



Sono disponibili ad esempio metodiche respiratorie invasive (tracheotomia) e non-invasive (Bi-Pap) che possono estendere in misura significativa l'aspettativa di vita. Il cibo può andare di traverso, nella laringe, così come la saliva. Qualora questa problematica portasse a una perdita di peso o a frequenti polmoniti (*ab ingestis*), si può ricorrere all'alimentazione assistita, tramite sondino naso-gastrico (SNG) o PEG (Gastrostomia Endoscopica Percutanea). Il pulsossimetro permette di misurare la saturazione di ossigeno e di valutare la necessità di un apporto esterno. Per la ventilazione di più lungo periodo di solito si ricorre alla tracheotomia e al ventilatore meccanico (respiratore). Alcuni studi suggeriscono che l'uso sistematico di ventilazione non-invasiva, iniziato precocemente, possa in vari casi differire in maniera significativa la tracheotomia.

### **SMA Tipo 2 (cronico)**

La SMA 2, o forma intermedia della SMA, esordisce dopo i primi sei mesi di vita. In genere la maggior parte dei casi viene diagnosticata tra i 6 e i 18 mesi di età. Anche in questo caso l'esordio può apparire acuto. Il bambino non si regge sui piedi ma può stare seduto in equilibrio una volta messo in quella posizione. L'atrofia e la paralisi muscolare sono particolarmente importanti nei muscoli del bacino e degli arti inferiori, per questo motivo il bambino non riesce a reggersi in piedi e neppure a camminare. I muscoli del tronco e quelli respiratori sono relativamente risparmiati, per cui il bambino può stare seduto e respirare bene. Questi bambini sono intelligenti e spesso precoci nel parlare. A causa della debolezza dei muscoli del tronco la colonna vertebrale tende ad incurvarsi prima in cifosi e poi in cifo-scoliosi. La scoliosi nella SMA intermedia ha un esordio spesso precoce (primi anni di vita), si aggrava con l'accrescimento puberale e anche successivamente. Nella seconda infanzia o nell'età adulta può manifestarsi in alcuni un'insufficienza respiratoria tale da richiedere il trattamento con ventilazione meccanica.

Il decorso della malattia è di solito cronico, con un'aspettativa di vita fino ed oltre l'età adulta.

### **SMA Tipo 3 (o Malattia di Kugelberg-Welander)**



La diagnosi del tipo 3 della malattia, anche nota come malattia di Kugelberg-Welander o Atrofia muscolare spinale giovanile, viene effettuata ad un'età variabile che va da poco dopo i diciotto mesi di età alla prima adolescenza. Tutti i pazienti sono in grado di deambulare autonomamente e nella maggior parte dei casi non perdono tale abilità nell'età giovane/adulta. E' tuttavia possibile che più avanti negli anni abbiano difficoltà ad alzarsi da una posizione seduta o piegata e che non siano in grado di correre. È possibile riscontrare tremore nelle dita in estensione. Le difficoltà nella masticazione sono molto rare. I pazienti possono sviluppare scoliosi e in alcuni casi disturbi della deglutizione e raramente ipoventilazione notturna.

#### **SMA adulta legata al cromosoma X, o Sindrome di Kennedy.**

Questa forma, anche nota come atrofia muscolare bulbo-spinale, si manifesta solo nei maschi, perché legata al cromosoma X, mentre le femmine possono essere portatrici sane. Questa forma di SMA è associata a una mutazione nel gene che codifica una parte del recettore androgeno; dunque questi pazienti maschi spesso sono soggetti a un ingrossamento delle mammelle, detta ginecomastia. Anche i muscoli facciali e la lingua sono colpiti in maniera evidente. Come tutte le forme di SMA il decorso della malattia è variabile; in generale, comunque, essa tende a non progredire o a farlo lentamente.

Normalmente nella forma che colpisce gli adulti, i sintomi iniziano a manifestarsi dopo i trentacinque anni.

#### **Morbo di Parkinson**

Il Morbo di Parkinson (PD, dall'inglese Parkinson's Disease) e' una malattia neurodegenerativa le cui cause sono attualmente sconosciute, che ha un'incidenza che varia tra 4.5 a 16 nuovi casi su 100.000 persone/anno a seconda degli studi epidemiologici. Circa l'1% della popolazione di età superiore a 60 anni è affetta da PD.

