

Doc. CCXXV
n. 1

R E L A Z I O N E
SUGLI ESITI DELLE ATTIVITÀ DI CONTROLLO,
VALUTAZIONE E MONITORAGGIO SULL'IMPIEGO
DI MEDICINALI PER LE TERAPIE AVANZATE
PREPARATI SU BASE NON RIPETITIVA E
SULL'IMPIEGO TERAPEUTICO DI MEDICINALI
SOTTOPOSTI A SPERIMENTAZIONE CLINICA

(Aggiornata al 1° ottobre 2014)

*(Articolo 2, comma 4-bis, del decreto-legge 25 marzo 2013, n. 24,
convertito, con modificazioni, dalla legge 23 maggio 2013, n. 57)*

Presentata dal Ministro della salute
(LORENZIN)

Comunicata alla Presidenza il 18 marzo 2015

PAGINA BIANCA



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.

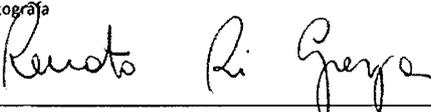
✚ Ad un paziente affetto da Distrofia Muscolare di Duchenne (SM37) il padre, medico ortopedico, ha iniettato le cellule in alcuni gruppi muscolari degli arti inferiori. La “metodica stamina” pur rimanendo un metodo ed una terapia sostanzialmente segreti, ha sempre previsto, nella pratica, la via di somministrazione 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 utilizzanti, 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  |
| Dott. Renato Di Grezia 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.



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.



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

| LISTA DI TUTTI I PAZIENTI | | | | |
|----------------------------------|----------------------------|--|--|--|
| 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 | |

**Pazienti Adulti**

| Numero | Iniziali | Età | Diagnosi | Commento |
|--------|----------|--------------|--|--------------------------------|
| 1 | ML | 47 | SMA adulta legata al cromosoma X o Sindrome di Kennedy | |
| 2 | CM | 54 | SLA | |
| 3 | SV | 61 | M Parkinson | |
| 4 | FA | 47 | M Parkinson | |
| 5 | TA | 41 | SM | |
| 6 | TR | 49 | M Parkinson | |
| 7 | GM | 65 | SLA | deceduto |
| 8 | ML | 62 | M. di Parkinson | |
| 9 | MU | non riferita | Atrofia multistemica | deceduto |
| 10 | AE | 39 | M. di Parkinson | |
| 11 | SS | 58 | M. di Parkinson | Non si hanno notizie da 2 anni |
| 12 | CM | 49 | SLA | |
| 13 | SM | 44 | SLA | |
| 14 | GM | 36 | SLA | |
| 15 | MM | 33 | SMA3 | |
| 16 | VV | non riferita | M Niemann Pick C | |
| 17 | RG | non riferita | M Niemann Pick C | |



Aggiornamenti Progressivi del Database

30 settembre 2013

Sono state analizzate le schede di 34 pazienti trattati presso gli Spedali Civili di Brescia secondo l'ormai presunto "metodo stamina". Tali schede sono estratte dal data-base, mantenuto presso il Centro Nazionale Trapianti (CNT), denominato "Dati_stamina" creato con MS Access 2010, nel quale i dati sono inseriti dal Centro di Brescia stesso.

Per 5 pazienti sono state visionate anche le cartelle cliniche acquisite dall' AIFA nel mese di maggio 2012.

La patologia più rappresentata risulta essere la SMA1 insieme alla SLA; si tratta comunque nel complesso di patologie con interessamento neuromuscolare.

Nella tabella riassuntiva dei pazienti denominata "Cronologia" si osservano le seguenti incongruenze:

È stato arruolato il paziente 36, ma non sono registrati nel database i pazienti dal numero 32 al 35 (e non si hanno informazioni se arruolati o meno). Inoltre esistono due pazienti diversi che hanno entrambi come numero di registrazione il 23 e altri due che hanno entrambi il numero 28.

Aggiornamento del 29 ottobre 2013

Non ci sono novità sostanziali rispetto alla valutazione di un mese fa.

Sono stati aggiunti due nuove pazienti non segnalati precedentemente: pz N° 33 e pz N° 35.



Analisi per singolo paziente

1° paziente ML1

SMA adulta legata al cromosoma X o Sindrome di Kennedy

Paziente adulto

4 infusioni effettuate

26 Ottobre 2011

15 Dicembre 2011

27 Febbraio 2012

19 Novembre 2013

INFORMAZIONI RIPORTATE NEL DATABASE

Valutazione del 30 settembre 2013

Si tratta di un paziente affetto da sindrome di Kennedy o SMA adulta legata al cromosoma X. Tale patologia per eziologia, sintomatologia, gravità e prognosi di vita non è sovrapponibile alla SMA1 che risulta essere molto più grave (es. il paziente ad agosto 2011, come riportato nell'anamnesi, aveva un'autonomia di marcia di 15 km).

A febbraio 2012 (prima dell'ultima infusione) viene rilevato dai clinici un quadro di condizioni cliniche stabili; alla casella **VALUTAZIONE TERAPIA** si riporta Stazionarietà.

Alla visita neurologica di marzo 2012 (un mese dopo l'ultima infusione) il paziente riferisce importanti miglioramenti soggettivi.

Sono riportati anche miglioramenti oggettivi, anche se la casella **VALUTAZIONE TERAPIA** non è stata compilata.



Da ultimo si ricorda nella casella **VISITA MEDICA** che: *"A successivi inviti per le valutazioni di controllo programmate il paziente non ha nemmeno risposto"*.

NOTA: nelle caselle **OSSERVAZIONI DIMISSIONE** riguardanti eventuali AE post trattamento viene riportato per tre volte *"Non si osservano effetti collaterali legati alla procedura"*, ma nella relazione della ultima visita, si legge. *"Le infusioni endorachide sono state gravate in dicembre da una sindrome postrachicentesi che si è risolta dopo circa una settimana"*.

"In seguito all'infusione di febbraio vi è stata per circa un giorno dolenzia nella regione delle ginocchia, comparsa dopo 3-4 ore dalla iniezione".

Aggiornamento del 29 ottobre 2013

Nessuna variazione del database

Aggiornamento del 25 novembre 2013

Nessuna variazione del database

Aggiornamento del 18 dicembre 2013

Il paziente in data 19 novembre 2013 ha ricevuto una nuova infusione dopo circa 18 mesi di sospensione. In data 20 settembre 2013 è stato eseguito un nuovo carotaggio da donatore non familiare.

Non sono riferite nuove visite (ultima riportata marzo 2012, vedi sopra).

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.



2° paziente CM2

SMA1

Paziente pediatrico

8 infusioni effettuate

26 ottobre 2011

15 dicembre 2011

27 febbraio 2012

24 agosto 2012

22 febbraio 2013

25 ottobre 2013

13 dicembre 2013

22 agosto 2014

INFORMAZIONI RIPORTATE NEL DATABASE

Valutazione del 30 settembre 2013

Risultati diagnostica strumentale:

“presso il Civile di Brescia sono state condotte solo due indagini strumentali dopo cinque infusioni con i risultati sotto riportati”:

(26/10/2011)

PRIMA DELL'INIZIO DELLA TERAPIA CON METODO STAMINA

Elettromiografia e potenziali evocati motori



“La registrazione, pur limitata dalla scarsa collaborazione della piccola paziente, presenta impoverimento del tracciato e tendenza all’ingrandimento delle Unità Motorie Attive, reclutate mediante manovre di facilitazione, maggiormente evidenti a livello dell’arto superiore destro”.

(19/06/2012)

DUE MESI DOPO LA TERZA INFUSIONE

ENG-EMG

“Registrazione pressoché invariata rispetto al precedente controllo caratterizzata da segni di sofferenza neurogena più evidenti a carico dell’arto superiore esplorato (destro)”

Non sono riportate altre indagini strumentali *sensu stricto*. Alla voce del database **VALUTAZIONE TERAPIA** viene riportato: MIGLIORAMENTO (INDAGINI STRUMENTALI) probabilmente si riferisce alla visione documentale attraverso video eseguiti a domicilio.

Inoltre nella stessa visita il medico riferisce: “Per la tipologia della patologia si conclude per lievissimo ma significativo miglioramento della motilità distale e della interazione con l’ambiente rilevato dopo 8 mesi di osservazione longitudinale”

Ultima visita 22 marzo 2013 un mese dopo ultima infusione (no esami strumentali): i genitori ed il neurologo riferiscono ulteriore miglioramento, ma non è stata riempita la voce del database **VALUTAZIONE TERAPIA**

Non vengono riportati effetti collaterali legati alla procedura.

Aggiornamento del 29 ottobre 2013

Nessuna variazione del database

Aggiornamento del 25 novembre 2013

E’ stata eseguita una nuova infusione il giorno 25 ottobre 2013; lo stesso giorno è stata effettuata una visita neurologica. Si riporta testualmente ed integralmente il referto:



“VISITA NEUROLOGICA: la bambina è irritable, da poco eseguito il prelievo. **Quadro neurologico invariato**. I genitori riferiscono miglioramenti della motilità spontanea e nell’interazione. Non ci sono effetti indesiderati alla somministrazione della terapia. I miglioramenti sono documentati da videoregistrazioni eseguite dai genitori”.

La casella **VALUTAZIONE DELLA TERAPIA** non è compilata.

Aggiornamento del 18 dicembre 2013

Nessuna variazione del database

Aggiornamento del 14 gennaio 2014

Una visita neurologia effettuata il giorno 13 dicembre 2013 testualmente riporta: “vigile, poco collaborante. Presenti: modalità interattiva con aggancio dello sguardo, utilizzo della voce con vocalizzi modulati e associazioni sillabiche; esegue no con il capo, grimaces più attive. La motilità spontanea si manifesta con movimenti di flessione estensione distali sia agli arti superiori che inferiori, apertura della bocca, protrusione della lingua, movimenti di lateralità del capo”.

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 per quanto riguarda il mese di luglio 2014.

Per quanto riguarda il mese di agosto 2014 si trascrive quanto riportato al riquadro DESCRIZIONE VISITA in data 22 agosto 2014: “Visita effettuata dal Dr. Andolina in qualità di ausiliario del giudice di Venezia. Kg 15.8 Pz in terapia con cellule staminali dal 2011. Finora 7 iniezioni endovenose e



intratecali. Mai nessun effetto collaterale. Effetti eclatanti sulla motilità che però persistono ≤ 6 mesi. Dopo 6 mesi la paralisi riprende. Ultima iniezione in dicembre 2013."

La casella **VALUTAZIONE TERAPIA** non risulta compilata.

Vedi commento nella nota iniziale di aggiornamento riferita al periodo in oggetto (nota di ottobre 2014, 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.

**3° paziente CM3****SLA****Paziente adulto****7 infusioni effettuate**

15 dicembre 2011

17 gennaio 2012

27 febbraio 2012

14 dicembre 2012

20 marzo 2013

1 ottobre 2013

22 novembre 2013

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

Nel database non viene riportato che la paziente contemporaneamente alle infusioni con cellule staminali è stata sottoposta a trattamento con **riluzolo** (**"Indicazioni terapeutiche: Riluzolo è indicato per prolungare la vita o posticipare il ricorso alla ventilazione assistita dei pazienti affetti da sclerosi laterale amiotrofica**) da ottobre 2009 ad oggi (si tratta di dicembre 2012), secondo quanto riportato nella cartella clinica in nostro possesso.

Inoltre la paziente nel maggio 2011 ha iniziato ad assumere **tetraidrocannabinolo** (**non esistono al momento delle indicazioni riconosciute per l'uso del tetraidrocannabinolo nella SLA. Ci sono indicazioni da dati nell'animale che la molecola ha effetti antiossidanti, anti-infiammatori e neuro protettivi**) per la spasticità.

Nel database non vengono riferiti i risultati di indagini strumentali, che non risultano infatti neanche in cartella clinica (acquisite dall'AIFA a maggio 2012).



Da quanto riportato nel database alla voce **DESCRIZIONE VISITA** si evince che le condizioni cliniche sono restate invariate dal 15/12/2011 al 27/02/2012. Pur essendo stata effettuata l'ultima infusione a marzo 2013 non risultano altre visite dopo quella di febbraio 2012.

Le caselle del database **VALUTAZIONE TERAPIA** non risultano compilate.

Non vengono riportati effetti collaterali legati alla procedura.

Aggiornamento del 29 ottobre 2013

Visita del 19 marzo 2013 (prima della quinta infusione)

Viene riportato il risultato di una lunga e dettagliata visita neurologica che paragonata alla prima visita denota un peggioramento anche se non direttamente riferito dal medico relatore.

