

zero* diciotto

Il magazine di Medico e Bambino

Segreteria scientifica

Francesco Baldo,
Prisca Da Lozzo,
Laura De Nardi,
Sara Lega

Coordinamento scientifico

Egidio Barbi,
Irene Berti,
Giorgio Longo,
Federico Marchetti,
Giorgio Tamburlini,
Alessandro Ventura

Progetto grafico e impaginazione

Alice Paviotti

Buongiorno futuro

- 2 **Le nuove frontiere della SMA**
Tre terapie che cambiano la storia
della atrofia muscolare spinale.

Succede ai bambini

- 4 **Giovani e disforia di genere**
Come ci si sente in un corpo
che non ci rispecchia?

Screenshot

- 6 **Cosa succede al cervello
che muore di fame?**

Pillole

- 7 **Idrossiclorochina:
tra vecchio e nuovo**

Nuove frontiere della SMA

Tre terapie che cambiano la storia della atrofia muscolare spinale.

S-M-A. Tre piccole lettere, che, una volta accostate, cambiano per sempre la storia di una famiglia. Esattamente come è successo a Paolo e ai suoi genitori. Quelle difficoltà comparse nei primi giorni di vita, il ricovero in terapia intensiva neonatale, l'intubazione, il ventilatore, gli accessi venosi, e poi il sondino perché la suzione non era mai buona. E quei movimenti, sempre minimi, in contrasto con gli occhi vispi. Infine, la conferma genetica, a poche settimane di vita: Paolo ha la SMA.

SMA sta per Atrofia Muscolare Spinale, una malattia genetica caratterizzata dalla progressiva degenerazione dei motoneuroni spinali e del tronco encefalico, ossia delle strutture nervose che regolano i movimenti: le braccia, le gambe, il torace durante la respirazione e il faringe durante la deglutizione, e così via. E non poi così rara: colpisce circa 1 bambino ogni 10.000.

La causa di questa condizione è una mutazione del gene SMN1, di cui bisogna ereditare due copie alterate, una da ogni genitore. **La severità dei sintomi, invece, dipende da un secondo gene vicino, SMN2.**

