereditarie possono esordire nei primi mesi o nei primi anni di vita o nell'età adulta.



Il decorso delle varie patologie è estremamente variabile, da quadri lentamente progressivi (alcuni casi di Parkinson o Sclerosi Multipla) a quadri acuti (SMA 1). Nei casi delle malattie genetiche ad ereditarietà autosomica recessiva il decorso dipende dall'età di insorgenza ed è più rapido nei bambini e più lento negli adulti.

Le manifestazioni cliniche riflettono la localizzazione sia centrale che periferica delle alterazioni patologiche.

Per alcune patologie sarebbe stato consigliabile confermare la diagnosi con dei test genetici e con regolari esami di laboratorio quantitativi e qualitativi che accertassero il livello di attività di proteine (o enzimi) e sarebbe stato necessario ripetere questi stessi esami (almeno i test che si riferivano ai prodotti proteici dei geni affetti), oltre che le valutazioni specifiche di tipo strumentale, in modo periodico dopo il trattamento.

Tali accertamenti diagnostici nel materiale cartaceo inviato dagli Spedali Civili di Brescia risultano per lo più presenti come documentazione acquisita solo all'ingresso (non sempre tale documentazione risulta peraltro completa in considerazione dell'età di alcuni pazienti e della loro lunga storia clinica), trattandosi nella maggior parte di pazienti giunti presso il nosocomio con una diagnosi di certezza già effettuata presso altra sede. Anche l'assetto genico utilizzabile per una possibile stima della prognosi non sempre è presente nel materiale cartaceo inviato, perché probabilmente non fornito ai sanitari del nosocomio o forse perché in quel momento non ritenuto necessario. Eppure in assenza di un qualsiasi rationale evidente (ad es. stesso trattamento per patologie tanto disparate), dell'ignoranza del presunto metodo e trovandosi all'interno di un ospedale pubblico che svolge un servizio per la collettività sarebbe stato più che auspicabile che i sanitari almeno effettuassero degli accurati controlli. Non risulterebbero invece presenti, almeno non sempre, quegli esami ematochimici o strumentali atti a valutare in modo diretto l'evoluzione della malattia rispetto alla sicurezza e all'efficacia del presunto metodo stamina.

Tale situazione può essere imputabile al fatto che, non trattandosi di una sperimentazione clinica, non era stata predisposta una specifica procedura finalizzata a registrare la sicurezza e l'efficacia del trattamento. In tale situazione di indecisione non è sempre possibile concludere che tutta la documentazione inerente la precedente storia clinica dei pazienti sia stata acquisita e confermata.



**I seguenti elementi permettono, inoltre, di affermare che non è stata utilizzata alcuna metodologia standardizzata e che pertanto non si possono estrapolare conclusioni, né ipotesi sull'efficacia e la sicurezza del trattamento:**

**Sono state trattate 12 differenti patologie in 36 pazienti**

**Sono stati coinvolti sia pazienti pediatrici che pazienti adulti**

**Alcuni pazienti all'inizio del trattamento erano in relative buone condizioni di salute, mentre altri presentavano già un quadro clinico neurologico gravemente compromesso**

**Molti pazienti assumono terapie concomitanti per le patologie di cui sono portatori; i trattamenti (farmacologici e/o con dispositivi medici, FKT etc) messi in atto sono diversi a seconda delle patologie e del grado di compromissione clinica dei pazienti**

**Il tempo tra un'infusione e l'altra è molto variabile, in molti casi, sono passati diversi mesi.**

Nelle cartelle cliniche ricevute l'oscuramento dei dati sensibili non permette alcune volte di stabilire se si tratta di un soggetto di sesso femminile o maschile, né di conoscerne l'età.

Tale "trattamento" è "un cieco totale" perché a nessuno, tranne che agli ideatori del presunto metodo, è dato sapere che cosa venga effettivamente somministrato. Alcuni pazienti tra un'infusione e l'altra si sono sottoposti a visite e ricoveri in strutture sanitarie di altre città; i referti prodotti in tali circostanze probabilmente non sempre sono stati presentati ai clinici degli Spedali Civili di Brescia

Si può pertanto concludere, fatto salvo quanto sopra, dall'analisi congiunta del database e delle cartelle cliniche che per tre casi al momento non ci sono elementi sufficienti per poter esprimere alcuna valutazione (infatti per questi pazienti è stata inviata una sola cartella clinica relativa all'inizio del trattamento) mentre **nei restanti casi o non sono stati riscontrati miglioramenti oggettivi o si è verificata una naturale progressione della malattia.**



Per quanto riguarda la sicurezza ad eccezione di un caso di un interessamento polmonare (riportato nelle cartelle cliniche e nel database) le altre segnalazioni riguardano effetti compatibili con possibili alterazioni del sistema immunitario e con l'effettuazione delle rachicentesi.

