

**5° paziente FA5****Parkinsonismo atipico****Paziente adulto****5 infusioni effettuate**

25 gennaio 2012

29 febbraio 2012

12 aprile 2012

31 maggio 2013

5 settembre 2013

**INFORMAZIONI RIPORTATE NEL DATABASE****Valutazione del 30 settembre 2013**

Dall'inizio del trattamento alla terza infusione viene rilevata STAZIONARIETA'.

La visita effettuata il giorno dell'ultima infusione (31 maggio 2013) segnalava aggravamento delle condizioni cliniche comprese le neurologiche. In tale data il clinico riferiva: "Si esclude che il paziente abbia un morbo di Parkinson".

Non vengono riportati effetti collaterali legati alla procedura.

***Aggiornamento del 29 ottobre 2013***

Effettuata una nuova infusione il 5 settembre 2013.

Nessuna nuova visita riportata.

***Aggiornamento del 25 novembre 2013***

Nessuna variazione del database

***Aggiornamento del 18 dicembre 2013***

Valutazione Cartelle Cliniche dei Pazienti trattati presso l'A.O. Spedali Civili di Brescia con il cosiddetto "metodo Stamina".



Nessuna variazione del database

*Aggiornamento del 14 gennaio 2014*

Nessuna variazione del database

*Aggiornamento del 13 febbraio 2014*

Nessuna variazione del database

*Aggiornamento del 24 marzo 2014*

Nessuna variazione del database.

*Aggiornamento del 1 ottobre 2014*

Nessuna nuova infusione. Viene riportato in data 24 marzo 2014 alla voce DESCRIZIONE VISITA quanto segue: "Convocato per visita di controllo: non presentato".

INFORMAZIONI RIPORTATE NELLE CARTELLE CLINICHE

Cartelle Cliniche (invio del 18 dicembre)

Si tratta di un paziente con una storia clinica articolata e complessa. Ci sono cinque cartelle cliniche che corrispondono alle cinque infusioni ricevute; le cartelle coprono un arco temporale di 2 anni circa.

Nella prima cartella (25 gennaio 2012) si riferisce che il paziente, in attesa di infusione con staminali mesenchimali è affetto da parkinsonismo atipico (probabile degenerazione cortico-basale) in via di definizione diagnostica (inizio della patologia nel febbraio del 2006). Attualmente il paziente assume 12 farmaci ed è in nutrizione parenterale. Il quadro clinico e motorio è severamente compromesso: "Non è presente attività motoria ai quattro arti; postura in



decorticazione con arti superiori in triplice flessione e arti inferiori in ipertensione". Si riferisce che: "nel 2009 effettua inoculazione di cellule staminali per via intratecale (quattro infusioni nelle date 24/4/2009, 5/7/2009, 29/8/2009 e 28/11/2009. Non viene specificato dove sono state eseguite le infusioni né con quale metodica sono state manipolate le cellule); la terapia, come riferito dal paziente, ha determinato miglioramenti significativi sul piano clinico e sul piano soggettivo".

Dopo un mese dalla prima infusione effettuata a Brescia, nella seconda cartella clinica (29 febbraio 2012) si riporta: "Parkinson atipico, encefalopatia vascolare. Ipertensione arteriosa". "Condizioni neurologiche stazionarie".

Nella terza cartella (12 aprile 2012), dopo la seconda infusione, non si valutano le condizioni neurologiche. Si riferisce però che a marzo è stata posizionata PEG (nutrizione per gastrostomia).

Dopo circa 14 mesi (30 maggio 2013) riprende le infusioni di staminali. Lo stato clinico neurologico è gravemente compromesso; tra le altre cose da un dettagliato referto si riporta: "Non è presente attività motoria ai 4 arti; postura in triplice flessione degli arti superiori; gli arti inferiori sono angolati al ginocchio a quasi 90°, inclinati sul fianco di destra....Riflessi profondi non evocabili per la condizione di spasticità". "Paziente in coma vigile". Il paziente continua ad assumere oltre 10 farmaci. Nella prima pagina di questa stessa cartella è stata aggiunta in data 8/8/2013 la seguente nota: "Il paziente non si presenta per il ricovero per l'infusione perché ricoverato altrove".