(Descrizione visita: Impossibile la deambulazione, nemmeno con doppio appoggio e nei passaggi posturali. Assente il movimento di prono-supinazione della mano. Cingolo scapolare e braccio: non è in grado di effettuare movimenti contro gravità).

La casella **VALUTAZIONE TERAPIA** non è stata compilata.

Aggiornamento del 25 novembre 2013

Effettuata una nuova infusione il 1 ottobre 2013.

Nessuna nuova visita riportata.

Aggiornamento del 18 dicembre 2013

Il paziente ha effettuato una nuova infusione di cellule in data 22 novembre 2013.

Nello stesso giorno il figlio è stato sottoposto a nuovo carotaggio.

Non ci sono nuove visite mediche riportate.

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). Si fa però notare che mancano le valutazioni mediche corrispondenti alle infusioni del 1 ottobre 2013 e del 22 novembre 2013.

INFORMAZIONI RIPORTATE NELLE CARTELLE CLINICHE

Cartelle Cliniche (invio del 18 dicembre)

Prima cartella clinica del 15 dicembre 2011. Lo stato neurologico del paziente risulta da un esame condotto il 13 dicembre 2011. Si cita in parte: "Nervi cranici: Riduzione della forza contro lieve resistenza della seguente muscolatura: buccinatore, massetere, lingua (non riesce a gonfiare la bocca). La lingua non raggiunge la parete interna della guancia e si presenta marcatamente atrofica. Assente motilità indotta del velo del palato ed revocabilità spiccata del riflesso faringeo. Arti superiori: alle prove globali di forza mantiene la posizione per 5 sec sn e 8 sec dx. Tronco: mantiene la posizione seduta senza appoggio. Arti inferiori: alza le gambe dal piano del letto senza aiuto e mantiene il Mingazzini per 10 secondi. ROT molto vivaci con area riflessogena ampliata. Iper tono spastico di grado II. Dorsiflessione del piede solo contro lieve resistenza".

Seconda cartella clinica 17 gennaio 2012. Non è riportata nessuna valutazione neurologica atta a permettere un confronto con il quadro precedente.

Terza cartella clinica del 27 febbraio 2012. Come sopra.



Quarta cartella clinica del 13 dicembre 2012 (dopo 10 mesi dall'ultima infusione). Si riporta: "Anamnesi Patologica Prossima: Riferisce lenta progressione della malattia dall'Aprile 2012. Difficoltà ulteriore alla fonazione. Rigidità degli arti. Scomparsa da gennaio del dolore alla gamba sx".

Quinta cartella clinica 21 marzo 2013. Viene riportato in copia fotostatica un referto redatto il giorno 13 dello stesso mese della U.S.D. Neurologia di Montichiari che testualmente si riporta: "Da tre mesi a questa parte (ultimo raccordo anamnestico del 21 dicembre 2012) i familiari e la paziente non riferiscono sostanziali variazioni del quadro clinico. Impossibile la deambulazione, nemmeno con doppio appoggio e nei passaggi posturali. Normale la funzionalità respiratoria; Deglutisce cibi solidi, con lentezza e solo per piccoli pezzi. Normale l'assunzione di liquidi, anche se manifesta disfagia con episodi di tosse, soprattutto per i liquidi. Eloquio scarsamente comprensibile, anartrica." I medici del reparto di Anestesia e Rianimazione riportano: "Condizioni generali stazionarie rispetto all'ultimo ricovero. Tetraparesi spastica".

Sesta cartella clinica del 30 settembre 2013. I medici del reparto di Anestesia e Rianimazione riportano: "Infusione numero 6. Sostanzialmente invariata obiettività neurologica valutata lo stesso giorno presso la U.S.D. Neurologia di Montichiari: "Riferisce sostanziale stabilità clinica. Ha eseguito a giugno u.sc. EMG con riferita sostanziale stabilità elettromiografica nel corso dell'ultimo anno. Non ha eseguito spirometria perché non in grado di tenere con la bocca il supporto necessario all'esame. Clinicamente rispetto all'ultimo controllo ha perso la capacità di mangiare autonomamente, e necessita di essere imboccata; linguaggio anartrico, non intellegibile, solamente intuibile".

Conclusioni:

Gli elementi clinici raccolti confermano una naturale progressione di malattia.

**4° paziente SV4****Morbo di Parkinson****Paziente adulto****5 infusioni effettuate**

17 gennaio 2012

29 febbraio 2012

26 aprile 2012

5 luglio 2013

15 ottobre 2013

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

Non risulta chiara la terapia farmacologica concomitante.

Da quanto succintamente riportato le condizioni sono restate invariate.

VALUTAZIONE TERAPIA Stazionarietà al 12/6/2012

Non vengono riportati effetti collaterali legati alla procedura.

Aggiornamento del 29 ottobre 2013

Nessuna variazione del database

Aggiornamento del 25 novembre 2013

Effettuata una nuova infusione il 15 ottobre 2013.

Nessuna nuova visita riportata.

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

Non sono state effettuate nuove infusioni. Viene riportato il risultato di una visita condotta il 27 marzo 2014 in cui i familiari riferiscono "sostanziale stazionarietà del quadro". "Nessun miglioramento del quadro pressorio con le ultime 2 infusioni". "Scala di Hoehn e Yahr modificata: stadio 4: disabilità grave. Scala di valutazione motoria (UPDRS) 46/108; in data 12 giugno 2012 38/108, quindi si rileva un peggioramento.

INFORMAZIONI RIPORTATE NELLE CARTELLE CLINICHE

Cartelle Cliniche (invio del 18 dicembre)

Sono presenti 5 cartelle cliniche, una per ogni infusione effettuata.

Delle cinque infusioni, 3 sono state effettuate nel 2012 e, dopo 14 mesi di interruzione, 2 nel 2013.

In genere tra l'una e l'altra (salvo la pausa) intercorrono uno o due mesi.

Nella prima cartella si riporta che il paziente è affetto da morbo di Parkinson dal 2002 con decorso caratterizzato da una soddisfacente risposta terapeutica fino a luglio 2011 quando si sono



verificati gravi episodi di ipertensione ortostatica (cadute ripetute con trauma cranico; impiantato un pacemaker bicamerale).

Dopo un mese non viene riportata nessuna valutazione a riguardo della patologia in oggetto.

Dopo altri due mesi si riporta: "Situazione stazionaria. Riferita instabilità pressoria".

Dopo 14 mesi circa viene riportata una breve visita generale, volta soprattutto a valutare la possibilità di una nuova infusione. Si riferisce che il paziente è prevalentemente obbligato in clinostatismo per gravi ipotensioni da posizione.

Dopo due mesi, nell'ultima cartella clinica a disposizione, prima della quinta infusione, viene riportato: "Riferita stazionarietà clinica. Permane instabilità pressoria. Deambulazione limitatissima sorretto da due persone".

Conclusioni:

Sebbene i dati clinici siano limitati (assenza di informazioni sulla terapia farmacologica e assenza di un esame neurologico dettagliato) **viene riferito un quadro clinico stazionario.**

**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 flessione-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.



Conclusioni:

Dalla visione delle cartelle cliniche pervenute, si può concludere che il quadro clinico neurologico è rimasto stazionario dal 2012. Gli effetti collaterali riportati sono compatibili con la sindrome post rachicentesi.

**10° paziente TR10****Morbo di Parkinson****Paziente adulto**

4 infusioni effettuate

12 aprile 2012

31 luglio 2013

4 ottobre 2013

3 dicembre 2013

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

Dopo il primo trattamento, a distanza di due mesi il paziente riferisce miglioramento nell'uso delle mani e nella resistenza alla camminata, risultati documentati da scale di valutazione.

Non sono state eseguite indagini strumentali.

Non e' documentata la eventuale terapia farmacologica concomitante.

VALUTAZIONE TERAPIA: apparente miglioramento.

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.

Non è riportata nessuna nuova visita.



Aggiornamento del 18 dicembre 2013

Nessuna variazione del database

Aggiornamento del 14 gennaio 2014

E' stato effettuato un controllo neurologico in data 2 dicembre 2013; si riporta: "Riferisce netto peggioramento della sintomatologia extrapiramidale da 3 gg. Riferisce di sentirsi migliorato: ha sospeso la somministrazione del Mirapexin alla sera, riferisce miglioramento nell'utilizzo della chitarra. Riferisce occasionale freezing e festinazione ma non sa riferirne la frequenza. Scala di Hoehn e Yahr modificata (grado di disabilità): stadio 2 coinvolgimento bilaterale senza alterazioni dell'equilibrio. (Stesso valore in data 16 febbraio 2012)".

Non si capisce se il paziente si è autosospeso il Mirapexin o se è stato sospeso dal neurologo curante; il quadro così come riportato non lascia intravedere nessun miglioramento. Il neurologo che ha effettuato la suddetta visita non ha riempito la casella **VALUTAZIONE DELLA TERAPIA**

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 effettuata.

INFORMAZIONI RIPORTATE NELLE CARTELLE CLINICHE

Cartelle Cliniche (invio del 18 dicembre). In data 25 marzo 2014 viene riportato l'esito di una nuova visita in cui si apprende che: "Il paziente riferisce soggettivo miglioramento che nota come assenza di tremore nel periodo di copertura



dell'assunzione della terapia medica (non è dato sapere cosa si intenda e/o a cosa corrisponda il periodo di copertura). Alla visita neurologica la valutazione motoria passa da un punteggio di 25.5/108 ad un punteggio di 26.5/108. Resta inalterato il valore della scala di Hoehn e Yahr: stadio 2".

Dalla visione delle tre cartelle cliniche corrispondenti alle tre infusioni sostanzialmente non si evincono novità con quanto già riportato nel database.

Si tratta di un paziente adulto sofferente da circa un quindicennio di morbo di Parkinson. Dopo la prima infusione ne è seguita un'altra a distanza di quattordici mesi in cui un sanitario rilevava: "Modesto recupero dell'anosmia; riferito lieve miglioramento soggettivo della grafia dei movimenti fini. Nella cartella compilata prima dell'ultima infusione, cioè dopo un mese, un sanitario riferisce: "Il paziente affetto da morbo di Parkinson riferisce stazionarietà sintomatologica. Calo ponderale. Mantiene l'olfatto recuperato dopo la prima infusione".

Non viene riportata la concomitante terapia farmacologica, né la sua eventuale variazione. Assenza di test specifici eseguiti per la valutazione dell'andamento morbo di Parkinson.

Conclusioni:

Da quanto sopra non si può esprimere un giudizio dell'effetto della metodica stamina, dove in questo caso l'effetto più eclatante sarebbe un miglioramento dell'olfatto riferito dal paziente stesso. Miglioramento ottenuto con una sola infusione e presente anche a distanza di 14 mesi.

**11° paziente DS11****Leucodistrofia metacromatica****Paziente pediatrico****6 infusioni effettuate**

10 dicembre 2012

14 marzo 2013

10 giugno 2013

6 agosto 2013

22 ottobre 2013

17 dicembre 2013

INFORMAZIONI RIPORTATE NEL DATABASE

Valutazione del 30 settembre 2013

Non sono riportate conclusioni o commenti nelle caselle **VALUTAZIONE TERAPIA**.

Non sono presenti i risultati di eventuali indagini strumentali eseguite ad esclusione di un EMG eseguito nel novembre 2012.

Dalle tre visite neurologiche non risultano evidenti segni di miglioramento obiettivo.

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 22 ottobre 2013.



Non è riportata nessuna nuova visita

Aggiornamento del 18 dicembre 2013

Nessuna variazione del database

Aggiornamento del 14 gennaio 2014

In data 17 dicembre 2013 è stata effettuata una visita neurologica: si riporta integralmente quanto presente nel database: "Severa compromissione neuropsichica. Postura in opistotono. Motricità spontanea poverissima. Tono fluttuante agli arti superiori con ipertono estensorio e mani chiuse a pugno per minima stimolazione. Agli arti inferiori ipertono con piedi in equinismo. **Quadro neurologico invariato**".

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.

Insorgenza del quadro clinico intorno all'anno e mezzo.

La diagnosi è stata posta nel 2011, non a Brescia ma in altra sede (ospedale Meyer di Firenze).