La manifestazione clinica del PD è caratterizzata dalla triade sintomatologica tremore-rigidità muscolare-bradicinesia (rallentamento motorio).



Le alterazioni neuropatologiche del PD riguardano, in modo caratteristico, la massiccia perdita, fino all'80%, dei neuroni pigmentati che si trovano nella cosiddetta "sostanza nera" (*substantia nigra pars compacta*) dello Striato, uno dei nuclei della base cerebrale. Questi neuroni producono un neurotrasmettitore che si chiama dopamina, responsabile della comunicazione tra questi neuroni con altre zone cerebrali che controllano i movimenti fini e di coordinazione. Come conseguenza della degenerazione neuronale e della mancanza di dopamina, si sviluppano i disturbi del movimento distintivi del PD. Oltre alla perdita di neuroni dopaminergici dello striato, nel PD si può riscontrare anche la presenza di corpi di Lewy, inclusioni eosinofile intracellulari che sopraggiungono anche in altre patologie come il Morbo di Alzheimer e altre demenze o come segni di invecchiamento cerebrale.

La diagnosi di PD è clinica e richiede la presenza di bradicinesia e almeno uno dei seguenti sintomi: tremore a riposo, rigidità muscolare e alterazione dei riflessi posturali. Altri sintomi includono: depressione, disturbi del sonno, scialorrea (aumento della salivazione), costipazione, bocca secca, disturbi sessuali, ipotensione ortostatica ecc. La Risonanza SPECT con studio dello striato non è diagnostica, ma di ausilio nel caso di diagnosi dubbie (DAT Scan).

Il PD ha un decorso lentamente progressivo. Una grave disabilità viene raggiunta in genere dopo 5 anni nel 25% dei pazienti, dopo 10 anni nel 65% e dopo 15 anni nell'80% dei pazienti.

Il trattamento più efficace è sintomatico e consiste nella somministrazione di L-DOPA, il precursore della dopamina, che ne ristabilisce i livelli e le funzioni. In alternativa, farmaci che aumentano la trasmissione dopaminergica possono essere somministrati (IMAO, dopamino-agonisti). La farmacoterapia, tuttavia, non è in grado di bloccare o rallentare la degenerazione neuronale responsabile della malattia. La *Deep Brain Stimulation* (stimolazione profonda cerebrale), e' un trattamento fisico riservato a pazienti gravi e selezionati che non rispondono alla farmacoterapia.

### **Parkinsonismo atipico**

Il parkinsonismo è una condizione neurologica nella quale si possono riscontrare alcune manifestazioni sintomatologiche del Morbo di Parkinson, senza tuttavia poter soddisfare tutti i criteri per la diagnosi. Si tratta di rare patologie neurodegenerative sporadiche, caratterizzate



sempre dall'associazione di segni parkinsoniani con altri segni neurologici e si distinguono dai parkinsonismi secondari che invece si possono ricondurre a cause note ad esempio di tipo iatrogeno (da farmaci), vascolare (in presenza di progressi fenomeni vascolari cerebrali), infettivo, metabolico o tossico, ecc.

I parkinsonismi atipici si caratterizzano per un'evoluzione clinica più rapida rispetto alla più comune MP, e di conseguenza hanno una prognosi funzionale più invalidante. Le tre forme principali di p. a. sono rappresentate dall'atrofia multisistemica (MSA, Multiple System Atrophy), dalla paralisi sopranucleare progressiva (PSP, Progressive Supranuclear Palsy) e dalla degenerazione corticobasale (CBD, CorticoBasal Degeneration), la cui fenomenologia clinica spesso si sovrappone alla PSP.

Dal momento che non vi sono marcatori biologici per una diagnosi certa di parkinsonismo atipico, questa si pone principalmente sulla presenza e sulla progressione dei segni clinici e la conferma diagnostica si ha solo all'esame neuropatologico. Diversi studi hanno evidenziato un numero elevato di falsi positivi e di falsi negativi nella diagnosi di questi quadri neurologici, soprattutto durante le fasi iniziali di malattia.