Nell'ultima cartella clinica (5 settembre 2013) si descrive un quadro clinico generale gravemente compromesso. Inoltre si riferisce di: "Condizioni neurologiche stazionarie".

### Conclusioni:

Da quanto sopra, nonostante 9 infusioni di cellule staminali ricevute dal paziente, si evidenzia un peggioramento del quadro clinico generale e neurologico.



**6° paziente CS6**

**Encefalopatia neonatale**

**Paziente pediatrico**

**5 infusioni effettuate**

30 gennaio 2012

12 aprile 2012

4 settembre 2012

26 marzo 2013

20 giugno 2013

### INFORMAZIONI RIPORTATE NEL DATABASE

**Valutazione del 30 settembre 2013**

Dalla visita di pretrattamento all'ultima visita eseguita il giorno della quarta infusione, viene riferito che *"il quadro neurologico resta invariato"*.

Alla voce **VALUTAZIONE TERAPIA** del 4 settembre 2012 viene riferita: **stazionarietà**.

Non vengono riportati effetti collaterali legati alla procedura.

**Aggiornamento del 29 ottobre 2013**

Nessuna variazione del database

**Aggiornamento del 25 novembre 2013**

Nessuna variazione del database

**Aggiornamento del 18 dicembre 2013**

Nessuna variazione del database

**Aggiornamento del 14 gennaio 2014**

Nessuna variazione del database

**Aggiornamento del 13 febbraio 2014**

Nessuna variazione del database

**Aggiornamento del 24 marzo 2014**

Nessuna variazione del database

**Aggiornamento del 1 ottobre 2014**

Nessuna variazione del database (riferito al periodo luglio-agosto 2014)

**INFORMAZIONI RIPORTATE NELLE CARTELLE CLINICHE****Cartelle Cliniche (invio del 18 dicembre)**

Sono presenti 5 cartelle cliniche, corrispondenti alle cinque infusioni sopra riportate.

Paziente affetto da encefalopatia neonatale con tetraparesi spastico-distonica. Epilessia sintomatica (Apgar alla nascita =1 con grave asfissia e arresto cardiorespiratorio; durante la degenza in UTIN è sempre stato in coma grave: GCS 3).

Non presenta attività respiratoria spontanea, tracheotomia definitiva, collegata a ventilatore.

L'alimentazione avviene attraverso PEG.

Presenta lesioni cerebrali caratterizzate da:

dilatazione del sistema ventricolo-liquorale

presenza di numerose cisti malaciche in sede fronto-parieto-temporo-occipitale



leucomalacia periventricolare di III grado bilaterale  
disomogeneità dei nuclei della base

**In terapia con fenobarbitale** (Sedativo generale con particolare riguardo all'epilessia. Può essere usato come ipnotico) e **baclofene** (Ipertonica spastica della muscolatura striata in corso di sclerosi a placche. Ipertonica muscolare spastica nelle malattie del midollo spinale ad eziologia infettiva, degenerativa, traumatica, neoplastica o ignota: per esempio, paralisi spinale spastica, sclerosi laterale amiotrofica, siringomielia, mielite trasversa, paraplegia o paraparesi traumatica, stati di compressione del midollo. Ipertonica muscolare spastica di origine cerebrale, specialmente in caso di encefalopatia infantile come pure a seguito di vasculopatia cerebrale o in corso di affezioni cerebrali di natura neoplastica o degenerativa).