Alla luce di quanto sopra discusso, l'opportunità di sottoporre altri pazienti o gli stessi pazienti ad altre rachicentesi dovrebbe essere attentamente valutata da un punto di vista etico oltre che scientifico, essendo questa una procedura che comporta il rischio di effetti collaterali (dolore lombare, cefalea, infezioni, sanguinamenti) per i quali, anche se rari, va stabilito un rapporto rischio/beneficio rispetto ad una presunta metodica segreta ed inutile.

Si può anche osservare, a latere, che in molti casi se non tutti, non sembrano ricorrere le circostanze di assoluta gravità ed emergenza, che le caratteristiche cliniche nei pazienti possano giustificare un "uso compassionevole". Inoltre, si deve notare che non solo non esisteva un piano sperimentale come sarebbe stato necessario in una vera sperimentazione clinica, ma neanche un piano di diagnosi, monitoraggio e follow-up dei pazienti, che invece rientra pienamente nelle procedure di natura strettamente assistenziale che ci si attendono da un presidio ospedaliero del livello degli Spedali Civili. In breve, in mancanza di questo piano non si può dire che i pazienti siano stati "curati" o "assistiti" presso gli Spedali Civili o da parte dei suoi medici, bensì che gli Spedali Civili abbiano prestato le proprie strutture e il proprio personale a un piano di intervento medico sul paziente che non si capisce quale sia, da chi sia stato formulato, e da chi sia stato monitorato. I pazienti venivano inviati agli Spedali Civili da un soggetto esterno in base a una "prescrizione medica" esterna, al fine di ottenere una prestazione specifica (infusione endovenosa e intratecale di materiale non definito). Non risulta dai documenti esaminati il necessario livello di controllo sulla prestazione da parte del presidio ospedaliero, né l'espletamento delle necessarie misure di diagnosi e follow-up per i pazienti presi in carico.

A titolo di completezza e per aiutare la S.V. a comprendere l'enorme variabilità diagnostica si riportano di seguito delle brevissime descrizioni dettagliate delle diverse patologie in trattamento con cellule manipolate secondo il presunto "metodo stamina".



### **Atrofia Muscolare Spinale (SMA)**

L'Atrofia Muscolare Spinale (SMA, dall'inglese *Spinal Muscular Atrophy*) è una malattia caratterizzata da una degenerazione di cellule nervose dette motoneuroni che si trovano nelle corna anteriori del midollo spinale. Da questi neuroni partono dei collegamenti nervosi diretti ai muscoli del tronco e degli arti. Come conseguenza della degenerazione dei motoneuroni, i muscoli s'indeboliscono fino a diventare atrofici.

Nella sua forma più prevalente, la SMA è una malattia genetica a trasmissione autosomica recessiva (a parte la Sindrome di Kennedy che è una forma legata al cromosoma X), ovvero si manifesta solo se entrambi i genitori sono portatori del gene responsabile della malattia. Esistono anche alcune forme estremamente rare di SMA che possono manifestarsi come forma mutante o autosomica dominante. I difetti genetici ai quali sono imputabili queste forme sono solo in parte conosciuti.

L'incidenza della malattia è variamente stimata da 1 affetto su 6.000-8.000 nascite, indipendentemente dal tipo. Sulla base della frequenza degli individui affetti, si stima che almeno una persona su 35-50 sia portatore del gene mutato.

Il gene responsabile della SMA è stato chiamato SMN1 che significa gene di sopravvivenza del motoneurone. Tale gene è localizzato sul cromosoma 5 nella regione 5q13 dove esiste inoltre un gene quasi identico a SMN1 che è denominato SMN2.

La SMA è causata da assenza o alterazione del gene SMN1 a causa di delezione (mancanza), conversione di SMN1 in SMN2, o in rari casi (meno del 4%), piccole mutazioni. La delezione del solo gene SMN2 non dà invece luogo a malattia.

La differenza critica tra i due geni SMN è il cambiamento di base C-T in una sequenza esoni splicing enhancer (ESE) che regola l'inclusione dell'esone 7 nei trascritti: la maggior parte dei trascritti di SMN1 contiene infatti i 9 esoni del gene, mentre SMN2 produce per l'80% circa diverse isoforme non funzionali mancanti degli esoni 5 o 7. La delezione in omozigosi del gene SMN2, in presenza di



almeno una copia di SMN1, non determina il fenotipo dell'atrofia muscolare spinale ed è presente infatti in circa il 5-10% della popolazione generale.