Il paziente effettuava a **Giugno 2011**:

EEG: nella norma

Elettroencefalografia VCM-VCS (velocità conduzione motoria e velocità di conduzione sensitiva): quadro di polineuropatia sensitivo-motoria simmetrica prevalente sui distretti distali a carattere misto mielino assonopatico

BAEP: diffuso incremento della latenza

PES: nella norma

Stato redox T0-T60, Dosaggio quantitativo di Ig, oligosaccaridi, aminoacidemia, α FP: nella norma

Acidi organici urinari: nella norma

Dosaggio enzimi lisosomiali: ridotta attività enzimatica di Arilsolfatasi A leucocitaria (11 nM/mg/h, VN 70-290); aumentata attività Arilsolfatasi B (292 nM/mg/h, VN 80-155)

RMN: lieve iperintensità di segnale nella sostanza bianca

Nel ricovero di luglio 2011 effettuava:

Estrazione e conservazione del DNA (analisi molecolare del gene ARSA): mutazione in eterozigosi composta

Separazione leucocitaria per controllo attività enzimatica di Arilsolfatasi A leucocitaria: conferma del deficit di Arilsolfatasi A plasmatica (0.16 nM/min/ml, VN 0.35-1.00) e leucocitaria (9.3 nM/mg/h, VN 70-290). Il dosaggio di Arilsolfatasi B è risultato aumentato (292 nM/mg/h, VN 80-155), l'enzima di controllo B galattosidasi leucocitaria è risultato nella norma (149 nM/mg/h, VN 90-250)

PEV: nei limiti della norma

Dai dati clinico-laboratoristici e strumentali eseguiti, si concludeva che il quadro era suggestivo di **Leucodistrofia Metacromatica tardo infantile**

Si tratta di un caso in cui i genitori del paziente ad ogni ricovero successivo alla prima infusione riferiscono miglioramenti del quadro clinico neurologico/generale.

Per correttezza metodologica verranno parallelamente riportate, se pur in modo succinto, le valutazioni dei genitori e le valutazioni dei clinici dell'ospedale.



Prima cartella: data ricovero 26/11/2012. "Quadro di tetraparesi spastica e non pronuncia alcuna parola". "Severa compromissione neuropsichica. Capo normoconformato mobile. Mimica simmetrica. Piange. Prevalente postura in ipertono con iperestensione di capo e tronco spesso in opistotono. Muscolatura distrofica. ROT non evocabili. Piedi in equinismo".

Seconda cartella: data ricovero 13 marzo 2013. GENITORI: "dalla dimissione dal nostro reparto i genitori riferiscono transitorio miglioramento della motilità spontanea (spt agli AASS), del tono muscolare, del pianto e dell'interazione. I genitori collocano temporalmente tale miglioramento a circa 1 mese dalla dimissione dal nostro reparto; successivamente si sarebbe assistito ad un graduale ritorno alle condizioni cliniche di partenza. I genitori riferiscono un miglioramento anche dell'alvo". CLINICI: "Paziente con severa compromissione neuropsichica. Capo mantenuto preferenzialmente a sinistra. Pupille non reagenti alla luce. Motricità spontanea poverissima. Mani mantenute chiuse a pugno e piedi in equinismo. Trofismo muscolare scadente. ROT non evocabili agli arti inferiori; ipoevocabili ai superiori".

Terza cartella: data ricovero 9 giugno 2013. GENITORI: "Il papà riferisce lieve miglioramento della motilità spontanea soprattutto agli arti superiori, del tono muscolare con riduzione dei pattern in iperestensione e motilità spontanea più fluida. La pz appare più tranquilla meno irritabile". CLINICI: "Controllo neurologico: severa condizione neuropsichica. Capo mantenuto in lieve rotazione a sn. Occhi mantenuti chiusi. Mimica simmetrica. Pianto valido. Arti superiori mantenuti a schermidore, arti inferiori estesi con piedi in equinismo. ROT ipoevocabili arti superiori, non evocabili agli inferiori. Trofismo ridotto. Tono muscolare fluttuante. Capo non controllato. Motilità spontanea poverissima (alcuni movimenti degli arti in seguito a stimoli esterni e a variazioni conseguenti del tono muscolare)".

Quarta cartella: 5 agosto 2013. CLINICI: "Severa compromissione neuropsichica. Piange durante la manipolazione. Capo ruotato verso sinistra. Pupille isocoriche e isocicliche, dubbia risposta alla luce. Atteggiamento prevalente in opistotono con ipertono flessorio agli arti superiori e ipertono estensorio agli arti inferiori. Tono muscolare fluttuante con ipotonia assiale, mani chiuse a pugno e



pie di equinismo. ROT agli arti inferiori non evocabili, deboli i ROT agli arti superiori. Durante la valutazione si segnalano movimenti di flessione alla mano destra e di estensione al piede destro". Quinta cartella: 21 ottobre 2013. CLINICI: "Severa compromissione neuropsichica. Postura in opistotono. Capo microcefalico. Pupille midriatiche, scarsamente reagenti alla luce. MOE: movimenti incoordinati; non fissa e non segue. Mimica simmetrica. Pianto afono. Motricità spontanea poverissima. Agli arti superiori tono fluttuante con ipertono estensorio e mani chiuse a pugno per minima stimolazione. Ipertono severo arti inferiori con piedi in equinismo. ROT vivaci arti superiori, non evocabili agli inferiori".

Conclusioni:

Da quanto sopra risulta impossibile rilevare un reale, seppur lieve, miglioramento e tantomeno correlarlo con l'utilizzo di cellule manipolate con il metodo stamina.



12° paziente GG12

SMA1

Paziente pediatrico

5 infusioni effettuate

17 dicembre 2012

15 aprile 2013

11 luglio 2013

8 ottobre 2013

13 gennaio 2014

INFORMAZIONI RIPORTATE NEL DATABASE

Valutazione del 30 settembre 2013

Riportate solo due visite: 5/12/2012 e 15/4/2013 da cui non risulta nessuna variazione del quadro clinico.

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 8 ottobre 2013; nello stesso giorno è stata effettuata una nuova visita neurologica.



Rispetto alla visita del 5 dicembre 2012 il paziente ha raddoppiato il peso corporeo. Permane la una grave ipotonia generalizzata con assenza di controllo del capo e del tronco e la non evocabilità dei ROT. Si segnalano come un anno fa movimenti di flessione estensione degli arti superiori.

La casella **VALUTAZIONE DELLA TERAPIA** non è compilata.

Aggiornamento del 18 dicembre 2013

Nessuna variazione del database

Aggiornamento del 14 gennaio 2014

Nessuna variazione del database

Aggiornamento del 13 febbraio 2014

Effettuata in data 13 gennaio 2014 una nuova infusione

Aggiornamento del 24 marzo 2014

Nessuna variazione del database

Aggiornamento del 1 ottobre 2014

Nessuna nuova infusione di cellule staminali. Si riferisce che in data 13 marzo 2014 alla convocazione per visita di controllo il/la paziente non si è presentato/a.

INFORMAZIONI RIPORTATE NELLE CARTELLE CLINICHE

Cartelle Cliniche (invio del 18 dicembre)

Nella cartella clinica del 7 ottobre 2010 si riporta: "Condizioni del paziente: paz. con grave insufficienza respiratoria in quanto affetto da SMA1, sottoposto in maniera continuativa a ventilazione meccanica con ventilatore domiciliare tramite tracheotomia e giunto in rianimazione



pediatrica per la prevista infusione di cellule mesenchimali staminali per via endovenosa ed endorachidea”.

Conclusioni:

Non vengono riferiti dai sanitari, né vengono riportati, segni di miglioramento della patologia di base.

**13° paziente GS13****SMA1****Paziente pediatrico**

5 infusioni effettuate

13 marzo 2013

29 aprile 2013

9 luglio 2013

1 ottobre 2013

10 dicembre 2013

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

Non viene riportata una valutazione della terapia.

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 1 ottobre 2013; il giorno precedente è stata effettuata una nuova visita neurologica.

Al momento risultano effettuate 3 visite: una pre-trattamento (13 marzo 2013), una un mese dopo (aprile 2013) e l'ultima, sopra riportata, dopo 3 infusioni effettuate.

Tra la prima e l'ultima visita sono passati circa 7 mesi e il paziente è passato da un peso di 8.5 kg a un peso di 9 kg.



Le pupille permangono isocoriche-isocicliche e reagenti alla luce. Permane un nistagmo orizzontale. Permane un quadro di ipotonia muscolare grave agli arti e all'asse. Non sono presenti acquisizioni posturali né controllo del capo.

Nella prima visita si segnalava la presenza "di movimenti parziali distali alle mani". Oggi si segnala "minimi movimenti di flessione di dita e mani, movimenti di abduzione e adduzione degli arti inferiori. Sono presenti vocalizzi modulati".

E' difficile evincere se sussiste una variazione del quadro neurologico.

Il medico esaminatore non ha compilato la casella **VALUTAZIONE DELLA TERAPIA**

Aggiornamento del 18 dicembre 2013

Nessuna variazione del database

Aggiornamento del 14 gennaio 2014

E' stato effettuato un controllo neurologico in data (presumibilmente in quanto non riportata) 10 dicembre 2013. Le condizioni neurologiche risultano nel complesso quanto meno invariate. Dalla prima visita effettuata 9 mesi prima il paziente ha avuto un incremento ponderale di 1,6 kg.

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 di cellule staminali. Si riferisce che in data 10 marzo 2014 alla convocazione per visita di controllo il/la paziente non si è presentato/a.



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.

**14° paziente GM14 (DECEDUTO)****SLA****Paziente adulto**

4 infusioni effettuate

14 marzo 2013

22 aprile 2013

3 giugno 2013

8 luglio 2013

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

Non viene riportata una valutazione della terapia, né si può evincere da quanto descritto nelle visite.

Non vengono riportati effetti collaterali legati alla procedura.

Aggiornamento del 29 ottobre 2013

Nessuna variazione del database

Aggiornamento del 25 novembre 2013

Non risultano effettuate ulteriori somministrazioni di cellule.

Rispetto al mese precedente è stata compilata la casella della VISITA DI PRETRATTAMENTO (14 marzo 2013); la descrizione risulta essere molto articolata e dettagliata rispetto a quanto riportato nelle altre due successive visite. Infatti nella ultima visita del 3 giugno 2013 alla casella DESCRIZIONE VISITA è esclusivamente e testualmente riportato: "Vigile e collaborante. Mantiene alimentazione con PEG".

Non è possibile valutare eventuali variazioni del quadro clinico neurologico.



Aggiornamento del 18 dicembre 2013

Nessuna variazione del database

Aggiornamento del 14 gennaio 2014

In data 9 gennaio 2013 nel database si riporta: "Si apprende dai parenti solo oggi, a seguito di nostra chiamata per programmazione di controlli, che la paziente è deceduta in data 28 novembre 2013 per riferito arresto cardiaco".

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

INFORMAZIONI RIPORTATE NELLE CARTELLE CLINICHE

Cartelle Cliniche (invio del 18 dicembre)

Si tratta di un paziente con una forma grave di SLA ad esordio bulbare considerata in immediato pericolo di vita. Portatrice di PEG. Nella prima cartella viene riportato un valore della scala ALSFRS di 6/40 (valore minimo 0).



Nella seconda cartella clinica a distanza di un mese dalla prima infusione il medico del reparto di Anestesia e Rianimazione riporta: "All'esame obiettivo la paziente accenna a movimenti degli arti inferiori. Monoparesi arto superiore sn".

Nella terza cartella non vengono riportate valutazioni neurologiche.

Nella quarta cartella dopo tre infusioni di staminali il medico riporta in cartella: "Riferito dai parenti iniziale movimento dell'arto superiore dx (? vedi sopra) già plegico. Tosse non efficace ma migliorata". Paziente portatrice ancora di PEG.

Conclusioni:

Da quanto sopra si può concludere che il quadro clinico del paziente è rimasto stazionario.

Si sottolinea che il paziente non ha più ricevuto infusioni da luglio 2013.



15° paziente LR15

M. di Niemann Pick A/B

Paziente pediatrico

4 infusioni effettuate

8 aprile 2013

20 maggio 2013

2 agosto 2013

15 novembre 2013

INFORMAZIONI RIPORTATE NEL DATABASE

Valutazione del 30 settembre 2013

Non valutato dai sanitari.

Dai dati a disposizione non è possibile una valutazione.

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

E' stata effettuata una nuova infusione in data 15 novembre 2013.



Nello stesso giorno è stato effettuato un secondo carotaggio da familiare.

In data 14 novembre 2013 è stata effettuata una nuova visita di controllo e una nuova ecografia addominale. Dalla visita neurologica non si evidenziano miglioramenti sostanziali rispetto a all'ultima effettuata il giorno 8 aprile 2013. Dalla ecografia addominale risulta che il diametro bipolare della milza è di 15,5 cm rispetto ai 16 cm misurati nella ecografia del 20 maggio 2013. E' impossibile al momento stabilire se questa riduzione sia significativa e/o esprima un trend futuro.

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.

Si apprende da fonti di stampa che la paziente è deceduta.

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.