### **Sclerosi Multipla (SM)**

La Sclerosi Multipla (SM) è un disturbo neurologico relativamente comune, ne soffre circa un milione di individui in tutto il mondo. La SM è una condizione infiammatoria che danneggia la mielina (la guaina che avvolge i nervi permettendo una corretta conduzione dello stimolo) del Sistema Nervoso Centrale. La SM può esordire a ogni età della vita, ma è diagnosticata per lo più tra i 20 e i 40 anni e nelle donne, che risultano colpite in numero doppio rispetto agli uomini. Per frequenza, nel giovane adulto è la seconda malattia neurologica e la prima di tipo infiammatorio cronico.



L'eziologia e' sconosciuta, ma si ritiene che si tratti di una combinazione tra predisposizione genetica e un meccanismo autoimmune forse innescato da un'infezione.

L'85% dei pazienti ha una forma *relapsing remitting* (RR) caratterizzata da episodi acuti improvvisi ai quali segue un periodo di relativa stabilità clinica prima di una successiva ricaduta (*relapse*). Il 50% dei pazienti sviluppa un progressivo deterioramento delle funzioni neurologiche pur in assenza di circoscritti episodi di ricadute, queste forme si definiscono progressive secondarie (SPMS); il 15% dei pazienti manifesta un deterioramento delle funzioni neurologiche dall'esordio, sono queste le forme primarie progressive (PPMS); alcuni pazienti, infine, possono presentare ricadute nel contesto di una forma progressiva (*progressive relapsing MS*).

Il meccanismo fisiopatogenetico della sclerosi multipla è costituito da un processo infiammatorio acuto focale a carico della sostanza bianca cerebrale al quale segue una gliosi (reazione di riparazione), una successiva demielinizzazione (perdita della mielina) fino alla perdita assonale e neuronale. Questi segni fisiopatologici corrispondono alle cosiddette placche di demielinizzazione visibili alla Risonanza Magnetica (RMN) e ogni ricaduta (*relapse*) rappresenta un nuovo episodio infiammatorio acuto.

Per arrivare alla diagnosi di sclerosi multipla per il momento non è disponibile un singolo test. La diagnosi viene formulata dal medico sulla base di tre elementi: i sintomi riferiti dal paziente, l'esame neurologico e le analisi strumentali (risonanza magnetica - potenziali evocati) e biologiche (sangue e liquido cerebrospinale).

Esistono numerose possibilità terapeutiche nel trattamento della sclerosi multipla tra cui i cortisonici (sintomatici) e altri agenti immunomodulatori (interferone) oltre che anticorpi monoclonali di recente sviluppo.

#### **Sclerosi Laterale Amiotrofica (SLA)**



La SLA è una malattia rara progressiva e fatale che si caratterizza per la degenerazione e progressiva perdita del motoneurone superiore (via cortico-spinale) e inferiore del Sistema Nervoso Centrale. L'incidenza della SLA varia da 0.3 a 2.5 per 100.000 persone/anno.

La manifestazione clinica tipica è rappresentata da un deficit piramidale agli arti, atrofia muscolare specie alle mani e fascicolazioni e segni di compromissione dei nervi cranici bulbari. In seguito i pazienti presentano una progressiva denervazione e atrofia dei muscoli scheletrici e nella maggior parte dei casi la morte sopravviene per paralisi dei muscoli respiratori.

L'eziologia della malattia è ancora sconosciuta, si ritiene che si possa attribuire a una combinazione di cause genetiche (con il contributo di vari geni) e meccanismi molecolari responsabili del danno neuronale.

La SLA sporadica rappresenta la maggioranza dei casi, mentre solo una piccola percentuale di casi è familiare, ovvero rispetta un'ereditarietà mendeliana classica. L'età di esordio della malattia è tra i 58 e i 63 anni per la SLA sporadica e tra i 47 e i 52 per la variante familiare. Se la presentazione clinica avviene prima dei 25 anni di età si definisce SLA giovanile. La sopravvivenza media è di circa 2-3 anni, anche se il 20% dei pazienti sopravvive anche 5 anni.

Il trattamento della SLA consiste prevalentemente in misure palliative di supporto.

### **Malattia di Krabbe**

La malattia di Krabbe e' anche detta leucodistrofia a cellule globoidi.

Si tratta di una malattia genetica ad ereditarietà autosomica recessiva, la cui incidenza è di circa uno su 150.000 nati.