Quando SMN1 non funziona, SMN2 ne vicaria parzialmente l'attività, ritardando

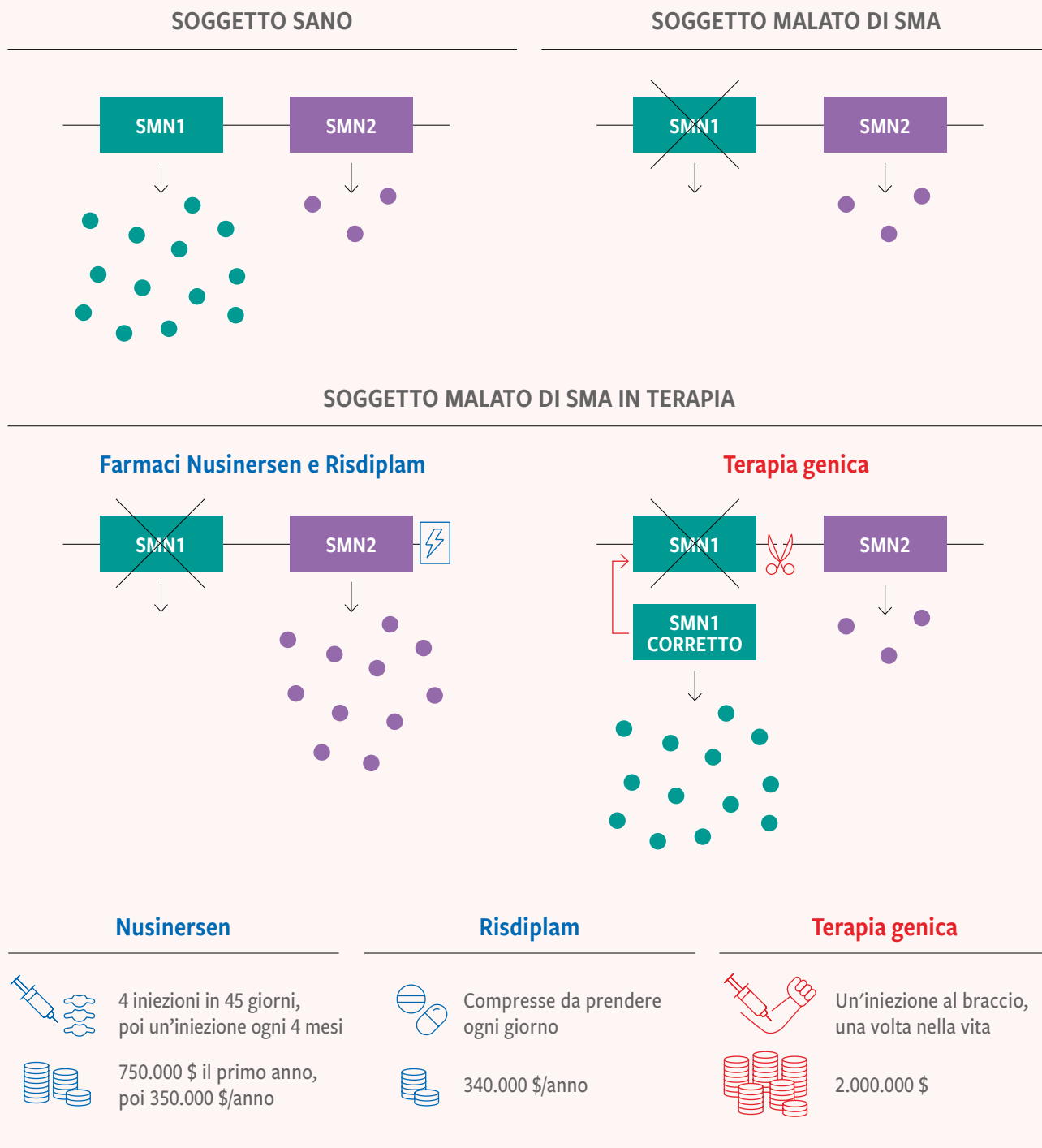
la degenerazione dei motoneuroni: quante più copie di SMN2 sono presenti in un bambino affetto da SMA, tanto più i sintomi sono lievi e il loro esordio tardivo. Pur esistendo forme di SMA poco sintomatiche, la forma più frequente è la SMA1, quella di Paolo, ad esordio precoce, da neonato. **Fino a pochi anni fa la prognosi della SMA era drammatica.** In assenza di terapie, le uniche misure erano di supporto (ventilazione, nutrizione) e la prospettiva, soprattutto nelle forme precoci, era di accompagnare verso un precoce fine vita. Basta una percentuale: **il 68% dei bambini SMA1 non raggiungeva i due anni.**

Dal 2016 però lo scenario è del tutto cambiato con la comparsa, in rapida successione, di tre terapie specifiche per la SMA: Nusinersen, Risdiplam, e la terapia genica.

Come agiscono questi farmaci? **Nusinersen e Risdiplam sono entrambi potenziatori di SMN2.** Il primo è

somministrato con punture lombari, il secondo per bocca. **La terapia genica**, invece, si avvale di un vettore virale che **inserisce una versione corretta del gene SMN1 nel DNA del paziente** e richiede un'unica somministrazione endovenosa.

Allora quale farmaco scegliere? **Ad oggi la prospettiva più allettante è sicuramente quella della terapia genica**, che però, al di là dei costi elevatissimi (lo scorso anno era il farmaco più costoso al mondo), presenta alcune possibili complicanze (rischio di danno d'organo, necessità di immunosoppressione) e una percentuale di riuscita non del 100%. **Nusinersen è il farmaco più studiato e più sicuro**, ma le punture lombari lo rendono poco maneggevole. **Risdiplam è facile da somministrare**, ma, essendo il più recente, è anche quello con meno evidenze disponibili, anche se quanto pubblicato è molto incoraggiante. Ad ogni modo una terapia non esclude l'altra, anzi, sono sempre di più i protocolli che combinano la somministrazione di due farmaci, soprattutto nusinersen e terapia genica, con il primo a fare "da ponte" in attesa che la seconda sia efficace (Muscle Nerve. 2020 Oct;62(4):550-554).