**16° paziente MG16****SMA1****Paziente pediatrico**

3 infusioni effettuate

20 marzo 2013

5 luglio 2013

3 dicembre 2013

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

Non valutato dai sanitari.

Dai dati a disposizione non è possibile una valutazione.

Non vengono riportati effetti collaterali legati alla procedura.

Aggiornamento del 29 ottobre 2013

Nessuna variazione del database

Aggiornamento del 25 novembre 2013

Non sono riportate nuove infusioni.

E' stata riportata la visita del 3 luglio 2013, effettuata prima della seconda infusione. Testualmente recita "Ricovero presso anestesia e rianimazione pediatrica per insufficienza respiratoria. Ventilazione quasi costante non invasiva. Portatore di SNG".

Rispetto a quanto riportato nella visita pre-trattamento del 20 marzo 2013 è impossibile effettuare una valutazione clinica.



Aggiornamento del 18 dicembre 2013

Nessuna variazione del database

Aggiornamento del 14 gennaio 2014

In data 6 dicembre 2013 è stata effettuata una nuova valutazione. Si riporta integralmente quanto riferito alla voce DESCRIZIONE VISITA del database: "Ricovero presso anestesia e rianimazione pediatrica per insufficienza respiratoria. Ventilazione quasi costante non invasiva. Portatore di PEG dal 16 ottobre 2013. VISITA NEUROLOGICA: pupille isocoriche normoreagenti con fissazione e inseguimento presenti. Sorride all'esaminatore. Marcata ipotonia generalizzata; non controlla il capo e il tronco. Sono presenti movimenti distali agli arti inferiori. Per il resto non presenta motilità spontanea. ROT non evocabili".

Il presente quadro clinico è sovrapponibile a quello riscontrato nella visita pre-trattamento effettuata il 20 marzo 2013. Come detto dal 16 ottobre è stato necessario posizionare una PEG.

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

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.



17° paziente OM17

M. di Niemann Pick C

Paziente pediatrico

5 infusioni effettuate

9 aprile 2013

25 maggio 2013

2 agosto 2013

7 novembre 2013

21 gennaio 2014

INFORMAZIONI RIPORTATE NEL DATABASE

Valutazione del 30 settembre 2013

Una sola visita dopo il primo trattamento: si riferisce **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

E' stata effettuata una nuova infusione in data 7 novembre 2013.

In data 16 settembre 2013 è stato effettuato un secondo carotaggio dal padre.



In data 4 novembre 2013 è stata effettuata una nuova visita di controllo e una nuova ecografia addominale.

Alla visita neurologica di controllo si riscontra un grave deficit clinico non confrontabile con le visite neurologiche precedenti, in quanto non riportate.

All'esame ecografico viene testualmente riportato: "esame confrontato con il precedente del 23 maggio 2013 rispetto al quale i rilievi sono sostanzialmente invariati. Epatosplenomegalia, quest'ultima con diametro polo-polare di circa 13 cm".

Aggiornamento del 14 gennaio 2014

Nessuna variazione del database

Aggiornamento del 13 febbraio 2014

E' stata eseguita una nuova infusione in data 21 gennaio 2014.

Il paziente in data odierna pesa 25 kg. In data 9 aprile 2013 pesava 27,3 kg, mentre in data 20 maggio 2013 pesava kg 26,5.

La visita neurologica eseguita in data odierna testualmente riporta: "Vigile, pupille isocoriche, isocicliche, reagenti alla foto stimolazione con fissazione ed inseguimento presenti. Mimica simmetrica. Arti superiori: tono ridotto, deformità in flessione ai polsi e alle dita. ROT evocabili. Arti inferiori: tono fluttuante con ipertono incostante a sinistra, deformità con deviazione verso sinistra, ROT non evocabili, RCP in lieve estensione delle dita a sinistra. Motricità spontanea molto povera, non acquisizioni posturali". Tale visita neurologica è sovrapponibile a quella del 4 novembre 2013.

Aggiornamento del 24 marzo 2014

Nessuna variazione del database

Aggiornamento del 1 ottobre 2014

Nessuna nuova infusione. In data 13 marzo 2014 nella casella DESCRIZIONE VISITA viene riportato: "convocato per visita di controllo: non si è presentato".



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.



18° paziente DM18

SMA1

Paziente pediatrico

4 infusioni effettuate

22 aprile 2013

17 giugno 2013

23 agosto 2013

19 novembre 2013

INFORMAZIONI RIPORTATE NEL DATABASE

Valutazione del 30 settembre 2013

Vengono riportati solo i dati clinici relativamente alla visita pre-trattamento. La mancanza di visite successive non permette la valutazione del paziente.

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

Nuova infusione il giorno 19 novembre 2013.

E' stata effettuata una visita neurologica il giorno 18 novembre 2013. E' possibile confrontarne i risultati con quella effettuata il giorno 22 aprile 2013 (sette mesi prima). Il quadro clinico

Pag. 90 a 148

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



neurologico è sostanzialmente invariato. Da segnalare che il paziente portatore di PEG già dall'inizio della prima infusione nel settembre 2013 ha necessitato di una tracheotomia.

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

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.



19° paziente MF19

Morbo di Krabbe

Paziente pediatrico

9 infusioni effettuate

21 marzo 2013

29 aprile 2013

13 giugno 2013

22 agosto 2013

29 ottobre 2013

13 gennaio 2014

28 febbraio 2014

7 giugno 2014

22 luglio 2014

INFORMAZIONI RIPORTATE NEL DATABASE

Valutazione del 30 settembre 2013

Prima della quarta infusione viene rilevata **STAZIONARIETA'** del quadro clinico.

A seguito della quarta infusione: "Comparsa di modesto esantema agli arti inferiori risolto il giorno successivo alla dimissione."

Aggiornamento del 29 ottobre 2013

Nessuna variazione del database

Aggiornamento del 25 novembre 2013

E' stata effettuata una quinta infusione di cellule mesenchimali in data 29 ottobre 2013.

Non vengono riportate nuove visite.



Aggiornamento del 18 dicembre 2013

Nessuna variazione del database

Aggiornamento del 14 gennaio 2014

Nessuna variazione del database

Aggiornamento del 13 febbraio 2014

Il giorno 13 gennaio 2014 è stata eseguita la sesta infusione di cellule e nella stessa data è stata effettuata una nuova visita neurologica il cui referto si riporta integralmente: “Kg 11.8; VISITA NEUROLOGICA: severa compromissione neuropsichica. Capo mobile. Pupille isocoriche, isocicliche, reagenti debolmente alla luce. Non presenti la fissazione e l’inseguimento ottico. Mimica simmetrica. Ipertono spastico in flessione agli arti superiori e in estensione agli inferiori. ROT vivaci. Motricità spontanea poverissima. Alla trazione e da seduto il controllo del capo è incostante con tendenza alla caduta in avanti e indietro (prima non controllo)”.

La casella **VALUTAZIONE TERAPIA** del database non è compilata.

Non si evincono variazioni del quadro neurologico da quanto refertato nella visita effettuata prima dell’inizio del trattamento con il metodo stamina (21 marzo 2013).

Aggiornamento del 24 marzo 2014

Effettuata una nuova infusione del denominato preparato Stamina in data 28 febbraio 2014.

Effettuata una nuova visita neurologica in data 27 febbraio 2014 . Si riporta testualmente: “ Kg11. VISITA NEUROLOGICA. Severa compromissione neuropsichica. Pupille isocoriche, isocicliche, reagenti debolmente alla luce. Non evocabile inseguimento e fissazione ottica. Mimica simmetrica. Tetra paresi spastica con severo ipertono in flessione degli arti sup. e in estensione agli inferiori. Clono alle dita del piede destro, incostantemente evocabile. ROT (riflesso osteotendineo) evocabili con difficoltà per l’ipertono. Rotulei evocabili, vivaci e scattanti. RCP (riflesso cutaneo plantare) sventagliamento delle dita e dorsi flessione alluci. Alla trazione capo mantenuto dorsi flesso. Non mantiene in autonomia la posizione seduta.” La casella **VALUTAZIONE TERAPIA** non è compilata.



Aggiornamento del 1 ottobre 2014

Sono riferite due nuove infusioni: 7 giugno 2014 e 22 luglio 2014.

Sono riportate i risultati di due nuove visite di controllo, di cui si riporta integralmente il testo:

✓ **Visita 6 giugno 2014**

“Eseguita dal Dr. Andolina: rispetto all’ultimo controllo (dicembre 2013) netto peggioramento dei parametri psicomotori. Non segue con lo sguardo. Atteggiamento costantemente sofferente probabilmente per contratture muscolari. In posizione seduta (sorretto) non regge il capo. Grave spasticità ad arti superiori e inferiori. Avambracci in posizione obbligata in flessione. Babinski e iperreflessia rotulea”. Vuota la casella

VALUTAZIONE TERAPIA

✓ **Visita 22 luglio 2014**

“Eseguita dal Dr. Andolina: posizione fissa in flessione di braccio e avambraccio. Iper tono generalizzato ma senza contratture. Segue con lo sguardo. EEG: tracciato espressione di anomalie di organizzazione e di anomalie lente ed occasionali elementi atipici localizzati. EMG: elettroencefalogramma nervo SPE destro e sinistro: reperti nei limiti delle variazioni fisiologiche. Potenziali evocati visivi: risposte visive corticali, evocate mediante stimolo non strutturato, nei limiti delle variazioni fisiologiche. Vuota la casella **VALUTAZIONE TERAPIA**

Conclusioni:

Da quanto sopra si può concludere che il quadro clinico del paziente è rimasto quantomeno stazionario.

INFORMAZIONI RIPORTATE NELLE CARTELLE CLINICHE

Cartelle Cliniche (invio del 18 dicembre)

Sono state inviate solo 4 cartelle cliniche, corrispondenti alle prime 4 infusioni sopra riportate.



Si tratta di un paziente affetto da Leucodistrofia di Krabbe, diagnosticata nel gennaio 2013 presso un altro centro (AO Universitaria Meyer di Firenze), in seguito ad insorgenza di paraparesi spastica ad esordio acuto/subacuto con riscontro alla RMN encefalo di alterazioni della SB ed impregnazione della cauda equina, in bambino con ritardo delle acquisizioni motorie, deficit di Galattocerebrosidasi su spot di sangue intero: reperti compatibili con leucodistrofia di Krabbe).

Dosaggio (12.01.13) della Galattocerebrosidasi: 0,05 mmol/l/h (V.N. 0,52-6,37)

Dosaggio galattocerebrosidasi su leucociti (24.01.13): 0,2 mmol/l/h (controllo: 5,1)

L'attività della galattocerebrosidasi è nel range dei valori riscontrati nei pazienti affetti da malattia di Krabbe.

In occasione del ricovero del 20.03.2013 (relativo alla prima infusione) l'esame neurologico all'ingresso evidenziava "severa compromissione neuropsichica. Capo mobile, circonferenza cranica 48 cm (5°-10° percentile). Pupille isocoriche isocicliche, reagenti alla luce. Non evocabile fissazione e inseguimento ottico. Mimica simmetrica. Motricità spontanea povera. Tetraparesi spastica con tono muscolare fluttuante. Riflessi rotulei vivaci. Ipotonia assiale. Da seduto, in braccio alla mamma, non controllo del capo e del tronco. Sorride alla voce dei genitori e si consola in braccio alla mamma".

In cartella clinica presente copia della dichiarazione dei genitori in cui si legge che **"sono a conoscenza che le cellule staminali infuse provengono da donatore non familiare"**.

In occasione del ricovero del 28.04.2013 (relativo alla seconda infusione) all'esame obiettivo neuropsichico all'ingresso viene riportato "...quadro di tetraparesi spastica con tono muscolare fluttuante. Prevale ipertono flessorio agli AASS ed ipertono estensorio agli AAII" il restante esame è invariato rispetto al precedente controllo.

In occasione del ricovero del 12.06.2013 (relativo alla terza infusione) all'esame obiettivo neurologico all'ingresso viene riportato ".....quadro di tetraparesi spastica con importante ipertono



ai 4 arti. ROT ipoevocabili agli arti superiori non evocabili i rotulei. RCP in estensione. Incostante controllo del capo da seduto” **il restante esame è invariato rispetto al precedente controllo.**

In occasione del ricovero del 19.08.2013 (relativo alla quarta infusione) all’esame obiettivo neurologico all’ingresso viene riportato “Paziente con severa compromissione neuropsichica. Capo mobile. Pupille isocoriche isocicliche, debolmente reagenti alla luce. Non evocabile fissazione e inseguimento ottico. Mimica simmetrica. Motilità poverissima, simmetrica. Ipertono ai 4 arti, spastico. Riflessi rotulei scattanti. RCP: reazione a ventaglio delle dita e dorsiflessione alluce bilateralmente Ipotonia assiale. Ipotonia assiale. Non controlla il capo”.