In occasione del ricovero del 30.01.2012 (relativo alla prima infusione) l'esame neurologico all'ingresso evidenziava una tetraparesi spastico-distonica, decubito obbligato, amimia, dolicocefalia, iperestensione del capo e del tronco con ipertono difficilmente riducibile, grasp delle mani, occasionali movimenti automatici degli arti, fugaci arrossamenti del volto. L'esame obiettivo rianimatorio all'ingresso evidenziava uno stato di sopore. Ventilazione controllata <96H.

In occasione del ricovero del 12.04.2012 (relativo alla seconda infusione) l'esame obiettivo rianimatorio all'ingresso evidenziava uno stato di coma. Ventilazione controllata <96H.

È presente in cartella clinica copia della relazione medica datata 24.03.2012 a firma del Responsabile dell'UOD rianimazione pediatrica dell'ospedale di provenienza del paziente in cui viene evidenziato che nel periodo successivo alla prima infusione la paziente ha cominciato a dimostrare una maggiore propensione alla respirazione spontanea, riuscendo in atti profondi e validi, consentendo una programma respiratorio in cui si alternassero, ove possibile, periodi di respirazione spontanea a periodi di ventilazione meccanica.



In occasione del ricovero del 04.09.2012 (relativo alla terza infusione) l'esame NPI all'ingresso evidenziava un quadro di tetraparesi spastico-distonica. Non presente attività respiratoria spontanea. Obiettività neurologica invariata rispetto al precedente controllo.

In occasione del ricovero del 25.03.2013 (relativo alla quarta infusione) l'esame obiettivo rianimatorio all'ingresso evidenziava uno stato di coma (GCS =3); il consulente NPI all'ingresso evidenziava un quadro neurologico invariato rispetto al precedente controllo. Il tracciato EEG eseguito durante la degenza mostrava un quadro "espressione di anomalie di organizzazione di anomalie parossistiche multifocali", invariato rispetto ai precedenti controlli. Ventilazione controllata >96H.

**Dopo la terza somministrazione viene segnalato un deterioramento dello stato immunitario.**

Nella cartella clinica del 19.06.2013 (relativo alla quinta infusione) si descrive un quadro clinico neurologico stazionario, paziente vigile non apprezzabili contenuti di coscienza. Durante la degenza è stato posizionato un CVC per difficoltà degli accessi venosi periferici. L'esame obiettivo rianimatorio all'ingresso evidenziava uno stato di coma (GCS = 6).

#### Conclusioni:

Da quanto sopra, dopo 5 infusioni ricevute dal paziente, **non solo il quadro clinico neurologico è progredito secondo la storia naturale della malattia ma si segnala un deterioramento del profilo immunitario che, considerando le contaminazioni rinvenute nei campioni sequestrati dai NAS secondo le risultanze degli esami cellulari effettuati dall'Istituto Superiore di Sanità e dal Laboratorio del Prof. Dominici, non si può escludere in rapporto causale diretto con le infusioni.**

**7° paziente TD7****M. di Niemann Pick A****Paziente pediatrico****5 infusioni effettuate**

28 febbraio 2012

2 aprile 2012

24 settembre 2012

14 dicembre 2012

21 marzo 2013

**INFORMAZIONI RIPORTATE NEL DATABASE****Valutazione del 30 settembre 2013**

Le diverse visite effettuate e gli esami strumentali eseguiti, come riferito dai sanitari, evidenziano un quadro di **STAZIONARIETA'**.

Non vengono riportati effetti collaterali legati alla procedura.

***Aggiornamento del 29 ottobre 2013***

Nessuna variazione del database

***Aggiornamento del 25 novembre 2013***

Nessuna variazione del database

***Aggiornamento del 18 dicembre 2013***

Nessuna variazione del database



*Aggiornamento del 14 gennaio 2014*

Nessuna variazione del database

*Aggiornamento del 13 febbraio 2014*

Nessuna variazione del database

*Aggiornamento del 24 marzo 2014*

Nessuna variazione del database

*Aggiornamento del 1 ottobre 2014*

Nessuna variazione del database (riferito al periodo luglio-agosto 2014)

**INFORMAZIONI RIPORTATE NELLE CARTELLE CLINICHE**

**Cartelle Cliniche (invio del 18 dicembre)**

Le informazioni riportate nelle cartelle cliniche ricevute corrispondono a quelle già evidenziate negli aggiornamenti del database.

