

# La rigenerazione dei **muscoli**

Intervista a Paolo De Coppi

Ha già prodotto **incoraggianti risultati** sul modello animale una nuova tecnica di **medicina rigenerativa**, che potrebbe portare in futuro anche a ricostruire i muscoli nelle distrofie. Vediamo di che **cosa si tratta**

**N**elle distrofie muscolari - com'è ben noto - i muscoli si danneggiano e deperiscono. Un gruppo di ricerca dell'Università di **Padova** - che lavora in ambito di medicina rigenerativa, grazie



**Paolo De Coppi**

Coordina la fase applicativa della ricerca in corso all'Università di Padova

ai finanziamenti della Fondazione Città della Speranza e di Telethon - è recentemente riuscito a ricostruire un muscolo sul modello animale e si ritiene che, con il medesimo procedimento, anche un muscolo danneggiato possa essere ricomposto in modo ottimale.

Dopo averne dato una rapida notizia dell'Ultim'ora in DM 173, abbiamo approfondito la questione insieme a **Paolo De Coppi**, chirurgo pediatra che opera in clinica a Londra e che è anche il responsabile della fase applicativa di tale ricerca, insieme a **Michela Pozzobon**. Con loro collaborano **Nicola Elvassore**, che cura la parte ingegneristica e **Libero Vitiello**, esperto delle manifestazioni distrofiche negli animali.

## Di che cosa si occupa esattamente il vostro gruppo di ricerca?

Da un po' di anni, ormai, lavoriamo insieme. Studiamo i diversi aspetti delle cellule staminali e degli innesti cellulari, ma anche della struttura - e cioè della matrice - sulla quale le cellule si appoggiano. Dal 2008 siamo concentrati su questa ricerca, ma è già dal 2003 che lavoriamo sulla possibilità di rigenerare il muscolo, utilizzando diversi tipi di matrici e di cellule.

## Avete dunque messo a punto quella che è stata definita come una "miscela rigeneratrice dei muscoli". Di che cosa si tratta?

Per farmi capire vorrei partire dal suo utilizzo. Ci sono muscoli malati (ad esempio distrofici) oppure ci sono situazioni di assenza di muscolo, come in alcune malformazioni congenite (ad esempio l'ernia diaframmatica, in cui manca il muscolo che separa la cavità addominale da quella toracica) o a seguito di traumi. In questi casi la ricerca sta studiando il modo di innestare delle cellule staminali per rigenerare il tessuto, solo che il semplice innesto da solo si è dimostrato insufficiente.

## Perché?

Semplicemente perché manca la struttura e quindi le cellule staminali da sole non sono in grado di organizzarsi, avendo bisogno, all'inizio, di qualcosa su cui appoggiarsi. Si tratta di una matrice, un riferimento, una guida, insomma.

### Cosa può assolvere a questo ruolo?

Abbiamo cominciato sperimentando delle *matrici solide*. Le cellule riescono a penetrare in queste strutture, ma poi accade che vengano catturate e non riescano a fare quello che dovrebbero. Danno *fibrosi* e il muscolo non si rigenera.

### Perciò avete provato un altro materiale?

Esatto. Abbiamo pensato di ricorrere a un **particolarissimo gel**, a base di acido ialuronico, preparato da un team di ingegneri. Nel gel in provetta vengono inserite delle cellule. Il composto è liquido e la sua malleabilità permette alle cellule di trovare il loro posto, senza i limiti legati alla rigidità che ci avevano dato le matrici solide. Poi il gel viene iniettato nel muscolo e solo a quel punto reso solido grazie a una luce ultravioletta.

### Finora avete lavorato con i topi. In quale modo?

Abbiamo tolto le cellule dal muscolo della zampa sinistra di un topo, che si è in pratica ritrovato senza il muscolo. Poi, usando il gel, abbiamo iniettato le cellule prese dal muscolo di un altro topo. Dopo sei settimane, la zampa sinistra non era diversa dalla destra, su cui non eravamo mai intervenuti. Questo è il successo della nostra ricerca: abbiamo **ricreato un muscolo**. Certo, quello del topolino è lungo un centimetro. Il grande passo sarà capire come fare per muscoli più grandi e complessi.