Cosa ci possiamo aspettare da queste nuove terapie? Certamente un **rallentamento della progressione dei sintomi** (una sorta di “congelamento” della malattia) e il **recupero di alcune funzioni motorie**. Uno studio pubblicato su *Lancet Neurology* ha mostrato come, di 33 bambini con SMA1 trattati con terapia genica, il 44% sia riuscito ad acquisire la capacità di stare seduto (contro lo 0% della storia naturale della malattia) e il 97% non abbia sviluppato necessità di ventilazione permanente, evento inevitabile senza terapia (*Lancet Neurol.* 2021 Oct;20(10):832-841). Una

più recente metanalisi che ha incluso 11 pubblicazioni sulla terapia genica ha poi evidenziato come, in tutto i bambini trattati, vi sia stato un miglioramento significativo delle competenze motorie (valutate con apposite scale) e addirittura una loro totale normalizzazione (quindi come un bambino sano) nel 12% dei casi (*Hum Gene Ther.* 2022 Sep 22). Il che vuol dire che bambini destinati, come Paolo, ad essere immobili, sono riusciti a muovere la testa e gli arti, a rotolare, a gattonare e in alcuni casi anche a camminare senza supporto. Ma questa rivoluzione, per quanto

epocale, è solo all’inizio. **Il prossimo obiettivo è anticipare il più possibile la diagnosi della malattia, idealmente prima della comparsa dei sintomi, in modo da massimizzare il risultato della terapia.** Sarà quindi utilissima l’implementazione della ricerca della SMA all’interno dello screening neonatale, per identificare ogni neonato affetto dalla malattia entro pochi giorni dalla nascita (*Neuromuscul Disord.* 2021 Jun;31(6):574-582). Un altro cambiamento, per chi ha conosciuto Paolo o un altro bambino con SMA, per cui è difficile non commuoversi.

Giovani e disforia di genere

Come ci si sente in un corpo che non ci rispecchia?

Nel film “L’Immensità” presentato al Festival del Cinema di Venezia, la giovane protagonista dodicenne si sente maschio e come tale si comporta, chiedendo alla sua famiglia di chiamarla Andrea. È arrabbiata e ai genitori dice: “voi mi avete creata male, io non sono Adriana...vengo da un’altra galassia e non c’è niente che possiate fare per aggiustarmi”

Andrea rappresenta bene il senso di straniamento, il sentirsi diversi, addirittura alieni rispetto agli altri, il contrasto con i genitori, da cui scaturisce la sensazione di essere sbagliati ma allo stesso tempo non “guaribili”.

Si definisce disforia di genere (DG) una condizione di “incongruenza tra il genere assegnato alla nascita e il genere a cui il soggetto sente di appartenere, tale da determinare un distress clinicamente significativo e un ridotto funzionamento nella sfera sociale, emotiva e scolastica”, che perduri per almeno sei mesi, secondo la definizione del DSM-5.

Si tratta di una condizione complessa, che per definizione si accompagna a un vissuto di sofferenza con notevoli ripercussioni sulla vita relazionale e psichica; non di rado, il senso di isolamento e l’emarginazione possono sfociare in comorbidità psichiatriche quali disturbi d’ansia, disturbi dell’umore, abbandono della frequenza scolastica, aggressività e comportamenti autolesivi.

La letteratura non è univoca nel tracciare la storia naturale della DG che compare in età evolutiva. Le evidenze suggeriscono che la maggior parte dei bambini prepuberli con DG finisca per identificarsi nuovamente, in adolescenza, nel genere assegnato alla

nascita; solo il 10-39% dei casi mostrerebbe una “persistenza” nell’identificazione con il genere opposto che perdura fino all’età adulta.

(*Pediatrics*. 2021;148(1):e2020027722)
Quando l’identificazione con il sesso opposto si conferma in adolescenza, le probabilità che vi sia una persistenza in età adulta sono molto più alte; per questo motivo il periodo peripuberale (10-13 anni) è considerato cruciale, perché segna l’età di passaggio oltre la quale la DG viene superata oppure consolidata. Date queste premesse, si comprende bene come questi ragazzi siano tra i più difficili da avvicinare, ascoltare e da aiutare. Quale può essere allora il ruolo del pediatra?

A difesa del minore sempre, a difesa della sua salute mentale, cercando di rispettare le individualità e di essere un supporto anche per la famiglia e la scuola.