**8° paziente DN8****Encefalopatia neonatale****Paziente pediatrico****5 infusioni effettuate**

29 febbraio 2012

26 aprile 2012

27 giugno 2013

31 luglio 2013

4 ottobre 2013

**INFORMAZIONI RIPORTATE NEL DATABASE****Valutazione del 30 settembre 2013**

Come riferito dai sanitari le diverse visite effettuate, evidenziano un quadro sostanziale di **STAZIONARIETA'**. Si segnala la sinteticità delle informazioni valutabili.

Non vengono riportati effetti collaterali legati alla procedura.

***Aggiornamento del 29 ottobre 2013***

Nessuna variazione del database

***Aggiornamento del 25 novembre 2013***

E' stata effettuata una nuova infusione il 4 ottobre 2013.

Il giorno precedente è stata effettuata una visita neurologica di controllo da cui si evince un **quadro clinico neurologico stazionario**.

***Aggiornamento del 18 dicembre 2013***

Nessuna variazione del database

***Aggiornamento del 14 gennaio 2014***

Nessuna variazione del database

***Aggiornamento del 13 febbraio 2014***

Nessuna variazione del database

***Aggiornamento del 24 marzo 2014***

Nessuna variazione del database

***Aggiornamento del 1 ottobre 2014***

Nessuna variazione del database (riferito al periodo luglio-agosto 2014). Viene riferito in data 6 marzo 2014 che il/la paziente convocato/a per visita di controllo non si è presentato/a.

**INFORMAZIONI RIPORTATE NELLE CARTELLE CLINICHE****Cartelle Cliniche (invio del 18 dicembre)**

Paziente affetto da tetraparesi spastica per asfissia neonatale ed epilessia in trattamento farmacologico (Lamotrigina e Levetiracetam).

In una relazione clinica del 27.11.2011 il medico riportava: "Grave sofferenza cerebrale caratterizzata da ipertono degli arti in estensione, all'EEG segni di encefalopatia epilettica grave.

La situazione clinica è complicata da frequenti polmoniti ab ingestis..."

Pag. 58 a 148

Valutazione Cartelle Cliniche dei Pazienti trattati presso l'A.O. Spedali Civili di Brescia con il cosiddetto "metodo Stamina".



In occasione di un ricovero del gennaio 2012 per controlli, il quadro clinico neurologico all'ingresso evidenziava:

"Sofferenza neurologica perinatale con esito in severa encefalopatia con esordio precoce di crisi convulsive. Il decorso clinico viene riferito stabile negli ultimi 2 anni. Tetraparesi spastico-distonica con severa compromissione delle condizioni generali; crisi convulsive ad esordio precoce con persistenza negli anni (in terapia farmacologica con levetiracetam, lamotrigina, vigabatrin). Disfunzionalità complessa della deglutizione stabile negli anni.

Esame obiettivo: posizione supina: motilità spontanea molto povera, limitata a movimenti attivi di flesso-estensione prevalentemente degli arti superiori; posizione prona: non utilizza schemi motori variabili; iperreflessia superficiale e profonda nelle sedi elettive; posture spontanee compromesse per schemi ipertonici e distonici; posture modificate con ausili contenitivi; vigilanza attiva ma limitata a modifiche espressive e gestuali.

Nel corso del 2012 riceve 2 somministrazioni di cellule staminali manipolate secondo il metodo stamina.

Nel 2013 riprende le somministrazioni e ne effettua una terza.