Il meccanismo fisiopatogenetico secondario al difetto genetico consiste in un deficit di galattosilceramidasi (o galattocerebrosidasi), enzima lisosomiale che interviene nel catabolismo di



un costituente lipidico principale della mielina, la guaina che avvolge i nervi e garantisce una corretta conduzione dello stimolo diretto al muscolo. La carenza di questo enzima provoca una demielinizzazione diffusa e conseguente alterazione della conduzione nervosa, in tutto il Sistema Nervoso Centrale e Periferico. È stato identificato il gene della galattosilceramidasi, che mappa sul cromosoma 14q31.

Nella maggior parte dei casi si sviluppa durante il primo anno di vita e progredisce rapidamente, ma è possibile che si sviluppi più tardivamente, nell'infanzia, durante l'adolescenza o nella vita adulta, con un'evoluzione di durata variabile. La forma infantile "classica" rappresenta l'85-90% dei casi.

La sintomatologia iniziale è caratterizzata da ipertonìa (aumento del tono muscolare) e iperestesia (aumento della sensibilità con fenomeni anche dolorosi) diffuse, e sintomi di neuropatia periferica. Inoltre, sono comuni le crisi ipertoniche con opistotono (iperestensione della testa, collo e tronco fino ad assumere una posizione a ponte); possono anche manifestarsi crisi convulsive. Ad uno stadio più avanzato della malattia, compaiono cecità e sordità (per alterata consunzione dei nervi ottici e acustici), alle quali fa seguito uno stato vegetativo.

Nelle forme a esordio tardivo, i primi sintomi consistono spesso in disturbi motori (paraparesi spastica o atassia), emiplegia, deterioramento visivo, con o senza neuropatia periferica. La regressione mentale è variabile (generalmente assente nelle forme dell'adulto).

La diagnosi della malattia si basa sul dosaggio dell'attività enzimatica (attività della galattoceramidasi).

### **Malattia di Tay-Sachs**

La gangliosidosi GM2, variante B o malattia di Tay-Sachs, è una malattia genetica con trasmissione autosomica recessiva (entrambi i genitori devono essere portatori), caratterizzata dall'accumulo di



gangliosidi G2 da deficit dell'enzima esoaminossidasi A. Il gene-malattia (HEXA) codifica per la subunità alfa dell'esoaminossidasi A ed è localizzato sul cromosoma 15q23. La sua prevalenza è 1/320.000 nati vivi. Si distinguono tre forme, in base all'età d'esordio.

La **forma infantile (tipo 1)** compare tra i 3 e i 6 mesi di vita. L'attività enzimatica dell'esoaminossidasi A è estremamente ridotta o totalmente assente nei leucociti e nelle colture di fibroblasti ottenuti da biopsia cutanea. Il sintomo più precoce è rappresentato dagli scatti improvvisi continui, in risposta al rumore. Il ritardo psicomotorio si manifesta dopo gli 8 mesi, in associazione con ipotonia (riduzione del tono muscolare), amaurosi (grave deficit visivo) e megalencefalia (aumento della circonferenza cranica). A livello della macula può osservarsi una macchia rosso-ciliegia, ma si tratta di un segno aspecifico. La debolezza muscolare è progressiva fino alla paralisi. La malattia progredisce fino allo stato di decerebrazione ed è letale durante l'infanzia.

Nella **forma giovanile (tipo 2)**, l'esordio avviene tra i 2 e i 6 anni di vita. La riduzione dell'attività dell'esoaminossidasi A è meno marcata, rispetto alla forma infantile. La sintomatologia esordisce con atassia (perdita della coordinazione nei movimenti), disturbi del comportamento e perdita progressiva delle capacità cognitive, fino alla decerebrazione e alla morte attorno ai 15 anni.

La **forma dell'adulto o cronica (tipo 3)** può esordire attorno ai 10 anni di vita ma, spesso, la malattia non viene diagnosticata fino all'età adulta. Si manifesta con due quadri clinici distinti. Il primo è simile alla forma atipica della malattia di Friedreich, con atassia spino-cerebellare, in assenza della sintomatologia cardiaca e scheletrica, compresa la scoliosi e il piede piatto. Il secondo è quello della amiotrofia spinale giovanile, che evoca la sindrome di Kugelberg-Welander (SMA di tipo 3). Possono essere coinvolte o risparmiate le capacità cognitive e il comportamento.