In data 22.08.2013 è stata effettuata la quarta infusione di cellule staminali manipolate secondo il metodo stamina. Nella stessa giornata comparsa di eritema a livello degli arti associato ad irritabilità del bambino. Apressia. La sintomatologia si è risolta dopo somministrazione di paracetamolo ed antistaminico per os. Il giorno 23 nuova comparsa di alcune lesioni eritematose agli arti superiori, al tronco e all’addome, per cui è stato somministrato Tinset.

La cartella clinica relativa alla 5° infusione non è stata inviata.

Conclusioni:

Da quanto sopra riportato, il quadro clinico neurologico è **rimasto sostanzialmente invariato** dopo le infusioni di cellule staminali manipolate secondo il metodo stamina.



20° paziente VV20

M. di Niemann Pick C

Paziente pediatrico

5 infusioni effettuate

7 maggio 2013

21 giugno 2013

27 agosto 2013

29 ottobre 2013

17 dicembre 2013

INFORMAZIONI RIPORTATE NEL DATABASE

Valutazione del 30 settembre 2013

Viene riportata solo la visita pre-trattamento: non è quindi valutabile dai clinici.

Dai dati a disposizione non è possibile una valutazione.

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 quarta infusione di cellule mesenchimali in data 29 ottobre 2013.

Si riporta integralmente il referto prodotto a seguito di una visita neurologica effettuata il giorno 29 ottobre 2013 (lo stesso della quarta infusione, dopo tre infusioni ricevute): "Compromissione neuropsichica. Sguardo ipervigile, pupille isocoriche isocicliche, reagenti alla luce. Ipertrofia gengivale. Quadro di tetraparesi con tono fluttuante. ROT ipereccitabili nelle sedi di elezione.



Passaggi posturali non adeguati. Si segnala deformità toracica. Scoliosi destro convessa e deformità ai piedi”.

La casella **VALUTAZIONE TERAPIA** risulta non compilata.

Da quanto riportato negli aggiornamenti non si possono fare delle valutazioni.

Aggiornamento del 18 dicembre 2013

Nessuna variazione del database

Aggiornamento del 14 gennaio 2014

Si segnala solo una nuova infusione, la quinta, in data 17 dicembre 2013.

Aggiornamento del 13 febbraio 2014

Nessuna variazione del database

Aggiornamento del 24 marzo 2014

Nessuna variazione del database

Aggiornamento del 1 aprile 2014

Non sono state effettuate nuove infusioni.

Viene riportato il referto di una visita medica effettuata il 1 aprile 2014. Da tale referto, peraltro molto dettagliato rispetto ai precedenti, non si evincono miglioramenti.

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.



21° paziente EH21

M. di Niemann Pick C

Paziente pediatrico

4 infusioni effettuate

16 maggio 2013

25 giugno 2013

30 agosto 2013 (addensamento pleuroparenchimale)

12 novembre 2013

INFORMAZIONI RIPORTATE NEL DATABASE

Valutazione del 30 settembre 2013

Viene riportata solo la visita pre-trattamento: non valutato dai clinici.

Dai dati a disposizione non è possibile una valutazione.

La preparazione per infusione endorachidea (ml 1,5 – cell 2.20E+06), su indicazione del medico prescrittore, è stata infusa endovena. Eventi avversi: tachicardia, irritabilità, ipertermia, successiva comparsa di addensamento pleuroparenchimale comparso il giorno della terza infusione, in paziente ossigeno dipendente con ridotta clearance delle secrezioni.

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 12 novembre 2013 effettuata una nuova infusione.

In data 11 novembre effettuata una visita neurologica (di controllo 3° ciclo). Risultano al momento nel database per questo paziente due sole visite, la prima delle quali, quella di pre-trattamento effettuata il 16 maggio 2013. A distanza di 6 mesi viene confermata una severa compromissione neuro psichica, mimica simmetrica, motricità spontanea poverissima, tetraparesi spastica con ipertono estensorio ai 4 arti, piedi in deformità in equinismo e ROT non evocabili. Nella prima visita le pupille descritte come isocoriche e isocicliche erano debolmente reagenti alla luce. Nell'ultima visita pur rimanendo isocoriche e isocicliche non sono reagenti alla luce.

Manca una indagine ecografica aggiornata per confrontare i diametri dei visceri splancnici acquisiti nella prima visita.

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

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.



22° paziente ML22

M. di Parkinson

Paziente adulto

4 infusioni effettuate

30 aprile 2013

10 giugno 2013

6 agosto 2013

22 ottobre 2013

INFORMAZIONI RIPORTATE NEL DATABASE

Valutazione del 30 settembre 2013

Non viene riportata nessuna visita.

Dopo la terza infusione: "Lombalgia modesta post infusione, trattata con antidolorifici, risolta per la dimissione".

Aggiornamento del 29 ottobre 2013

Viene riportata la visita PRE-TRATTAMENTO del 29 aprile 2013.

Non ci sono al momento valutazioni.

Aggiornamento del 25 novembre 2013

E' stata effettuata una quarta infusione di cellule staminali mesenchimali in data 22 ottobre 2013; il giorno precedente è stata effettuata una visita neurologica di controllo (praticamente dopo tre somministrazioni di staminali). **Sembrerebbe che non ci siano stati miglioramenti.**

Non è stata riempita la casella VALUTAZIONE TERAPIA



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

INFORMAZIONI RIPORTATE NELLE CARTELLE CLINICHE

Cartelle Cliniche (invio del 18 dicembre)

Si tratta di un paziente che nel corso di 2013 ha ricevuto 4 infusioni a distanza di un mese l'una dall'altra. Sono presenti quattro cartelle cliniche corrispondenti ai rispettivi ricoveri.

Come nelle altre cartelle cliniche quasi tutte le date sono state cancellate rendendo difficoltosa la ricostruzione della storia clinica.

Nella cartella del primo maggio 2013 si riferisce che "il paziente viene ricoverato per Sindrome di Parkinson non controllata farmacologicamente". Alla visita medica un sanitario riporta: "Paziente adulto (oltre 60 anni) affetto da Parkinson inserito nel protocollo stamina.....Condizioni generali buone. Sensorio integro. Non limitazioni alla mobilità. Non sono segnalate patologie infiammatorie



o infezioni che controindicano la procedura". La terapia per il Parkinson (foglio con data cancellata) consisteva in Mirapexin 1.05 mg e Artane 2 mg/die.

Quaranta giorni dopo in cartella clinica si riporta: "Pz affetto da M. di Parkinson riferisce piccoli miglioramenti non obiettivabili. Migliorato il livello di attenzione. Non assume L-dopa. Comparsa di tremore in stato di emotività. Condizioni generali discrete".

Dopo altri due mesi: "Situazione stazionaria non riferisce aggravamento né segni di infezione in atto". Alla terapia è stato aggiunto Lyseen, Mobic, Gladio ed Efferalgan.

Nell'ultima cartella del 23 ottobre 2013 un medico riporta: "Riferisce negli ultimi mesi dolori lombari dovuti a patologia vertebrale accertata con RM. Stazionarietà della malattia. Lieve miglioramento del campo visivo". Non viene riportata una variazione della terapia.

Conclusioni:

Da quanto sopra, dopo tre infusioni, non si riscontrano miglioramenti oggettivi e obiettivabili.



23° paziente MU23

Atrofia Multisistemica

Paziente adulto

(il paziente è deceduto)

1 infusione effettuata

28 febbraio 2012

INFORMAZIONI RIPORTATE NEL DATABASE

Deceduto 12 marzo 2012.

Il paziente circa due settimane dopo la prima infusione è deceduto.

Non si hanno notizie di eventi dopo l'infusione.

Aggiornamento del 1 ottobre 2014

Nessuna variazione del database

INFORMAZIONI RIPORTATE NELLE CARTELLE CLINICHE

Cartelle Cliniche (invio del 18 dicembre)

Si tratta di una sola cartella clinica aperta il 27 febbraio 2012 per ricovero del paziente in occasione della prima infusione di cellule staminali manipolate con il metodo stamina. Si tratta di un paziente in gravi condizioni di salute affetto da "Parkinsonismo atipico (Atrofia multisistemica)". Per la valutazione neurologica è riportata una relazione clinica alla dimissione del Centro S. Raffaele del Monte Tabor del 28 maggio 2010.



Agenzia Italiana del Farmaco

AIFA

Conclusioni:

Data la mancanza di una valutazione clinica successiva alla prima infusione non è possibile esprimere nessun giudizio. Sorprende che non sia stato richiesto riscontro autoptico.



23° paziente RG23

M. di Niemann Pick C

Paziente pediatrico

4 infusioni effettuate

13 giugno 2013

8 luglio 2013

13 settembre 2013

21 gennaio 2014

INFORMAZIONI RIPORTATE NEL DATABASE

Valutazione del 30 settembre 2013

E' presente solo la visita pretrattamento: non valutata, non valutabile.

Non vengono riportati effetti collaterali legati alla procedura.

Aggiornamento del 29 ottobre 2013

Viene riportata una terza somministrazione di staminali effettuata il 13 settembre 2013; nello stesso giorno viene riportato il risultato di una VISITA GENERALE che testualmente recita:

“Deambulazione limitata e aiutata. I genitori negano miglioramento neurologico.”

Aggiornamento del 25 novembre 2013

Nessuna variazione del database

Aggiornamento del 18 dicembre 2013

In data 22 novembre 2013 è stato eseguito un nuovo carotaggio da donatore familiare.

Aggiornamento del 14 gennaio 2014



Nessuna variazione del database

Aggiornamento del 13 febbraio 2014

Il giorno 21 gennaio 2014 è stata effettuata una nuova infusione.

Aggiornamento del 24 marzo 2014

Nessuna variazione del database

Aggiornamento del 1 ottobre 2014

Non viene segnalata nessuna nuova infusione.

Viene riportato il referto di una visita condotta in data 20 gennaio 2014, ovvero circa un anno fa. In tale data venne anche effettuata l'ultima infusione. Si tratta di una visita neurologica molto dettagliata e particolareggiata. Descrive il quadro neurologico del momento senza però esprimere pareri di efficacia o di paragone con i precedenti referti. La casella **VALUTAZIONE TERAPIA** è vuota.

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.



24° paziente AE24

M. di Parkinson

Paziente adulto

5 infusioni effettuate

4 giugno 2013

5 luglio 2013

9 settembre 2013

5 novembre 2013

8 gennaio 2014

INFORMAZIONI RIPORTATE NEL DATABASE

Valutazione del 30 settembre 2013

Viene riportata solo la visita di pre-trattamento: non valutato.

Dai dati a disposizione non è possibile una valutazione.

Non vengono riportati effetti collaterali legati alla procedura.

Aggiornamento del 29 ottobre 2013

Viene riportata una terza somministrazione di staminali effettuata il 9 settembre 2013; nello stesso giorno è stata effettuata una visita di controllo il cui referto testualmente recita:

“Riferisce lieve miglioramento dell’autonomia del movimento. Miglior trofismo muscolare”.

Aggiornamento del 25 novembre 2013

Nessuna variazione del database

Aggiornamento del 18 dicembre 2013



In data 5 novembre 2013 è stata effettuata una nuova infusione di cellule staminali.

Al momento risultano effettuate due visite neurologiche: una in data 4 giugno 2013 (visita pre-trattamento) ed una il giorno 4 novembre 2013 (visita controllo 3° ciclo). E' difficile affermare con certezza se ci sia stata una variazione e di che tipo del quadro clinico.

Tale difficoltà nasce dall'assenza di esami strumentali e dal fatto che la seconda visita risulta molto più dettagliata della prima. Inoltre solo nella seconda visita vengono riferiti dei punteggi di test specifici.

"La paziente riferisce soggettivo miglioramento del quadro motorio dopo il trattamento con cellule staminali, in particolare una minore sensazione di impaccio nei movimenti. Il dosaggio di L-Dopa giornaliero è stato ridotto con miglioramento soggettivo dei movimenti involontari".

Dal confronto dei risultati delle due visite effettuate si può affermare che non ci sia stato un miglioramento oggettivo persistendo un quadro di compressione motoria.

La casella VALUTAZIONE DELLA TERAPIA non risulta compilata.

Aggiornamento del 14 gennaio 2014

Nessuna variazione del database

Aggiornamento del 13 febbraio 2014

Effettuata una nuova infusione in data 8 gennaio 2014. Non sono riferite nuove visite.