E' stato tuttavia dimostrato che i pazienti SMA presentano un numero variabile di copie di geni SMN2 (nella maggioranza dei casi 2-4 copie) e che esiste una correlazione inversa, sebbene non assoluta, tra il numero di copie e la gravità fenotipica.

Il gene SMN1 codifica per la proteina SMN. Anche il gene SMN2 produce proteina SMN. Per questo motivo i pazienti SMA sono in grado di produrre una certa quantità di proteina SMN che però risulta insufficiente perché la maggior parte non è funzionale, in quanto manca del dominio codificato dall'esone 7. Quindi la malattia è causata da una insufficiente disponibilità di proteina SMN normale. Da questa osservazione deriva l'ipotesi, come sopra riportato, in parte verificata, che il livello di proteina SMN dipenda dal numero di copie del gene SMN2 e che un aumento dei geni SMN2 possa correlare con un quadro clinico più lieve della malattia. I bambini con la forma grave della malattia hanno 2 o 3 geni SMN2, quelli con la forma intermedia hanno generalmente 3 copie di SMN2 e quelli con la forma lieve hanno di solito 4 o più geni SMN2. La correlazione però tra il numero di geni SMN2 e la gravità clinica non è assoluta ed è quindi probabile che altri fattori intervengano a modificare l'espressione clinica.

La diagnosi è soprattutto clinica e deve essere confermata dall'indagine genetica.

L'esame elettromiografico, una volta il test di laboratorio più importante, non riveste specificità diagnostica e può essere evitato. La determinazione della velocità di conduzione nervosa è ben tollerata dai bambini anche piccoli; risulta normale nella SMA e alterata in altre malattie neurogene. La biopsia muscolare, una volta il test diagnostico più importante per confermare la diagnosi di SMA, è oggi largamente soppiantata dall'indagine genetica. Nella biopsia della SMA si osserva una caratteristica atrofia detta "a campi" che interessa interi gruppi di fibre muscolari di entrambi i tipi associata a gruppi di fibre ipertrofiche del tipo 1.

I genitori di pazienti SMA sono quasi sempre portatori sani, ed in quanto tali, il loro rischio di avere altri figli affetti è del 25 per cento ad ogni nuova gravidanza. Invece i fratelli di pazienti SMA hanno la probabilità del 50 per cento di essere portatori sani.



Le “nuove” mutazioni del gene SMN1 sono rare (meno del 2 per cento).

L’analisi dei portatori della SMA e’ un test quantitativo che mette in evidenza il numero di geni SMN1. Tale test non evidenzia anomalie nei portatori con più di un gene SMN1 su uno stesso cromosoma e mancanza del gene SMN1 sull’altro. Pertanto l’affidabilità del test non è assoluta ma pari al 95 per cento circa.

E’ possibile dividere la SMA in tre tipi clinici secondo l’età d’insorgenza, il grado di compromissione muscolare e l’età del decesso. Nella realtà clinica molti pazienti presentano una gravità della malattia tale da realizzare piuttosto un continuo tra la forma grave e quella lieve che sembrano sfumare l’una nell’altra. Una certa variabilità clinica può essere presente anche all’interno di una stessa famiglia.

#### **SMA Tipo 1 nota come Malattia di Werdnig-Hoffmann.**

Si manifesta entro i primissimi mesi di vita o, in utero, con una riduzione dei movimenti fetali spontanei. Il neonato si presenta con ipotonia e paralisi dei muscoli prossimali e del tronco. L’aspetto clinico più caratteristico è la presenza di respiro addominale con immobilità della gabbia toracica per paralisi dei muscoli intercostali e innalzamento ed abbassamento dell’addome per l’attività del diaframma cui è completamente affidata l’attività del respiro. Una certa motilità distale agli arti è presente e i muscoli del viso sono risparmiati: l’espressione è vivace e attenta. La malattia può essere manifesta già alla nascita o rendersi evidente, talora in modo acuto, dopo i primi mesi di vita durante i quali né i genitori né il pediatra avevano notato alcunché di anormale.

La malattia ha un decorso rapido a causa della paralisi dei muscoli respiratori per cui la minima infezione bronco-polmonare può risultare fatale.

Fino a una decina di anni fa l’aspettativa di vita era estremamente limitata e raramente i bimbi sopravvivevano a lungo. Oggi è possibile prolungare e soprattutto rendere migliore la vita di questi bambini grazie alle maggiori conoscenze in ambito medico e degli ausili.