Lo screening degli eterozigoti (portatori) e la diagnosi prenatale sono affidabili e sono raccomandati nelle popolazioni ad alto rischio (persone di discendenza ebrea Ashkenazita). Sono state descritte altre varianti della malattia, in ogni caso, la diagnosi deve evidenziare i livelli di



attività enzimatica delle esoaminoossidasi (o del loro attivatore). Non è disponibile una terapia efficace per la malattia di Tay-Sachs, anche se vengono comunque prescritti farmaci antiepilettici.

### **Malattia di Sandhoff**

La malattia di Sandhoff è una malattia genetica lisosomiale, che appartiene alla famiglia delle gangliosidosi GM2. La malattia si trasmette con modalità autosomica recessiva (entrambi i genitori devono essere portatori). È causata dal deficit di esoaminossidasi tipo A e B, correlata a una anomalia della subunità beta (la malattia di Tay-Sachs è dovuta a un difetto di esoaminossidasi A, secondaria a una anomalia della subunità alfa). Questo deficit enzimatico determina l'accumulo di gangliosidi GM2 nei neuroni e nei tessuti periferici. Il gene responsabile è localizzato sul cromosoma 5 (5q13). La prevalenza in Europa è circa 1/130.000.

Il quadro clinico è identico a quello della malattia di Tay-Sachs con scatti improvvisi, cecità precoce, degenerazione motoria e mentale progressiva, macrocefalia e macchie rosso-ciliegia a livello della macula. I pazienti presentano un viso 'da bambola', epato-splenomegalia e infezioni ricorrenti delle vie respiratorie. I livelli degli oligosaccaridi urinari sono elevati. Lo sviluppo è normale fino ai 3-6 mesi di vita, quando compare la malattia che progredisce rapidamente.

Nei casi a esordio tardivo o nella vita adulta, la malattia si può manifestare con atassia cerebellare o distonia. Il deficit cognitivo è un segno non obbligatorio. Non è disponibile un trattamento specifico e la prognosi è infausta. La morte interviene di solito dopo i 4 anni di vita.

### **Leucodistrofia metacromatica**

La leucodistrofia metacromatica è una malattia neurodegenerativa, caratterizzata dall'accumulo di solfatidi (glicosfingolipidi solfatati, soprattutto, sulfogalattosilceramide o sulfogalattocerebrosidi) nel sistema nervoso e nei reni.

Si distinguono tre forme:



A esordio nella tarda infanzia (la più frequente, 60%): la prima manifestazione clinica avviene quando il bambino inizia a camminare, con ipotonia, difficoltà alla deambulazione, atrofia ottica e regressione motoria che precede il coinvolgimento mentale. Il sistema nervoso periferico è sistematicamente affetto (la velocità di conduzione nervosa è ridotta). Il decorso della malattia è rapidamente progressivo fino allo stadio di decerebrazione, con decesso entro i 5 anni dalla comparsa dei primi sintomi. Dovrebbero essere ricercati in maniera sistematica i segni dell'accumulo di solfatidi, soprattutto nelle urine (solfatiduria).

La forma giovanile (20-30%) esordisce attorno ai 4-5 anni, con un arresto dello sviluppo psichico, seguito da regressione motoria, crisi epilettiche e atassia. La malattia progredisce più lentamente, rispetto alla forma infantile, ma il decorso è sempre fatale. La maggior parte dei pazienti muore prima dei 20 anni.

Nella forma dell'adulto (10-20%), l'esordio può avvenire attorno ai 15 anni, ma spesso la diagnosi non viene posta fino all'età adulta. I segni clinici comprendono sia disturbi motori che psichiatrici, ma la progressione è lenta. La malattia può manifestarsi come epilessia. È presente solfatiduria, meno marcata rispetto a quella presente nelle forme a esordio più precoce.

La leucodistrofia metacromatica è una malattia genetica a trasmissione autosomica recessiva ed è dovuta all'incapacità di metabolizzare i cerebrosidi solfati. Nella maggior parte dei casi, l'enzima deficitario è l'arisulfatasi A, il cui gene è localizzato sul cromosoma 22q. Nella forma della tarda infanzia, l'attività enzimatica dell'arisulfatasi A è molto ridotta o assente. Nella forma giovanile, il deficit enzimatico e la solfatiduria sono presenti, ma sono meno marcati rispetto alla forma giovanile, mentre nella forma dell'adulto è presente un'attività enzimatica residua. È possibile lo screening degli eterozigoti e la diagnosi prenatale.