Quello che è certo infatti è che gli outcome peggiori, in termini di salute mentale, riguardano i ragazzi in cui la stigmatizzazione sociale è più forte, mentre un atteggiamento positivo e di ascolto da parte della famiglia e nell’ambiente scolastico migliora la qualità di vita e riduce i sintomi depressivi

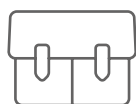
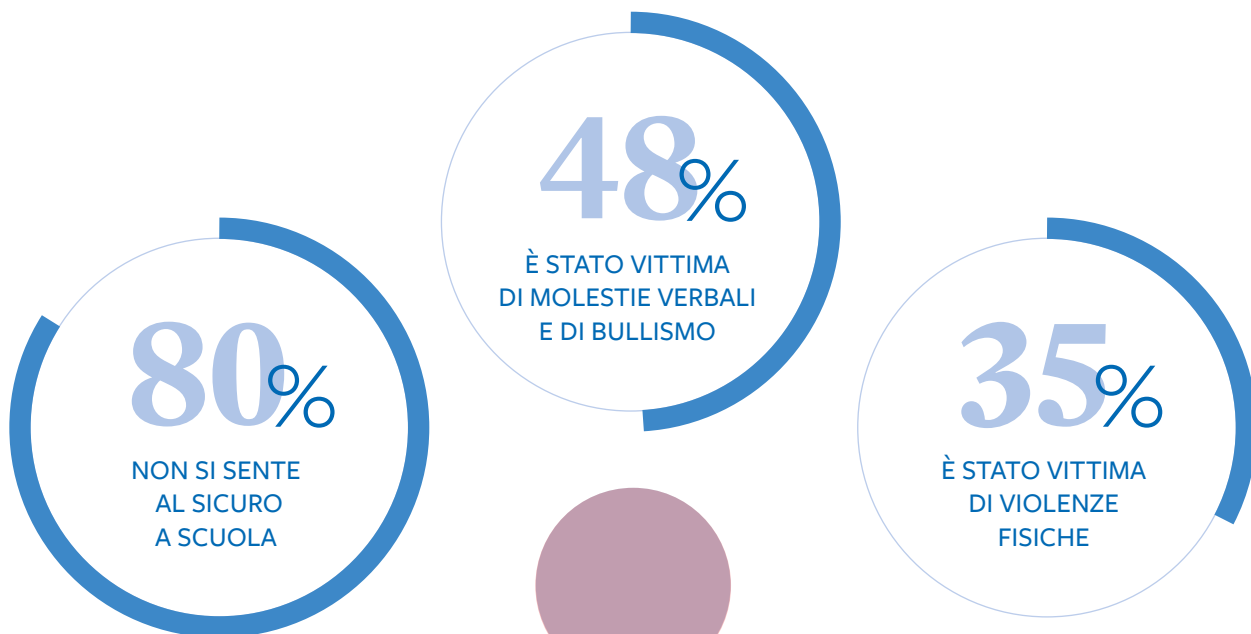
(*J Adolesc Health*. 2013 Dec;53(6):791-3).

In uno studio canadese condotto su 84 giovani tra i 16 e i 24 anni con DG, il 75% dei ragazzi con famiglia non supportiva riportava sintomi depressivi, rispetto il 23% dei ragazzi con famiglia supportiva. I pensieri suicidari erano comuni, in particolare tra i giovani privi di contesto familiare di supporto (60%, vs 35%); di questi, ben il 57% dei ragazzi senza supporto familiare riferiva almeno un tentativo di suicidio nell’ultimo anno, rispetto al 4% dei ragazzi con supporto familiare. (Travers et al. *Impacts of strong parental support for trans youth*, 2012).

Quasi a dire che la sofferenza psichica in questi casi è pervasiva, in parte non eliminabile, ma che il contesto sociale può mitigarne le conseguenze più estreme.

L’obiettivo primario di assistenza, in fase peri-adolescenziale, è dunque di creare una rete di sicurezza all’interno della quale il giovane possa effettuare un percorso di crescita graduale e consapevole, con il supporto di un’equipe multidisciplinare (psicologo, pediatra endocrinologo, neuropsichiatra e pediatra di libera scelta).

Una strada per l’autodeterminazione, comunque in salita, in cui evitare la marginalizzazione e l’isolamento possono realmente fare la differenza in termini di salute.