Aggiornamento del 24 marzo 2014

Nessuna variazione del database

Aggiornamento del 1 ottobre 2014

Nessuna nuova infusione effettuata. In data 8 aprile 2014 alla convocazione per una visita di controllo non si è presentato nessuno.

INFORMAZIONI RIPORTATE NELLE CARTELLE CLINICHE



Cartelle Cliniche (invio del 18 dicembre)

Le cartelle cliniche ricevute riguardano solo le prime tre infusioni. Le notizie relative al giorno della quarta infusione sono state invece fornite dal database.

Dalla visione delle cartelle cliniche si conferma quanto precedentemente riportato nel database stesso.

Si conferma comunque che "Dal confronto dei risultati delle due visite effettuate si può affermare che non ci sia stato un miglioramento oggettivo persistendo un quadro di compromissione motoria".



25° paziente AG25

M. di Krabbe

Paziente pediatrico

4 infusioni effettuate

31 maggio 2013

9 agosto 2013

18 ottobre 2013

17 dicembre 2013

INFORMAZIONI RIPORTATE NEL DATABASE

Valutazione del 30 settembre 2013

Viene riportata solo la visita pre-trattamento: non valutato.

Dai dati a disposizione non è possibile una valutazione.

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 terza infusione di cellule staminali il giorno 18 ottobre 2013.

Non vengono segnalate nuove visite mediche.

Aggiornamento del 18 dicembre 2013

In data 18 ottobre 2013 è stato eseguito un nuovo carotaggio da donatore familiare.

Non vengono riportate nuove infusioni né nuove visite.



Aggiornamento del 14 gennaio 2014

Si riporta integralmente il referto della visita neurologica effettuata il 17 dicembre 2013, giorno della IV° infusione: “severa compromissione neuropsichica. Motilità spontanea povera. Capo ipomobile, non evocabili fissazione ed inseguimento visivo. Movimenti oculari incoordinati. Mimica facciale povera e poco modulata. Arti superiori: tono muscolare e trofismo ridotto, movimenti scarsi, possibili solo su un piano. ROT non evocabili. Non afferra. Arti abdotti e semiflessi. Arti inferiori: tono e trofismo ridotti, movimenti possibili sul piano, ridotti per ampiezza. ROT non evocabili. RCP indifferenti bilateralmente. Acquisizioni posturali assenti. Peso Kg 12,5”. Non è possibile esprimere un giudizio di efficacia; comparando il risultato della visita di pre-trattamento sembrerebbe evidenziarsi un quadro sovrapponibile. Il peso del paziente pediatrico in 6 mesi si è ridotto di 0,3 Kg.

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.

INFORMAZIONI RIPORTATE NELLE CARTELLE CLINICHE

Cartelle Cliniche (invio del 18 dicembre)

Sono presenti 3 cartelle cliniche, corrispondenti alle tre infusioni sopra riportate.



Si tratta di un paziente affetto da leucodistrofia a cellule globoidi (Malattia di Krabbe), diagnosticata nel maggio 2011 presso altro centro in seguito ad insorgenza di irritabilità con pianto inconsolabile, perdita di alcune competenze e mancato controllo del capo.

La diagnosi è stata posta dopo l'effettuazione di esami specifici:

Dosaggio di Galattocerebrosidasi su leucociti: inferiore alla norma. L'attività della galattocerebrosidasi risulta sovrapponibile a quella dei pazienti affetti da malattia di Krabbe

Dosaggio di Galattocerebrosidasi su fibroblasti: L'attività della galattocerebrosidasi si conferma sovrapponibile a quella dei pazienti affetti da malattia di Krabbe

Analisi molecolare gene GALC (paziente): L'analisi conferma la diagnosi enzimatica di malattia di Krabbe

Analisi molecolare gene GALC (madre): portatrice della mutazione familiare

Analisi molecolare gene GALC (padre): portatore della mutazione familiare

Nel dicembre 2011 è stata sottoposta ad intervento di funduplicatio Nissen con gastrotomia e introduzione di terapia enterale mediante PEG.

Irregolarità del ritmo respiratorio e desaturazioni (per tale problema la paziente è seguita dalla Neuropsichiatria infantile).

Ipoglicemia a digiuno (per la quale la paziente è seguita presso l'endocrinologia pediatrica).

In occasione del ricovero del 29.05.2013 (relativo alla prima infusione) l'esame neurologico all'ingresso evidenziava "Paziente con severa compromissione neuropsichica. Capo scarsamente mobile spontaneamente (cc 47 cm). Non evocabile fissazione e inseguimento visivo. Pupille miotiche. Scosse dei globi oculari, rapide, bilaterali. Mimica povera. Palato ogivale. Scialorrea. O₂ dipendente. Motricità spontanea poverissima. Tono muscolare fluttuante con episodi di ipertono se viene mobilizzata (alla trazione si irrigidisce). ROT non evocabili. Piedi edematosi con piccoli movimenti delle singole dita. Alla stimolazione cutanea plantare presenta risposta delle dita dei piedi. Scoliosi sinistro-concava. Assente controllo del capo".



In occasione del ricovero del 08.08.2013 (relativo alla seconda infusione) viene riportato nella lettera di dimissione (copia presente in cartella clinica) che al controllo neurologico il quadro è invariato rispetto al precedente.

In occasione del ricovero del 17.10.2013 (relativo alla terza infusione) viene riportato nella relazione clinica della NPI (copia presente in cartella clinica) che “dopo l’avvio della terapia con cellule staminali viene riferita dai genitori la possibilità di volgere sia la testa che lo sguardo verso la fonte del suono o la luce, maggiore attività soprattutto nelle ore del mattino, mani e piedi più morbidi, riposo più tranquillo”

Tuttavia nella relazione si evidenzia una persistenza dell’irregolarità del ritmo respiratorio, con episodi di desaturazione e utilizzo pressoché continuo dell’ossigeno. Utilizza inoltre NIV notturna; e la conclusione dell’esame neurologico è che il quadro è sostanzialmente invariato.

Conclusioni:

Dalla visione delle cartelle cliniche si può concludere che il quadro clinico neurologico è rimasto sostanzialmente invariato dopo 3 infusioni di cellule staminali manipolate secondo il metodo stamina.



26° paziente LD26

SMA1

Paziente pediatrico

4 infusioni effettuate

24 maggio 2013

31 luglio 2013

15 ottobre 2013

8 gennaio 2014

INFORMAZIONI RIPORTATE NEL DATABASE

Valutazione del 30 settembre 2013

Viene riportata solo la visita pre-trattamento quindi al momento non è possibile una comparazione di efficacia prima/dopo.

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 terza infusione di cellule staminali il giorno 15 ottobre 2013.

Non vengono segnalate nuove visite mediche.

Aggiornamento del 18 dicembre 2013

Nessuna variazione del database.



Aggiornamento del 14 gennaio 2014

Nessuna variazione del database.

Aggiornamento del 13 febbraio 2014

In data 7 gennaio 2014 è stata effettuata una nuova infusione. Nello stesso giorno è stata effettuata una visita neurologica di controllo. Al momento sono disponibili per questo paziente 2 visite, una di pre-trattamento e quella sopracitata effettuata dopo circa 7 mesi: se ne riporta integralmente il testo per entrambe.

Visita di pre-trattamento effettuata il 25 maggio 2013

“Kg 8.7 ipotonia diffusa, al torace rumori trasmessi dalle prime vie. Alimentata con sondino naso gastrico. Ventilazione non invasiva CPAP. VISITA NEUROLOGICA: severa compromissione neurologica; capo dolico cefalico: emette alcuni suoni comunicativi in risposta alle domande. Pupille isocoriche, isocicliche, reagenti alla luce; ipomimia. Bocca mantenuta in semiapertura; iperplasia gengivale. Severa ipotonia diffusa. Agli art. superiori presenti movimenti volontari di flesso-estensione del polso e apertura e chiusura delle dita delle mani. Arti inferiori: non si evidenziano movimenti spontanei. Retrazione bilaterale tibio-tarsica e deformità piedi. ROT assenti. Nessuna acquisizione posturale”.

Visita di controllo effettuata il 7 gennaio 2014

“Kg 9.3. Severa compromissione neuropsichica. Mimica del volto presente. Comprensione buona. Presenti suoni gutturali a valenza comunicativa. Motricità spontanea molto povera. Trofismo scadente. Tetraipotonia. ROT non evocabili; non acquisizioni posturali; piedi con deformità in equinismo”.

La casella VALUTAZIONE TERAPIA è vuota.



Commento

Il quadro neurologico è sovrapponibile a quello della visita pre-trattamento.

Aggiornamento del 24 marzo 2014

Nessuna variazione del database

Aggiornamento del 1 ottobre 2014

Nessuna variazione del database

INFORMAZIONI RIPORTATE NELLE CARTELLE CLINICHE

Cartelle Cliniche (invio del 18 dicembre)

Nella cartella clinica del 14 ottobre 2013 i genitori "segnalano mantenimento dei miglioramenti già riscontrati dopo la prima infusione di cellule staminali mesenchimali; aumento della forza muscolare globale, diminuzione delle secrezioni (con conseguente minor necessità di frequenti aspirazioni), incremento ponderale e minor necessità di ventilazione assistita nelle ore diurne". Come in altri casi le dichiarazioni dei genitori non vengono al momento supportate da conferme dei sanitari.



27° paziente PM27

SMA1

Paziente pediatrico

4 infusioni effettuate

27 giugno 2013

20 agosto 2013

8 ottobre 2013

3 dicembre 2013

INFORMAZIONI RIPORTATE NEL DATABASE

Valutazione del 30 settembre 2013

Viene riportata solo la visita pre-trattamento: dai dati a disposizione non è possibile una valutazione di efficacia.

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 terza infusione di cellule staminali il giorno 8 ottobre 2013.

Non vengono segnalate nuove visite mediche.

Aggiornamento del 18 dicembre 2013

Nessuna variazione del database.



Aggiornamento del 14 gennaio 2014

E' stato effettuato un controllo neurologico in data 2 dicembre 2013. Si riporta integralmente:
"Severa compromissione neuropsichica. Aposturalità. Capo preferenzialmente ruotato a dx. Pupille isocoriche, isocicliche, debolmente reagenti alla luce. Nistagmo. Mimica povera, simmetrica; lingua mantenuta sporta con presenza di fascicolazioni. Motricità spontanea poverissima. Ipotonia diffusa, severa ROT non evocabili. RCP indifferente. Peso Kg 20".

Commento

Il quadro neurologico è sovrapponibile a quello della visita pre-trattamento.

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

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.



27° paziente SS27

M. di Parkinson

Paziente adulto

2 infusioni effettuate

29 febbraio 2012

26 aprile 2012

INFORMAZIONI RIPORTATE NEL DATABASE

Valutazione del 30 settembre 2013

A due mesi dall'ultimo trattamento viene riportato "un riferito peggioramento" ma che la variazione sintomatologica è "in linea con la malattia e non attribuibile al trattamento effettuato".

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. Del paziente non si hanno notizie cliniche dal 19 giugno 2012.



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

INFORMAZIONI RIPORTATE NELLE CARTELLE CLINICHE

Cartelle Cliniche (invio del 18 dicembre)

Dalla visione delle cartelle sostanzialmente si conferma quanto sopra riportato.

Più in dettaglio si specifica:

Nella prima cartella del 29 febbraio 2012, relativa alla prima infusione, è presente una relazione datata giugno 2012, ovvero dopo circa un mese dell'ultima infusione. In tale relazione redatta da un responsabile di U.S.D. Neurologia si riporta: "Vi è progressione della sintomatologia propria del quadro extrapiramidale, sintomatologia caratterizzata da maggior difficoltà cognitiva ben percepita dal paziente (difficoltà nella rievocazione e acquisizione di informazioni, difficoltà nella valutazione spaziale). Si effettua il monitoraggio delle funzioni cognitive al fine di accertare il peso della variazione e poterlo confrontare con l'analogo esame del 9 febbraio. Si precisa che la variazione sintomatologica è in linea con la malattia e non attribuibile al trattamento effettuato che si è reso necessario proprio per il quadro degenerativo evolutivo".

E' presente nella stessa cartella un documento datato 22 maggio 2012 che tra le altre cose riporta: "Con la presente si comunica che, a decorrere dalla data del 15 maggio, è interrotta la somministrazione di terapia cellulare e non saranno conclusi i cicli di terapia in corso. Restano

Pag. 123 a 148

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



naturalmente garantite la prosecuzione dei controlli clinici e l'erogazione della ordinaria assistenza da parte del Servizio sanitario nazionale". E' questo il documento cronologicamente più recente che riguarda il paziente in oggetto, del quale non si hanno ormai più notizie di nessun genere da circa 18 mesi.