### Le cellule devono essere di un donatore?

Anche se non sappiamo ancora quali saranno le conseguenze di questa scoperta, possiamo però dire che ci siamo accorti che i risultati migliori si ottengono con le cellule “a fresco”, presenti nel tessuto muscolare. Non serve cioè coltivarle in provetta, perché in qualche modo si alterano e perdono la loro potenza. Nei nostri esperimenti le cellule derivano da un donatore compatibile. Attenzione: non stiamo facendo terapia genica, ma **cellulare**. C'è un muscolo - malato o non funzionante - e dobbiamo prendere tramite una biopsia da un altro individuo le cellule necessarie a rigenerarlo. Se il muscolo è totalmente assente, allora basta prelevare le cellule di un altro muscolo dello stesso individuo.

### Ma nell'ambito delle distrofie, quali applicazioni si potranno avere?

È possibile che con questo procedimento ci sia un

vantaggio anche nelle distrofie, per quanto riguarda la cosiddetta fase di *delivery* e cioè della “consegna”: quando si iniettano tante cellule su un muscolo, esse tendono a morire perché non trovano sufficiente spazio vuoto per sopravvivere. Per curare i muscoli distrofici, occorre iniettare molte cellule su molti muscoli. Il metodo migliore è utilizzare come veicolo il **sangue**, che distribuisce le cellule in modo diffuso in tutte le zone. Ma in tal modo alcune cellule non riescono a raggiungere i muscoli e occorre un'iniezione diretta. A dire il vero, occorrono **molte iniezioni dirette**. Il nostro gel porterebbe molte cellule con un unico inserimento e le deporrebbe già all'interno di una matrice - il gel appunto - che ha la funzione di creare lo spazio vuoto necessario alle stesse per iniziare ad assolvere il loro compito e non morire.

### Avete già fatto questo esperimento?

Finora abbiamo lavorato su casi di assenza di muscolo. Stiamo provando anche con muscoli distrofici, ma per ora abbiamo incontrato difficoltà ulteriori: il muscolo distrofico ha un problema non solo nelle cellule, ma anche nella matrice, nella struttura.

Nei topolini, a lungo andare, la struttura degenerata comporta una difficoltà anche per le cellule nuove che vengono inserite. Il nostro gel dovrebbe riuscire a creare una specie di “nicchia”, dove le nuove cellule possano sopravvivere e poi man mano sostituire quelle malate. Però non ci siamo ancora riusciti.

### Se riuscite, che tipo di scoperta sarebbe?

Avremmo trovato un modo diverso di trapiantare le cellule nel muscolo. Il problema con la distrofia, infatti, è che servono molte cellule da trapiantare in molti muscoli e siccome non c'è sufficiente spazio, è scarsa anche la speranza di sopravvivenza degli innesti. Con il gel si potrebbe ottenere un inserimento più omogeneo e all'interno di esso la durata della vita sarebbe maggiormente assicurata.

### A che punto siete nella ricerca?

Entro la fine di quest'anno vorremmo terminare gli esperimenti con i topi. Poi, se tutto va bene, dovremmo cominciare con i cani. ■

# Che cos'è un **trial clinico**

di Filippo Maria Santorelli  
IRCCS Fondazione Stella Maris di Calambrone (Pisa)

È quanto mai **frequente**, specie su queste pagine, **sentire parlare di «trial clinici»**. Proviamo a spiegare **con chiarezza** di che cosa si tratta, fissando i criteri da adottare per una rigorosa **ricerca scientifica**

Il termine **“trial clinico”** definisce uno studio *farmacologico, biomedico o salute-correlato* sull'uomo, che segue dei protocolli predefiniti. Lo scopo ultimo è quello di verificare che una nuova terapia sia **sicura, efficace e migliore** di quella normalmente impiegata e correntemente somministrata. Si tratta pertanto del fondamento stesso della medicina basata sull'evidenza, offrendo modalità organizzate e scientifiche per le migliori prove e sperimentazioni possibili e ottenendo risultati sostanziali sui vantaggi e gli svantaggi dei diversi trattamenti. Senza i trial clinici, il progresso nella lotta contro le malattie sarebbe bloccato.

Esistono trial in cui i ricercatori intervengono direttamente, attraverso la somministrazione di farmaci o altre sostanze - con successiva valutazione degli effetti - e trial, invece, basati solo sull'osservazione, con i ricercatori che si limitano appunto ad operare osservazioni e misurazioni.

Per un malato, partecipare a un trial clinico vuol dire assumere un **ruolo attivo** nei confronti della propria salute, avere accesso a nuovi trattamenti prima che essi siano resi disponibili a tutti e significa anche contribuire alla ricerca scientifica.