Da sottolineare che nella cartella clinica relativa al ricovero effettuato in data 30.07.2013 in occasione della 4° infusione, è presente la copia di una relazione medica (datata 04.04.2013 a firma della Dr.ssa Tempesta) in cui si legge che **il paziente era stato già sottoposto a somministrazioni di cellule staminali in Agosto-settembre 2009 e marzo 2011.**

*Nella stessa relazione viene attestato che "il paziente ha mostrato già in seguito alle prime due sedute di trattamento una riduzione del numero delle polmoniti ab ingestis e i referti delle videoflussoregistrazioni della deglutizione (22.02.2010 e 04.05.2012) hanno evidenziato una riduzione degli episodi di induzione. Il comportamento è migliorato, è aumentata l'attenzione e la ricettività agli stimoli esterni e verso le persone circostanti. È comparsa l'allazione (non presente precedentemente). Ritengo pertanto che il trattamento con cellule staminali abbia contribuito a migliorare la qualità della vita e influito positivamente sulle condizioni del paziente"*

La cartella clinica del ricovero del 29.02.2012 (relativo alla prima infusione) non riporta alcuna informazione sullo stato clinico neurologico del paziente.



Nella cartella clinica del ricovero del 26.04.2012 (relativo alla seconda infusione) non è riportata alcuna informazione sullo stato clinico neurologico del paziente. Nella lettera di dimissione si legge in corrispondenza del campo "Condizioni del paziente": **migliorate**.

Nella cartella clinica del ricovero del 26.06.2013 (relativo alla terza infusione) nelle note anamnestiche viene riferito che il **paziente era stato sottoposto due settimane prima ad inoculazione di tossina botulinica agli arti superiori**. L'esame neurologico fatto all'ingresso riporta tetraparesi spastica asimmetrica per maggior compromissione destra ed associati elementi distonici sempre dx > sx. Concomitante encefalopatia fissa con severo ritardo mentale e disturbo relazionale deficitario ed epilessia sintomatica attualmente in trattamento con lamotrigina e levetiracetam.

Nella cartella clinica del ricovero del 30.07.2013 (relativo alla quarta infusione) l'esame obiettivo neurologico all'ingresso evidenzia ".....quadro neurologico caratterizzato da tetraparesi spastica per maggior compromissione destra; elementi distonici a dx > sx.

Epilessia sintomatica in terapia con lamotrigina e levetiracetam. Non riferite crisi con quadro EEG migliorato.

Nella cartella clinica del ricovero del 03.10.2013 (relativo alla quinta infusione) l'esame obiettivo neurologico all'ingresso riporta "Severa compromissione neuropsichica. Capo microcefalico. Pupille isocoriche, isocicliche, reagenti alla luce. Fissa e segue con lo sguardo la luce con limitazione nella abduzione in OS. Mimica simmetrica. Presenza di movimenti involontari orali (si succhia il labbro inferiore). Tetraparesi spastica con ipertono estensorio e rigidità a sx con mano chiusa a pugno e ipertono in flessione arto superiore dx. mano dx con deformità delle dita (1°, 4°, 5° flessi e 2° e 3° estesi). Arto inferiore dx mantenuto lievemente flesso al ginocchio e addotto. Scoliosi lombare destro-convessa. ROT ipoevocabili per estrema rigidità degli arti. RCP indifferenti. Piedi piatti con riduzione della possibilità di dorsiflessione dei piedi.

### Conclusioni:

Si conclude che il quadro clinico neurologico dopo la quinta infusione è **rimasto sostanzialmente invariato**.



**9° paziente TA9**

**Sclerosi Multipla**

**Paziente adulto**

**4 infusioni effettuate**

12 aprile 2012

23 aprile 2013

24 giugno 2013

13 dicembre 2013

#### INFORMAZIONI RIPORTATE NEL DATABASE

**Valutazione del 30 settembre 2013**

Si segnala aggravamento del quadro clinico.