0,5-1,3%

ragazzi con disforia di genere stimata dai questionari nelle scuole



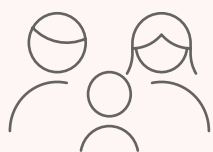
10-39%

delle disforie di genere in età evolutiva persiste in età adulta



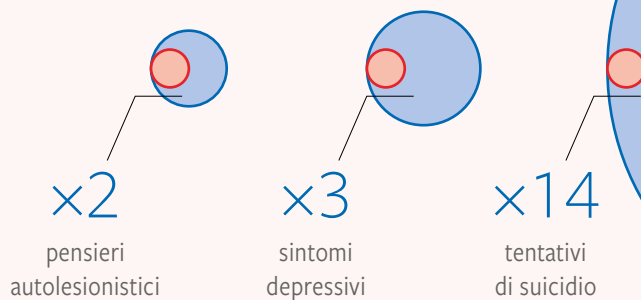
2-3 volte maggiore

rischio di depressione, ansia, ideazione suicidaria, autolesionismo e ricovero per disturbo psichiatrico, rispetto a individui di pari età senza disforia di genere



L'impatto della famiglia

L'adolescente, quando **non vi è un contesto familiare di supporto**, rispetto a quando **c'è una famiglia che lo sostiene**, proverà in misura maggiore:



Cosa succede al cervello che muore di fame?

Queste due immagini di Risonanza Magnetica (RM) mostrano che cosa succede quando il cervello muore di fame.

A confronto, sulla sinistra il cervello di un adolescente con anoressia nervosa e a destra il cervello di un coetaneo sano.

Colpisce come nella prima immagine i solchi cerebrali (**aree evidenziate in rosso**) siano maggiormente rappresentati e i ventricoli cerebrali (**aree evidenziate in giallo**) più ampi (*J Neural Transm*, 2016;123(8):949-59). Questi aspetti sono la drammatica conseguenza della perdita di massa cerebrale, sostituita da liquor cefalo-rachidiano (nero nelle sequenze T1

in RM).

Gli studi che descrivono questo fenomeno in ragazzi e adulti con anoressia nervosa sono numerosi. Nei ragazzi la perdita di massa cerebrale riguarda in particolare la sostanza grigia. A soffrire di più sono alcune aree, tra cui la corteccia insulare ed i lobi frontali, deputate al controllo delle emozioni, alla socialità, alla consapevolezza del sé e del proprio corpo, ma anche coinvolte nei meccanismi di gratificazione, autocontrollo, di pianificazione e memoria di lavoro (*European Psychiatry*, 2020. 63(1), e27, 1-8).

Questi cambiamenti sarebbero solo in parte reversibili come dimostrato da studi di RM e di SPECT (una metodica di imaging in grado di fornire informazioni sull'attività metabolica delle diverse regioni cerebrali). Gli

adolescenti che avevano sofferto di anoressia, infatti, anche dopo aver ripreso ad alimentarsi e aver recuperato il peso perso, mostravano ridotti volumi di sostanza grigia ed una ridotta attività metabolica di diverse aree cerebrali (*Dev Med Child Neurol*, 2001;43(4):239-42, *J Neural Transm*, 2016 Aug;123(8):949-59). Alcuni Autori ipotizzano che la persistenza dei cambiamenti strutturali cerebrali possa essere in parte responsabile dell'alto tasso di recidiva (fino al 50%) e di comorbidità psichiatrica associata (ansia, depressione, comportamento ossessivo-compulsivo) riscontrata in alcuni ragazzi anche dopo il recupero completo del peso (*Child Adolesc Psychiatr Clin N Am*, 2009; 18:225-242, *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am*, 2015; 24:177-196).



RM. A sinistra: cervello di un adolescente con anoressia nervosa, a destra: cervello di un adolescente sano. Immagini tratte da *Journal of Neural Transmission* (*J Neural Transm*, 2016;123(8):949-59).

Idrossiclorochina: tra vecchio e nuovo

Intervista al Prof. Alberto Tommasini, IRCCS Burlo Garofolo

Di che farmaco si tratta?

L'idrossiclorochina è un antimalarico derivato della cloroquina, a sua volta sintetizzata a partire dal chinino che gli Inca estraevano dalla corteccia dell'albero della Quina fin dal 1600. Le proprietà immunomodulanti del farmaco emersero durante la Seconda guerra mondiale quando nei soldati che lo assumevano come profilassi antimalarica venne riportato un chiaro miglioramento di sintomi reumatologici preesistenti, quali rash cutanei ed artriti infiammatorie. Durante la pandemia da SARS-CoV-2 l'idrossiclorochina ha poi ricevuto molte attenzioni per la capacità, dimostrata solo in vitro, di ridurre l'entrata del virus nelle cellule. Purtroppo, a questi presupposti preclinici non è corrisposto un'utilità pratica del farmaco.