## Gli studi pre-clinici

Se lo scopo è quello della migliore efficacia di un trattamento sanitario, è importante dunque che si seguano percorsi **scientificamente congrui** e prima che una nuova terapia possa essere somministrata ai pazienti - in un trial clinico, appunto - le ipotesi scientifiche che hanno portato alla messa a punto del nuovo trattamento devono essere dimostrate in circostanze controllate, simulate in laboratorio. Si deve condurre cioè un'estesa **ricerca pre-clinica**, per ottenere risultati che dimostrino il potenziale “distruttivo” ed efficace della cura nei confronti della malattia.

Gli studi pre-clinici hanno lo scopo di determinare le caratteristiche farmacologiche delle nuove molecole e delle terapie “genetiche”, sia con ricerche sugli animali, sia con studi sperimentali su cellule, anche dei malati (i cosiddetti studi “in vitro”). Si eseguono inoltre prove sulla stabilità chimica della molecola e studi tecnici per definire la formulazione migliore e il dosaggio per iniziare a sperimentare nell'uomo.

La durata degli studi pre-clinici è in media di **due-tre anni** e meno del 50% delle molecole provate in animali o in laboratorio passa, per il suo potenziale terapeutico, alla sperimentazione sull'uomo.

## Fase I e Fase II

Gli **studi clinici** sono suddivisi in **quattro fasi principali**, finalizzate a dimostrare l'efficacia e la tollerabilità della nuova terapia e la possibilità che il rapporto/beneficio sia favorevole.

La **fase I** dura circa 1-2 anni e viene condotta generalmente su volontari sani. Essa comprende lo studio della *tollerabilità*, della *farmacocinetica*, del *metabolismo* e della *farmacodinamica*. Il numero di pazienti è di solito tra 50 e 100. Si somministrano inizialmente frazioni delle dosi usate su animali, aumentandole fino a determinare la dose massima tollerabile nell'uomo.

In sostanza si tratta di studi aventi scopi conoscitivi e non terapeutici, in quanto permettono di stabilire analogie e differenze con i

dati rilevati negli studi pre-clinici, fornendo importanti elementi sull'attività terapeutica futura e sul dosaggio da impiegare nell'uomo. Se questa fase viene superata, il Ministero della Salute dà il via libera alla **fase II** per la sperimentazione allargata.

Quest'ultima dura circa **2 anni** ed è il momento in cui la molecola viene somministrata per la prima volta ai pazienti per cui era stata studiata. A questo punto vengono coinvolti pazienti in numero maggiore, allo scopo di delineare il *profilo farmacodinamico*. In malattie rare come la **distrofia**, i numeri dei pazienti coinvolti nella sperimentazione sono inferiori, proporzionati alla ridotta frequenza della patologia. I criteri di ammissione, inoltre, sono molto più restrittivi, al fine di costituire campioni di soggetti che siano il più possibile omogenei e che possano dare minore variabilità di risposta.

Gli studi in fase II possono essere **aperti** - in pazienti accuratamente selezionati, con malattia in cui il nuovo farmaco è elettivamente indicato, allo scopo di identificare il dosaggio ottimale e tollerabile - oppure **controllati in doppio cieco**, finalizzati cioè alla conferma, in condizioni sperimentali corrette, delle dosi terapeutiche, della posologia ottimale e della tollerabilità. È in questa fase che c'è il rischio di stop alla commercializzazione di quei farmaci con elevato potenziale curativo, ma che servono un piccolo numero di pazienti con rare condizioni patologiche (i cosiddetti "**farmaci orfani**").

### Fase III e Fase IV

Si passa quindi alla **fase III**, per verificare su larga scala i dati emersi in fase II, con una più accurata determinazione dell'efficacia terapeutica e della tollerabilità.

Questo è il momento **più estensivo e rigoroso** di tutto il processo, quello in cui la molecola viene messa a confronto verso *placebo [sostanza priva di effetti farmacologici, N.d.R.]* o altri farmaci di riconosciuta efficacia, per dimostrarne il vantaggio terapeutico. Si saggiano anche gli schemi posologici per la commercia-



CLAUDIO DE ZOTTI

**Lignano Sabbiadoro 2011**  
Santorelli è vicepresidente della  
Commissione Medico-Scientifica UILDM

lizzazione e si ricercano eventuali interazioni con altri farmaci. Le ricerche vengono condotte in ambito universitario od ospedaliero, seguendo **rigidi protocolli** e la selezione dei pazienti bada che essi siano sufficientemente rappresentativi della popolazione di malati, identificando il tipo di paziente più indicato per la cura ed escludendo i sottogruppi di pazienti a rischio, per non esporli ai pericoli dello studio.