### **Malattia di Niemann Pick A, B, A/B**

I tipi A e B di NPD (dall'inglese *Niemann Pick Disease*) sono entrambi causati dalla mancanza di una specifica attività dell'enzima acido sfingomielinasi (ASM). Questo enzima lisosomiale è richiesto per metabolizzare un lipide (un tipo di grasso) speciale, denominato sfingomielina. Se l'ASM è assente o non funziona correttamente, questo lipide non può essere metabolizzato correttamente ed è accumulato all'interno della cellula, causando anche la morte delle cellule e la disfunzione dei maggiori sistemi dell'organismo. I tipi "A" e "B" sono entrambi causati dalla stessa mancanza enzimatica e vi è un consenso crescente sul fatto che le due forme rappresentino gli estremi opposti di una scala continua. Persone con il tipo "A" hanno generalmente poca o nessuna produzione dell'ASM (meno dell'1% del normale), mentre quelle con tipo "B" hanno circa il 10% del livello normale dell'ASM.

Il tipo "A" della NPD è una malattia neurologica grave che conduce alla morte fra i 2 e i 4 anni di età. Per contro, i pazienti con il tipo "B" generalmente hanno poco o nessun coinvolgimento neurologico e possono sopravvivere fino alla tarda infanzia o all'età adulta. Gli individui con il tipo "B" hanno solitamente il fegato e la milza ingranditi e sono comuni i problemi respiratori. L'ingrandimento degli organi e i problemi respiratori possono entrambi causare un sovraccarico cardiovascolare e possono condurre ad una malattia del cuore nel seguito della vita.

I pazienti con attività intermedia dell'ASM (A/B) tendono ad avere più problemi neurologici che il tipo "B", ma meno problemi che il tipo "A". Poiché non vi è una correlazione precisa fra attività dell'ASM ed il coinvolgimento neurologico, non è possibile predire esattamente la gravità della malattia esaminando gli enzimi. Vi sono circa 1.200 casi nel mondo, di cui la maggioranza è di tipo "B" o una forma intermedia.



### **Malattia di Niemann Pick di Tipo C**

La malattia di Niemann-Pick tipo C (diversa dai tipi A e B) è una malattia genetica a trasmissione autosomica recessiva che si manifesta come una lipidosi lisosomiale complessa con epato-splenomegalia e disturbi neurologici progressivi. La prevalenza stimata è circa 1/130.000 nati.

La mutazione del gene NPC1 (18q11, 57Kb, 25 esoni) è descritta nel 95% delle famiglie. Il gene NPC2 (cromosoma 14q24.3, 13.5 Kb, 5 esoni) è coinvolto solo in alcune famiglie (ne sono state descritte 22). Qualunque sia il gene mutato, il difetto cellulare responsabile del meccanismo fisiopatogenetico consiste in un'anomalia del trasporto intracellulare del colesterolo esogeno (LDL), con accumulo nei lisosomi di colesterolo non esterificato e ritardo dell'innesco delle reazioni di omeostasi del colesterolo. La diagnosi è molecolare e si stabilisce in seguito alla evidenziazione di queste anomalie nei fibroblasti in coltura (specie attraverso il 'filippine test' citochimico).

Il quadro clinico è estremamente eterogeneo e l'età d'insorgenza può collocarsi tra il periodo perinatale fin oltre i 50 anni. Il periodo neonatale è caratterizzato, nel 40% dei casi, da epato-splenomegalia (aumento di volume della milza e del fegato), con ittero colestatico prolungato che generalmente regredisce spontaneamente, ma che talvolta evolve rapidamente in grave insufficienza epatica, provocando la morte.

L'età di insorgenza di questi sintomi e la loro evoluzione determinano il grado di severità della malattia. Nella forma infantile grave (20% dei casi), entro il secondo anno di vita si manifestano disturbi neurologici, associati a ritardo dello sviluppo motorio e ipotonia, seguita da disturbi piramidali.