E' impossibile valutare una qualsiasi efficacia clinica; il neurologo nell'ultima visita parla comunque di "variazione sintomatologica in linea con la malattia".

Conclusioni:

Si assiste ad un deterioramento delle funzioni cognitive che tuttavia potrebbe essere attribuito alla naturale progressione della malattia o a variazioni della terapia farmacologica, della quale non si hanno informazioni o, in ultima analisi, alle infusioni. Non sono note le motivazioni del *drop out* dal ciclo di infusioni.



28° paziente CM28

SLA

Paziente adulto

4 infusioni effettuate

4 luglio 2013

20 agosto 2013

18 ottobre 2013

10 dicembre 2013

INFORMAZIONI RIPORTATE NEL DATABASE

Valutazione del 30 settembre 2013

Viene riportata solo la visita pre-trattamento: non valutato.

Dai dati a disposizione non è possibile una valutazione.

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 terza infusione di cellule staminali il giorno 18 ottobre 2013.

Non vengono segnalate nuove visite mediche neurologiche.

Aggiornamento del 18 dicembre 2013

Nessuna variazione del database.



Aggiornamento del 14 gennaio 2014

E' stata effettuata una nuova infusione il 10 dicembre 2013; nello stesso giorno è stata effettuata una nuova visita neurologica che descrive un **quadro sovrapponibile alla visita di pre-trattamento del 3 luglio 2013.**

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

INFORMAZIONI RIPORTATE NELLE CARTELLE CLINICHE

Cartelle Cliniche (invio del 18 dicembre)

Sono presenti tre cartelle cliniche. Si conferma quanto riportato nel database. In particolare si può aggiungere che nella prima cartella viene riferito "Paziente affetto da SLA diagnosticata nel 2011. Presenta una paraparesi agli arti inferiori. Non deficit del tronco superiore e braccia. Nega disfagia". Nella seconda cartella il medico della Anestesia e Rianimazione riporta: "Non riferiti dal paziente miglioramenti del quadro sintomatologico dopo la prima somministrazione di cellule mesenchimali". Nella terza cartella clinica, dopo due infusioni e prima della terza, un sanitario dello stesso reparto riporta: "Il paziente riferisce stazionarietà della malattia. Modesto recupero di forza della gamba destra. Null'altro di nuovo".



Conclusioni:

Dai dati esaminati si può concludere che al momento il paziente presenta una stazionarietà del quadro clinico.



29° paziente FL29

M di Tay-Sachs

Paziente pediatrico

4 infusioni effettuate

5 luglio 2013

9 agosto 2013

24 settembre 2013

17 dicembre 2013

INFORMAZIONI RIPORTATE NEL DATABASE

Valutazione del 30 settembre 2013

Viene riportata solo la visita pre-trattamento: non valutato.

Dai dati a disposizione non è possibile una valutazione.

Non vengono riportati effetti collaterali legati alla procedura.

Aggiornamento del 29 ottobre 2013

Viene riportata esclusivamente una terza somministrazione di staminali avvenuta a settembre 2013.

Aggiornamento del 25 novembre 2013

Nessuna variazione del database

Aggiornamento del 18 dicembre 2013

In data quattro novembre 2013 è stato eseguito un nuovo carotaggio da donatore familiare.



Aggiornamento del 14 gennaio 2014

E' stata effettuata una nuova infusione di cellule in data 17 dicembre 2013. Nello stesso giorno è stata effettuata una visita il cui risultato è sovrapponibile a quello della visita pre-trattamento effettuata il 4 luglio 2013.

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

INFORMAZIONI RIPORTATE NELLE CARTELLE CLINICHE

Cartelle Cliniche (invio del 18 dicembre)

Non sono pervenute le cartelle cliniche di questo paziente.

Conclusioni

Non sono stati acquisiti dati sufficienti per valutare gli effetti delle 4 infusioni effettuate.

**30° paziente SM30****SLA****Paziente adulto**

4 infusioni effettuate

9 luglio 2013

23 agosto 2013

24 settembre 2013

26 novembre 2013

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

Viene riportata solo la visita pre-trattamento: non valutato.

Dai dati a disposizione non è possibile una valutazione.

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 26 novembre 2013 è stata effettuata una nuova infusione di cellule staminali.

Al momento risultano effettuate due visite neurologiche: una il giorno 10 luglio 2013 (visita pre-trattamento) ed una il giorno 26 novembre 2013 (visita controllo 3° ciclo).



Dal confronto dei risultati delle due visite effettuate il **quadro clinico complessivo può ritenersi invariato se non lievemente peggiorato**: la prima volta il punteggio ALSFRS-R TOTALE è di 24/48 (precedente 25/48); la seconda volta il punteggio ALSFRS TOTALE è di 16/40 (precedente 17/40). Il giorno 23 novembre 2013 posizionamento di catetere vescicale per sopraggiunta incontinenza.

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

INFORMAZIONI RIPORTATE NELLE CARTELLE CLINICHE

Cartelle Cliniche (invio del 18 dicembre)

Dall'aggiornamento del database risultano effettuate dal paziente 4 infusioni; le cartelle cliniche ricevute sono solo tre.

Dalla visione si conferma quanto riportato dal database; vale la pena di sottolineare che il paziente prima della prima infusione deambulava con appoggio ad una persona fuori casa, autonoma in casa, carrozzina per lunghi percorsi. Nella seconda cartella il medico del reparto di Anestesia e Rianimazione riferisce: "Paresi arti inferiori". Nella terza cartella un medico dello stesso reparto scrive: "Recupero della deambulazione sorretta e accompagnata da terzi".

**Conclusioni:**

Dopo quattro infusioni effettuate non si evidenziano, almeno per il momento, miglioramenti. Il giorno 23 novembre 2013, come detto, è sopraggiunta incontinenza urinaria.



31° paziente GM31

SCLEROSI LATERALE PRIMARIA

Paziente adulto

4 infusioni effettuate

9 luglio 2013

27 agosto 2013

8 ottobre 2013

10 gennaio 2014

INFORMAZIONI RIPORTATE NEL DATABASE

Valutazione del 30 settembre 2013

Viene riportata solo la visita pre-trattamento: non valutato.

Dai dati a disposizione non è possibile una valutazione.

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

In data 10 gennaio 2014 è stata effettuata una nuova infusione.

In data 9 gennaio 2014 è stata effettuata una visita neurologica di controllo a distanza di 5 mesi dalla visita pre-trattamento. Il referto presente è complesso e dettagliato si riporta testualmente la frase finale: "In conclusione il quadro obiettivo neurologico appare complessivamente sovrapponibile al precedente del luglio 2013. Non è possibile obiettivare il riferito miglioramento della disfagia e della continenza sfinteriale".

Aggiornamento del 24 marzo 2014

Nessuna variazione del database

Aggiornamento del 1 ottobre 2014

Non risulta effettuata nessuna nuova infusione.

Viene riportato il referto di una visita avvenuta il 9 gennaio 2014 (giorno precedente all'ultima infusione effettuata) agli Spedali Riuniti di Brescia. Si tratta per la quasi totalità del resoconto di quanto appurato durante un dettagliato e puntuale esame neurologico. Si riportano testualmente le ultime righe del referto: "In conclusione il quadro obiettivo neurologico appare complessivamente sovrapponibile al precedente del luglio 2013. Non è possibile obiettivare il riferito miglioramento della disfagia e della continenza sfinteriale".

INFORMAZIONI RIPORTATE NELLE CARTELLE CLINICHE

Cartelle Cliniche (invio del 18 dicembre)

Prima cartella 8 luglio 2013: prima dell'inizio del ciclo infusionale l'esame obiettivo neurologico evidenziava: "paziente sveglio lucido; tendenzialmente logorroico e disinibito. Disartria; lieve



ipofonia. Riferisce disfagia più frequente e per i liquidi. Restanti nervi cranici apparentemente indenni. Stazione eretta impossibile. Marcia grave paraparesi, marcia possibile solo con valido doppio appoggio per pochi passi. Sinistra nettamente peggiore di destra. Motilità: sostanziale plegia agli arti di sinistra; e paretico l'arto inferiore destro. Babinski bilaterale. Vescica neurologica con riferita esitazione e ritenzione, saltuaria incontinenza".

Seconda cartella 27 agosto 2013. Riferito da parte del paziente, miglioramento nella conversazione (il paziente è in terapia con antidepressivi)

Terza cartella 8 ottobre 2013. Un medico del reparto di Anestesia e Rianimazione riporta in cartella clinica: "Riferisce lieve miglioramento delle condizioni generali. Miglior fonesi, il pz si esprime in modo corretto. Riferito recupero del controllo degli sfinteri; non necessita di pannolone". Sia nella cartella clinica precedente sia in questa non risultano presenti esami neurologici né altre valutazioni clinico strumentali atte a valutare l'eventuale efficacia del trattamento con staminali.

Conclusioni:

Non ci sono elementi che al momento permettano di evidenziare miglioramenti dovuti alla somministrazione di cellule manipolate con il metodo stamina.



33° paziente MM33

SMA tipo 3

Paziente adulto

3 infusioni effettuate

3 settembre 2013

31 ottobre 2013

7 gennaio 2014

INFORMAZIONI RIPORTATE NEL DATABASE

Valutazione del 27 ottobre 2013

Viene riportata solo la visita pre-trattamento; non è stata fatta una valutazione del trattamento in quanto impossibile al momento.

Aggiornamento del 25 novembre 2013

E' stata effettuata una seconda infusione di staminali il giorno 31 ottobre 2013.

Non vengono segnalate nuove visite mediche.

Aggiornamento del 18 dicembre 2013

In data 15 novembre 2013 è stato eseguito un nuovo carotaggio da donatore non familiare.

Aggiornamento del 14 gennaio 2014

Nessuna variazione del database



Aggiornamento del 13 febbraio 2014

E' stata effettuata una nuova somministrazione in data 7 gennaio 2014. Non vengono riportate nuove visite neurologiche di controllo. Sussistendo solo il referto, in modo succinto, della visita di pretrattamento non è possibile fare valutazioni del caso.

Aggiornamento del 24 marzo 2014

Nessuna variazione del database

Aggiornamento del 1 ottobre 2014

Nessuna variazione del database

INFORMAZIONI RIPORTATE NELLE CARTELLE CLINICHE

Cartelle Cliniche (invio del 18 dicembre)

Per questo paziente è stata inviata una sola cartella clinica, relativa al ricovero effettuato a Settembre 2013 per la prima somministrazione di cellule staminali. Per tale motivo non è possibile effettuare una valutazione del trattamento.

L'Esame obiettivo neurologico pre-trattamento evidenziava "atrofia muscolare diffusa agli arti e al tronco, segni di retrazione muscolo-tendinea a tutta la muscolatura; non controlla il capo ed il tronco.....lasciato a sé cade in avanti flettendo flaccidamente capo e tronco in assenza di possibilità di estensione.....Alla scala di Hammersmith tutti gli items hanno punteggio 0 per incapacità ad eseguire il compito e pertanto il punteggio totale è di 0/40 (massima disabilità)".

Conclusioni:

Considerate le premesse di cui sopra, il paziente non è valutabile ma pare evidente che se ci fossero stati dei miglioramenti anche minimi sarebbero stati segnalati.



35° paziente DG35

Leucodistrofia metacromatica

Paziente pediatrico

3 infusioni effettuate

13 settembre 2013

26 novembre 2013

14 gennaio 2014

INFORMAZIONI RIPORTATE NEL DATABASE

Valutazione del 27 ottobre 2013

Viene riportata solo la visita pre-trattamento; non valutata dal centro in quanto al momento impossibile.

Aggiornamento del 25 novembre 2013

Nessuna variazione del database

Aggiornamento del 18 dicembre 2013

In data 26 novembre 2013 è stata effettuata una nuova infusione di cellule staminali.

Nel data base viene riportata solo la visita pre-trattamento. Non risultano visite neurologiche di controllo.

Aggiornamento del 14 gennaio 2014

Nessuna variazione del database



Aggiornamento del 13 febbraio 2014

Effettuata una nuova infusione in data 14 gennaio 2014.

Effettuata visita neurologica di controllo in data 13 gennaio 2014.

Al momento sono presenti i referti di 2 visite effettuate a distanza di 4 mesi l'una dall'altra.

Si riportano entrambi testualmente.

Visita di PRE-TRATTAMENTO effettuata il 2 settembre 2013

“Quadre di grave compromissione neuropsichica con tetraparesi spastico-distonica; durante la valutazione presenta frequentemente posture distoniche caratterizzate da ipertono estensorio agli arti superiori e inferiori e iperestensione del capo e del tronco. Tali posture si riducono parzialmente con il contenimento fisico. Risposta di ammiccamento alla minaccia. Non evocabile fissazione né inseguimento visivo”.