Per evitare poi che i dati siano influenzati dalle attese del paziente, la sperimentazione in fase III si esegue facendo ricorso a prove di confronto con **placebo**; tali prove sono distribuite a caso (*randomizzazione*) tra i gruppi oggetto di studio, così come lo sono anche i pazienti. Inoltre, si ricorre alla sperimentazione detta "**in cieco**" (il paziente o lo sperimentatore non sono a conoscenza se si sta somministrando farmaco o placebo) o "**in doppio cieco**" (entrambi lo ignorano). Questi accorgimenti servono per depurare i dati clinici da eventuali "contaminazioni", dovute a giudizi dello sperimentatore sull'efficacia di un farmaco. Infine, in fase III - la cui durata è di **3-4 anni** - vengono studiate anche nuove indi- ➔

cazioni o nuovi dosaggi terapeutici di farmaci di non nuova istituzione.

Se si supera questa fase, si chiede l'autorizzazione all'immissione in commercio del farmaco e a questo punto possono essere richieste nuove sperimentazioni, arrivando finalmente all'approvazione del farmaco stesso, con precise indicazioni per una patologia definita.

La **fase IV** è successiva all'immissione in commercio e include gli studi sperimentali e osservazionali per la *farmacovigilanza*, con la segnalazione di reazioni indesiderate e impreviste. Essa è perciò importante al fine di una pronta scoperta delle reazioni avverse e di un'appropriata risposta a tali eventi.

### Un trial ben fatto

Perché lo studio proposto in un trial sia ben fatto, bisogna individuare con cura sia la domanda a cui si vuole dare risposta (ad esempio le cosiddette misure di *outcome* che, nel caso specifico delle distrofie sono i parametri di miglioramento della forza muscolare), sia la popolazione di pazienti arruolati nello studio (ad esempio sottogruppi di malattia), assicurandosi che sia sufficientemente ampia e omogenea, per dare **significatività statistica** all'analisi dei risultati.

Gli studi con migliore strutturazione sono disegnati "in cieco" e con distribuzione casuale (randomizzazione) dei pazienti nel gruppo di coloro che assumono il farmaco o in quello trattato con il placebo. La randomizzazione, infatti, aumenta la probabilità che altre variabili - non considerate nel disegno dello studio - si distribuiscano in maniera uniforme nel gruppo sperimentale e in quello di controllo. In questo modo, le differenze eventualmente osservate tra i due gruppi possono essere realmente attribuite al trattamento.

Per quanto concerne lo studio di patologie per cui sarebbe pericoloso sospendere del tutto il trattamento farmacologico, gli effetti del nuovo farmaco vengono testati non in confronto a un placebo, ma a farmaci di provata efficacia.

La ricerca - comunque disegnata - è sempre però monitorata da un **Comitato di Controllo**,

che oltre ad esaminare i risultati finali, ha accesso in qualsiasi momento ai dati dei pazienti e della sperimentazione e garantisce che i protocolli seguiti corrispondano agli standard internazionali stabiliti dall'Organizzazione Mondiale della Sanità. Questi standard impongono tra l'altro che ogni paziente firmi un documento in cui dichiara di esser stato **correttamente informato** e dia il suo **consenso alla sperimentazione**. Il Comitato di Controllo può interrompere in qualunque momento lo studio, di fronte a dati oggettivi che ne indichino la pericolosità o la non correttezza.

### Tutte le informazioni vanno considerate

Come già accennato, un buon trial clinico - efficace o meno che sia - richiede una rigorosa **significatività statistica**, misurando il cosiddetto *Valore p*, ovvero la probabilità che il risultato trovato sia dovuto al caso, anziché al fenomeno in esame. Un *Valore p*, ad esempio, dell'1% indica che vogliamo una probabilità del 99% che il fenomeno non sia casuale. Di conseguenza si decide quanto grande debba essere il campione. In altri casi le dimensioni del campione non sono sotto il controllo dei ricercatori e la significatività dello studio è calcolata **a posteriori**.

È importante, inoltre, che l'analisi dei dati sia effettuata su tutti i soggetti inizialmente reclutati e che nessun paziente sia escluso dallo studio. Infatti, è possibile che alcuni pazienti ammessi allo studio e assegnati a uno dei trattamenti manifestino sintomi o condizioni tali da ritenere necessaria la sospensione (aggravamento della malattia, intollerabilità o tossicità del farmaco ecc.).