Nelle altre forme più frequenti i sintomi neurologici caratteristici sono atassia cerebellare (disturbo della coordinazione motoria) e disartria (difficoltà ad articolare il linguaggio), cataplessia (perdita del tono muscolare), distonia (contrazione muscolare acuta involontaria), oftalmoplegia verticale sopranucleare (paralisi dello sguardo), patologia convulsiva e, spesso, demenza progressiva che si manifesta tra i 3 e i 15 anni (forme infantili tardive e giovanili, 60-70% dei casi) o successivamente (forma adulta, 10% dei casi, con disturbi psichiatrici più gravi). L'evoluzione è



caratterizzata da peggioramento dei sintomi neurologici con comparsa di difficoltà alla deglutizione fino alla necessità di nutrizione tramite gastrostomia (PEG).

Attualmente non esiste un trattamento specifico.



**Tablelle riassuntive dei 36 pazienti in carico agli Spedali Civili di Brescia e sottoposti ad infusioni con cellule staminali manipolate secondo il metodo stamina**

<b>LISTA DI TUTTI I PAZIENTI</b>				
Numero progressivo	Iniziali e Numero database	Età (casella colorata = pz pediatrici)	Patologia	Numero infusioni ricevute da ogni singolo paziente al 01-10-2014
1	ML1	47	SMA adulta legata al cromosoma X o Sindrome di Kennedy	4 infusioni
2	CM2		SMA1	8 infusioni
3	CM3	54	SLA	7 infusioni
4	SV4	61	M Parkinson	5 infusioni
5	FA5	47	Parkinsonismo atipico	5 infusioni
6	CS6		Encefalopatia neonatale	5 infusioni
7	TD7		M. Niemann Pick A	5 infusioni
8	DN8		Encefalopatia neonatale	5 infusioni (sospesa terapia)
9	TA9	41	SM	4 infusioni
10	TR10	49	M Parkinson	4 infusioni
11	DS11		Leucodistrofia metacromatica	6 infusioni
12	GG12		SMA1	5 infusioni
13	GS13		SMA1	5 infusioni
14	GM14	65	SLA	4 infusioni deceduto
15	LR15		M Niemann Pick A/B	4 infusioni deceduta
16	MG16		SMA1	3 infusioni



17	OM17		M Niemann Pick C	5 infusioni
18	DM18		SMA1	4 infusioni
19	MF19		M. di Krabbe	9 infusioni
20	VV20	non riferita	M Niemann Pick C	5 infusioni
21	EH21		M Niemann Pick C	4 infusioni
22	ML22	62	M. di Parkinson	4 infusioni
23	MU23	non riferita	Atrofia multistemica	1 infusione deceduto
24	RG23	non riferita	M Niemann Pick C	4 infusioni
25	AE24	39	M. di Parkinson	5 infusioni
26	AG25		M. di Krabbe	4 infusioni
27	LD26		SMA1	4 infusioni
28	PM27		SMA1	4 infusioni
29	SS27	58	M. di Parkinson	2 infusioni
30	CM28	49	SLA	4 infusioni
31	FL29		M. di Tay-Sachs	4 infusioni
32	SM30	44	SLA	4 infusioni
33	GM31	36	Sclerosi laterale primaria	4 infusioni
34	MM33	33	SMA3	3 infusioni
35	DG35		Leucodistrofia metacromatica	3 infusioni
36	FM36		M. di Sandhoff	3 infusioni
37	SM37		M. di Duchenne	1 infusione

**Pazienti Pediatrici**

Numero	Iniziali	Diagnosi	Commento
1	CM	SMA1	
2	CS	Encefalopatia neonatale	
3	TD	Niemann Pick A	
4	DN	Encefalopatia neonatale	Ha sospeso terapia
5	DS	Leucodistrofia metacromatica	
6	GG	SMA1	
7	GS	SMA1	
8	LR	M Niemann Pick A/B	deceduta
9	MG	SMA1	
10	OM	M Niemann Pick C	
11	DM	SMA1	
12	MF	M. di Krabbe	
13	EH	M Niemann Pick C	
14	AG	M. di Krabbe	
15	LD	SMA1	
16	PM	SMA1	
17	FL	M. di Tay-Sachs	
18	DG	Leucodistrofia metacromatica	
19	FM	M. di Sandhoff	
20	SM	M. di Duchenne	