Quando serve?

Oggi l'idrossiclorochina è un farmaco di supporto in reumatologia, ed è in genere utilizzato in combinazione con altri farmaci. Poiché raggiunge alte concentrazioni nelle cellule epiteliali, è efficace nel trattamento delle manifestazioni reumatologiche cutanee, come nella **dermatomiosite giovanile** ed in particolare nel **Lupus eritematoso sistemico (LES)**, dove il farmaco sembrerebbe aumentare la sopravvivenza, ridurre la frequenza di ricadute ed il rischio tromboembolico (Ann Rheum Dis 2010; 69(1):20-8). Nell'adulto è utilizzato talora in pazienti con artrite reumatoide. Ha infine un razionale nelle interferonopatie, patologie emergenti "simil-lupiche", e secondarie alla produzione di interferone di tipo 1.

Come funziona?

L'idrossiclorochina è una **base debole, in grado di accumularsi nei compartimenti intracellulari aumentandone il pH**. Questo meccanismo è alla base della sua azione antimalarica, che si esplica attraverso l'accumulo all'interno dei vacuoli digestivi del Plasmodio, ed anche di quella anti-infiammatoria. Nelle cellule del nostro sistema immunitario **l'idrossiclorochina penetra nei lisosomi ed endosomi, e inibisce l'attivazione dei Toll Like Receptors (TLRs)**, recettori che attivano la produzione di mediatori dell'infiammazione in risposta a stimoli specifici come frammenti di DNA/RNA virale (EMBO Molecular Medicine, 2020; 12: e12476). Nel LES questa attivazione avviene in risposta a frammenti di DNA cellulare (dsDNA) e pertanto l'idrossiclorochina agisce proprio su uno dei meccanismi patogenetici della malattia!

Come si somministra?

L'idrossiclorochina solfato si presenta in compresse, la dose è 3-5 mg/kg/die in 1 o 2 somministrazioni. L'effetto non è immediato, perché l'effetto si espliciti infatti è necessario che il

farmaco si accumuli nei lisosomi.

A cosa è necessario fare attenzione durante il trattamento?

Una cosa su tutte: attenzione all'occhio. Oltre ad accumularsi nelle cellule epiteliali della cute, l'idrossiclorochina può raggiungere concentrazioni tossiche a livello retinico. Il rischio di tossicità retinica con perdita progressiva dell'acuità visiva centrale, riduzione della visione dei colori e scotoma centrale (*maculopatia "ad occhio di bue"*) è proporzionale alla dose ed alla durata della terapia, per questo si consiglia di non superare il dosaggio di 5 mg/kg/die (massimo 400 mg/die). L'incidenza di questa complicanza è < 1% dopo 5 anni e < 2% dopo 10 anni ma aumenta fino al 20% in età adulta dopo i 20 anni di terapia (Ophthalmology. 2016;123(6):1386-94). L'evoluzione è lenta ma in genere irreversibile, dal momento che l'accumulo di farmaco persiste nel tempo. Per questa ragione è indicata una visita oculistica prima dell'avvio del farmaco e poi una volta l'anno con esame del campo visivo ed OCT (tomografia a coerenza ottica).

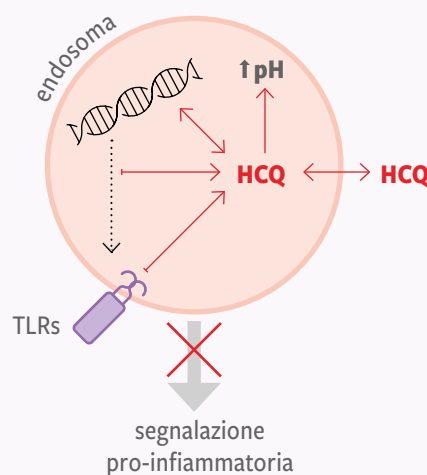


Figura: Meccanismo d'azione dell'idrossiclorochina.

HCQ: idrossiclorochina

TLRs: Tall Like Receptors