Anche le informazioni su chi non ha seguito il protocollo, o su chi si è ritirato nel corso dello studio, devono essere comprese nell'analisi finale dei dati, ciò che permette di valutare l'efficacia del trattamento nelle condizioni reali, quando cioè il paziente potrebbe non aderire al trattamento che gli era stato somministrato, ridimensionando l'efficacia complessiva e l'applicabilità, ad esempio per l'elevato numero di effetti collaterali. ■

# Passo dopo passo

Intervista a Giulio Cossu

È solo **all'inizio**, quella sperimentazione su pazienti **Duchenne**, che aveva funzionato sul modello animale. Non si può quindi parlare **ancora di cura**, ma si auspica naturalmente che il cammino **prosegua al meglio**

**Q**ualche tempo fa (DM 161, pp. 40-42), **Giulio Cossu**, dell'Istituto San Raffaele di Milano, ci aveva lasciato parlandoci della «pianificazione di un trial clinico, finanziato anche da Telethon, che utilizzasse le cellule staminali denominate **mesoangioblasti**, da un donatore immunocompatibile sano (un fratello, una sorella), in regime di moderata immunosoppressione».

Nei mesi scorsi il trial è partito e siamo dunque tornati a parlarne con il responsabile. Attenzione e cautela marciano di pari passo, in attesa dei prossimi risultati dello studio, previsti per la fine di quest'anno.

**Professor Cossu, quali persone sono state coinvolte in questo trial clinico?**

Uno studio preliminare (*DMD01*) è stato condotto nel nostro Istituto dal mese di giugno del 2009 al luglio del 2010, durante il quale sono state reclutate ventotto persone con distrofia di **Duchenne**, di età compresa tra i 5 e i 12 anni, allo scopo di validare una serie di misure quantitative della forza muscolare. Sei di quei pazienti - con il fratello *donatore HLA-identico* [perfettamente compatibile, N.d.R.] - sono risultati idonei allo studio di trapianto attualmente in corso e tre di loro hanno iniziato nel mese di marzo di quest'anno una serie di quattro infusioni successive, a distanza di due mesi, a dosi crescenti di mesoangioblasti da donatore HLA-identi-

co in regime di immunosoppressione. Le infusioni saranno completate - in assenza di eventi avversi - nell'autunno di quest'anno e in quel periodo avremo le **prime indicazioni** su una possibile efficacia.

Da ricordare che i mesoangioblasti umani vengono preparati in condizioni di grado clinico (*GMP*) presso la Company MolMed e che il protocollo è stato approvato dall'Istituto Superiore di Sanità e dal Comitato Etico dell'Ospedale San Raffaele nei primi mesi di quest'anno.

**Ma qual è esattamente l'obiettivo di questa fase e quali saranno i passaggi successivi?**

L'obiettivo **primario** di questa fase riguarda la sicurezza della procedura, mentre l'obiettivo **secondario** sarà quello di valutare l'efficacia del trapianto nel migliorare la forza muscolare dei pazienti e determinare una conseguente stabilizzazione del quadro clinico.

**Sono coinvolti anche altri Centri di ricerca?**

Essendo molto piccolo il numero di pazienti idonei - sei, appunto - lo studio è monocentrico ed è condotto al San Raffaele, anche se da un'équipe molto numerosa che comprende medici e ricercatori di altre istituzioni. ■



**Marina di Varcaturò (Napoli)**

Giulio Cossu interviene alle Manifestazioni Nazionali UILDM del 2007

# Soluzioni per comunicare

di Giancarlo Garuti  
Pneumologo, Ospedale San Sebastiano  
di Correggio (Reggio Emilia)

La difficoltà di **comunicare** da parte dei pazienti tracheostomizzati è un **problema noto** a coloro che se ne curano. Vediamo le varie soluzioni possibili, soffermandoci in particolare sulle **valvole fonatorie**

**P**er **tracheostomia** si intende il posizionamento di una via aerea tramite uno *stoma* creato chirurgicamente, ovvero di un abboccamento della cute ai margini di apertura della trachea, eseguito per situazioni di lunga permanenza. Si tratta di un procedimento elettivo eseguito in anestesia locale o generale, che si differenzia dalla **tracheotomia**, consistente in un'apertura chirurgica della trachea, allo scopo di creare una nuova via aerea, bypassando la glottide, per poter introdurre dall'esterno una cannula. Quest'ultima, quindi, è una semplice breccia tra cute e trachea e può essere eseguita d'urgenza, programmata, temporanea, permanente o profilattica. Entrambe le procedure utilizzano un tubo - posto all'apertura della breccia - per convogliare l'aria in trachea e nei polmoni.