“La paziente è in trattamento, ANCHE, con l’anticorpo monoclonale natalizumab”.

Non vengono riportati effetti collaterali legati alla procedura.

**Aggiornamento del 29 ottobre 2013**

Nessuna variazione del database

**Aggiornamento del 25 novembre 2013**

Nessuna variazione del database

**Aggiornamento del 18 dicembre 2013**

In data 27 settembre è stato effettuato un nuovo carotaggio autologo.



#### *Aggiornamento del 14 gennaio 2014*

In data 20 novembre 2013 è stata effettuata una visita neurologica dalla cui relazione si riporta: “la paziente riferisce sostanziale stabilità nell’ultimo periodo salvo accentuazione di contrattura e dolore cervicale e comparsa di dolore al ginocchio sinistro, su base degenerativa. Il recente controllo RMN encefalo e midollo cervicale (17/10/2013) ha evidenziato un quadro di demielinizzazione invariato rispetto ai precedenti”.

#### *Aggiornamento del 13 febbraio 2014*

Nessuna variazione del database

#### *Aggiornamento del 24 marzo 2014*

Nessuna variazione del database

#### *Aggiornamento del 1 ottobre 2014*

Nessuna variazione del database (riferito al periodo luglio-agosto 2014)

### INFORMAZIONI RIPORTATE NELLE CARTELLE CLINICHE

#### **Cartelle Cliniche (invio del 18 dicembre)**

Sono state inviate solo 3 cartelle cliniche, corrispondenti alle prime 3 infusioni sopra riportate.

Paziente affetto da SM insorta nel marzo 2008, progressivo peggioramento della malattia fino alla comparsa nel 2011 di emiparesi spastica Sx con necessità di appoggio monolaterale alla deambulazione e da gennaio 2012 difficoltà nella deglutizione (all’RMN: presenza di un’ampia lesione demielinizzante localizzata nel bulbo dell’encefalo).

La diagnosi è stata posta in altro centro clinico, dove è stata seguita ed ha effettuato cicli di terapia a base di cortisonici ed anticorpi monoclonali.



Il paziente effettuava ad Ottobre 2008 (non a Brescia, infatti nelle cartelle cliniche viene riferita nell'anamnesi) una prima risonanza magnetica dell'encefalo e del rachide cervicale che evidenziava "minuti focolai di alterato segnale della sostanza bianca periventricolare e sottocorticale da possibile sofferenza su base infiammatoria; alterazione di segnale della giunzione bulbo-midollare) e ad Aprile 2009 un'ulteriore RMN (quadro lesionale invariato; non lesioni captanti) ed esame del liquor (assenza di bande oligoclonali)

Non è riportata nelle cartelle cliniche se il paziente ha effettuato la registrazione dei potenziali evocati)

Terapie effettuate:

Terapia steroidea in occasione delle riacutizzazioni del quadro clinico.

Glatiramer acetato da giugno 2010 a febbraio 2011.

Terapia con Natalizumab (da marzo 2011 fino a gennaio 2012; 11° somministrazione il 25.01.2012).

Ad aprile 2012 riceve la prima somministrazione di cellule staminali.

Viene reinserita nel protocollo dopo d.l. n°24 del 25/03/2013 ed effettua la seconda somministrazione in data 22.04.2013 e la terza in data 24.06.2013.

Da segnalare alcuni mesi dopo la prima somministrazione di cellule staminali manipolate secondo il metodo Stamina l'insorgenza di incontinenza urinaria (nelle cartelle cliniche non viene riportata la data di comparsa).

Dopo la seconda somministrazione la paziente ha lamentato mal di testa e mal di schiena, trattati con Perfalgan (paracetamolo) e.v.

In occasione del terzo ricovero il medico riporta in cartella "la paziente riferisce stazionarietà della malattia".

Durante i ricoveri, effettuati in occasione della seconda e terza somministrazione, non sono state effettuate visite neurologiche di controllo.