Visita di CONTROLLO effettuata il 13 gennaio 2014

“Kg 11,7. VISITA NEUROLOGICA: Severa compromissione neuropsichica. Quadro di aposturalità; capo normoconformato con scarsissimi movimenti spontanei. Pupille isocoriche, isocicliche, debolmente reagenti alla luce. Non evocabile fissazione e inseguimento attivo. Qualche movimento dei bulbi oculari sul piano orizzontale (tipo lento nistagmo). Mimica simmetrica; scialorrea. Motricità spontanea poverissima. Iper tono spastico arti inferiori, tono aumentato, maggiormente a livello prossimale, ai superiori. Se stimolato, a livello arti inferiori presenza di movimenti bruschi in apertura con clonie distali agli arti superiori. ROT non evocabili. Portatore di tracheotomia e PEG”.

La casella **VALUTAZIONE TERAPIA** è vuota.

CONCLUSIONI

Al momento non si evincono miglioramenti. Il paziente in precedenza era portatore di sondino naso-gastrico. Al momento è portatore di PEG e tracheotomia.

Aggiornamento del 24 marzo 2014

Nessuna variazione del database



Aggiornamento del 1 ottobre 2014

Nessuna nuova infusione effettuata. In data 13 gennaio 2014 effettuata nuova visita neurologica; il corrispondente referto, unitamente alla assenza di altri dati sostanziali, non permette un giudizio sulla efficacia del trattamento. Il quadro clinico neurologico risulta sostanzialmente simile a quello descritto in data 2 settembre 2013.

INFORMAZIONI RIPORTATE NELLE CARTELLE CLINICHE

Cartelle Cliniche (invio del 18 dicembre)

Informazioni molto succinte. Il quadro clinico è insorto all'età di 15 mesi.

La diagnosi di Leucodistrofia metacromatica è stata posta in altra sede. Non sono riportati in cartella clinica (neppure in anamnesi gli esami effettuati dal paziente che hanno portato alla diagnosi).

Per questo paziente è stata inviata una sola cartella clinica, relativa al ricovero effettuato a Settembre 2013 per la prima somministrazione di cellule staminali. Per tale motivo non è possibile effettuare una valutazione della terapia. Certo sorprende che non siano state fatte delle valutazioni più appropriate prima e durante la terapia, in considerazione che questo, come altri trattamenti, avviene dopo il blocco dell'AIFA e con la necessità di obiettivare il più possibile i risultati di questi trattamenti così controversi.

Informazioni di rilievo riguardanti il paziente: all'epoca del primo ricovero l'esame obiettivo neurologico (all'ingresso in reparto) evidenziava "quadro di grave compromissione neuropsichica con tetraparesi spastico-distonica. Risposta di ammiccamento alla minaccia. Non evocabile fissazione né inseguimento visivo".

Durante la degenza l'obiettività neurologica si è mantenuta stazionaria.



Il paziente presenta dall'età di 3 anni crisi convulsive, per le quali è in terapia con VPA (acido valproico).

Il paziente è portatore di SNG (per difficoltà alla deglutizione e disfagia severa a liquidi e solidi).

Conclusioni:

Considerate le premesse di cui sopra, anche in questo caso il paziente non è valutabile ma pare evidente che se ci fossero stati dei miglioramenti anche minimi sarebbero stati segnalati.



36° paziente FM36

M di Sandhoff

Paziente pediatrico

3 infusioni effettuate

14 agosto 2013

14 novembre 2013

21 gennaio 2014 (La preparazione cellulare per l'infusione endorachidea, ml 10, è stata somministrata per via endovenosa)

INFORMAZIONI RIPORTATE NEL DATABASE

Valutazione del 30 settembre 2013

Viene riportata solo la visita pre-trattamento: non valutato.

Dai dati a disposizione non è possibile una valutazione.

Non vengono riportati effetti collaterali legati alla procedura.

L'infusione di cellule staminali è stata eseguita solo endovena per impossibilità tecnica all'infusione endorachide per distorsione anatomica della colonna.

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 14 novembre 2013 è stata effettuata una nuova infusione di cellule staminali.

La somministrazione è stata eseguita solo endovena per impossibilità tecnica all'infusione endorachidea per distorsione anatomica della colonna. La preparazione cellulare per l'infusione endorachidea (ml 10) è stata somministrata endovena.

Nel database è riportata solo la visita pre-trattamento. Non risultano visite neurologiche di controllo.

Aggiornamento del 14 gennaio 2014

Nessuna variazione del database

Aggiornamento del 13 febbraio 2014

In data 21 gennaio 2014 è stata effettuata una nuova infusione.

In data 20 gennaio 2014 è stata effettuata la prima visita di controllo dopo la visita di pre-trattamento; il tempo intercorso è di circa 5 mesi. Si riportano entrambe per quanto riguarda la parte neurologica.

Visita di pre-trattamento del 14 agosto 2013.

"VISITA NEUROLOGICA: severa compromissione neuropsichica. Assente controllo posturale; motricità spontanea poverissima. Pupille miotiche. Globo oculare destro extra ruotato, sinistro in asse. Non evocabile fissazione e inseguimento ottico. Mimica simmetrica. Ipotonia della mandibola con lingua lievemente protrusa. Fini mioclonie linguali e, più occasionali al capo. Tono muscolare fluttuante con reazione di ipertono dopo modeste stimolazioni. Deformità di piedi e mani. ROT normoevocabili agli arti superiori, vivaci e scattanti agli inferiori".

Visita di CONTROLLO NEUROLOGICO del 20 gennaio 2014

"Kg 22. Visita neurologica: severa compromissione neuropsichica, assente il controllo posturale con motilità spontanea molto povera. Non sono presenti fissazione né inseguimento. Globo oculare extra ruotato verso destra. Ipotonia mandibolare con lingua protrusa. Sono presenti mioclonie linguali. Tono fluttuante, su stimolo è presente ipertono. Deformità alle mani e piedi. ROT evocabili".



La casella **VALUTAZIONE TERAPIA** è vuota.

Aggiornamento del 24 marzo 2014

Nessuna variazione del database

Conclusioni

Non si evidenziano al momento dei miglioramenti.

Aggiornamento del 1 ottobre 2014

Nessuna variazione del database

INFORMAZIONI RIPORTATE NELLE CARTELLE CLINICHE

Cartelle Cliniche (invio del 18 dicembre)

Si tratta di un paziente affetto da Gangliosidosi di tipo II, diagnosticata dopo esame genetico presso altro centro (IRCCS Stella Maris di Pisa), riportata in cartella clinica come nota anamnestica. Per questo paziente è stata inviata una sola cartella clinica, relativa al ricovero effettuato ad Agosto 2013 per la prima somministrazione di cellule staminali. Per tale motivo non è possibile effettuare una valutazione della terapia.

Informazioni di rilievo riguardanti il paziente: all'epoca del primo ricovero una consulenza NPI evidenziava "paziente affetto da una severa compromissione neuropsichica; assente controllo posturale, motricità spontanea poverissima. Intervento di DVP per idrocefalo (marzo 2013), epilessia sintomatica con crisi polimorfe in terapia con CMZ e LTV. Portatore di PEJ e di catetere di derivazione ventricolo peritoneale.



Conclusioni

Non sono stati forniti sufficienti dati clinici per valutare gli effetti delle due infusioni effettuate. Dalla documentazione clinica disponibile si suppone un quadro clinico stazionario compatibile con la progressione di decorso della malattia.

**37° paziente SM37****Distrofia muscolare di Duchenne****Paziente pediatrico**

2 infusione effettuata

3 marzo 2014 (somministrazione solo per via endovenosa)

22 luglio 2014 (via endovenosa e intramuscolare)

INFORMAZIONI RIPORTATE NEL DATABASE

Presso gli Spedali Di Brescia è stato preso in carico un altro paziente pediatrico affetto da distrofia muscolare tipo Duchenne.

Nelle casella **OSSERVAZIONI DIMISSIONE** viene riferito che è stato sottoposto ad una solo infusione utilizzando esclusivamente la via endovena. Viene ritirato dai genitori contro il parere dei sanitari un'ora dopo l'infusione.

Si trascrive quanto riportato nella visita di pre-trattamento.

"Distrofia muscolare di Duchenne. Kg 33; visita pediatrica: buone condizioni generali. Visita neurologica: vigile e reattivo, orientato. Nervi cranici indenni. Arti sup: tono, trofismo e forza muscolare nella norma con riflessi evocabili. Arti inf: deficit di forza, retrazione bilaterale dei tendini di Achille (+ a sinistra); non evocabili riflessi osteotendinei. Raggiunge posizione seduta con facilitazione mentre la stazione eretta è mantenuta per breve, con sostegno e in equinismo. Deambulazione autonoma non consentita".



Aggiornamento del 1 ottobre 2014

E' stata effettuata una nuova infusione in data 22 luglio 2014. Nel riquadro relativo alla infusione alla voce **OSSERVAZIONE DIMISSIONE** è riportato quanto segue: "Responsabile dell'equipe Dr. Morfino, presidente dell'ordine dei medici di Trapani e individuato dall'ordinanza dei giudici: infusione endovena eseguita dall'anestesista Dr. D'Aleo di Trapani nominato dal responsabile dell'equipe. Iniezioni multiple praticate dal padre ortopedico Dr. Sugameli Carlo (10 in totale da 0.5 ml ognuna con numero di cellule: 2×10^5) di cui 1 nel vasto laterale destro e 1 nel sinistro; 1 nel vasto intermedio destro e 1 nel sinistro; 2 nei muscoli flessori del ginocchio destro e 2 nel sinistro; 1 nei muscoli gemelli destri e nei gemelli sinistri).

Nella stessa giornata è stata eseguita una visita medica il cui referto viene di seguito integralmente riportato: "Visita eseguita dal Dr. Morfino: ipertrofia dei polpacci, ROT iperevocabili ai 4 arti, perdita della capacità di camminare. Caviglia sinistra in equinismo, caviglia destra in equinismo 25°; ginocchia flesse 30°. Arti superiori: ipertrofia del bicipite e del deltoide".

Commento all'aggiornamento di ottobre 2014

La storia clinica (pz pediatrico affetto da: Distrofia muscolare di Duchenne), terapeutica e medico-legale del paziente in oggetto obbliga a diverse considerazioni:

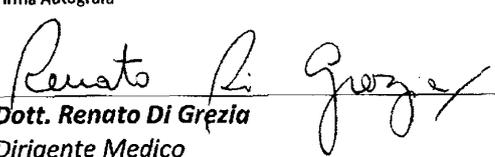
- Sia dal risultato della prima che della seconda visita si evidenzia che non è in imminente pericolo di vita; lo stesso si può dedurre dal tipo di malattia rapportata all'età del paziente.
- La seconda infusione è stata autorizzata dal Tribunale di Trapani che ha nominato dei suoi rappresentanti.
- La somministrazione nell'essere umano di cellule manipolate secondo il "metodo stamina" prevedeva, come in realtà è poi sempre avvenuto presso gli Spedali di Brescia e non solo, la via di somministrazione endovena e quella intrarachidea. In questo paziente non è mai stata usata quest'ultima via di somministrazione, ma solo quella endovenosa nella prima infusione e quella endovenosa + quella intramuscolare (muscoli arti inferiori) nella seconda infusione.



- Non si hanno notizie sul perché di tali scelte, né tantomeno di chi abbia autorizzato questa via di somministrazione introducendo così la ennesima variabile di difficile controllo /valutazione. Infatti si assiste ancora una volta ad una sorta di anarchia terapeutica (in questo caso essenzialmente farmacocinetica→via di somministrazione) che probabilmente si rifà a studi sperimentali presenti in letteratura ma che dimentica che quegli studi prevedono l'utilizzo di cellule isolate, manipolate e prodotte con procedure che non sono le stesse di quelle effettuate a Brescia e di cui peraltro, si continua a sapere poco o nulla. Nel campo delle terapie cellulari quando si ha notizia di un trattamento per una specifica patologia non bisogna mai dimenticare che non è asportabile tout court ad altri centri clinici fosse solo per il fatto che si tratta di cellule prodotte in luoghi diversi con procedure diverse, e quindi si tratta (o si potrebbe trattare) di farmaci diversi.

Roma 15 ottobre 2014

Firma Autografa



Dott. Renato Di Grezia
Dirigente Medico
Ufficio Attività Ispettive GCP e di
Farmacovigilanza
AIFA

PAGINA BIANCA

PAGINA BIANCA

PAGINA BIANCA

€ 8,20



172250005340