## Respirazione, fonazione e deglutizione

La **cannula tracheostomica**, dunque, è un vero e proprio bypass che convoglia l'aria inspirata nel sistema respiratorio, evitando il passaggio attraverso le corde vocali. L'esclusione temporanea della **laringe** dalla funzione respiratoria ne determina però una sorta di temporaneo disuso, per quanto riguarda le sue tre funzioni essenziali: *respirazione*, *fonazione* (emissione di suoni e parole) e controllo della *deglutizione*. Quest'ultima, ad esempio, richiede la coordinazione tra atti respira-

tori e deglutitori e la corretta apertura e chiusura delle corde vocali, con movimenti finalizzati a impedire al cibo la penetrazione nelle vie aeree. Non è pertanto difficile comprendere come la ripresa di queste tre funzioni sia spesso **problematica** in un paziente tracheostomizzato, ventilato, con i potenziali postumi di una prolungata intubazione e alimentato artificialmente col sondino naso-gastrico che - in quanto "corpo estraneo" faringeo - di per sé costituisce un ostacolo alla corretta deglutizione.

La cannula tracheostomica riduce pertanto l'abilità di comunicare con efficacia, mentre si sa che la possibilità di parlare rappresenta un elemento fondamentale per la **qualità della vita** del paziente. Gli stessi familiari e operatori sanitari sono talvolta in difficoltà, in quanto l'impossibilità di esprimersi limita la realizzazione dei bisogni del paziente, situazione che diventa una delle maggiori cause di frustrazione. Nei bimbi piccoli, inoltre, la tracheostomia può compromettere l'uso della parola, in modo tale da limitarne le interazioni sociali, fondamentali per lo sviluppo delle competenze linguistiche. E i *caregiver* ["*assistenti di cura*", *N.d.R.*] tendono a parlare di meno ai bimbi che non possono comunicare.

## Un lavoro tra malato ed équipe

Per tali motivi, nei pazienti tracheostomizzati sono state ideate alcune **soluzioni** per permettere la fonazione, sia in casi di respiro spontaneo che di ventilazione meccanica.

In questo contesto clinico, l'utilizzo di **tecniche che permettono la fonazione** assume una duplice valenza, **psicologica** da una parte, dal momento che la ripresa della capacità di comunicazione da parte del paziente costituisce una svolta nel suo processo riabilitativo: il soggetto, infatti, riesce a comunicare meglio i suoi bisogni e il positivo impatto emozionale del recupero della voce temporaneamente persa si ripercuote positivamente sulla psiche. **Funzionale**, dall'altra, con l'apparato laringeo che riprende la sua attività dopo una fase di quiescenza.

Il lavoro integrato tra malato ed équipe (*fisiote-*

rapista respiratorio, logopedista, infermiere) può portare inoltre a un'efficace promozione della fonazione in molti pazienti che necessitano della tracheostomia per un lungo periodo, tramite varie soluzioni, per permettere di fonare sia in ventilazione che in respiro spontaneo.

### Soluzioni possibili

Nel **paziente ventilato**, la fonazione è possibile utilizzando una *cannula fenestrata*, una *scuffiata con valvola fonatoria* o una *scuffiata* (o senza cuffia) *senza valvola fonatoria* (aggiungendo una piccola quota di pressione positiva di fine espirazione - *PEEP* - che produce una perdita aerea continua e permette una fonazione udibile durante il ciclo respiratorio). Molto spesso i pazienti neuromuscolari che necessitano di ventilazione presentano **cannule senza cuffia**, sì da poter parlare mentre ricevono il supporto ventilatorio.

Parimenti, nel **paziente in respiro spontaneo**, la fonazione può essere facilitata attraverso l'occlusione della cannula (*tappo*, *dito* o *valvola fonatoria*), in presenza di cannula fenestrata, scuffiata o senza cuffia. L'utilizzo della cannula fenestrata dev'essere preso in esame con molta cautela: infatti, tale tipo di fessura - la *fenestratura*, appunto - potrebbe danneggiare la parete posteriore della trachea e provocare un'inflammatione cronica, con conseguente formazione di *granulomi*.

L'occlusione del meato prossimale con un dito è una metodica molto semplice e per molti pazienti si tratta di una tecnica di facile esecuzione, mentre altri non hanno la coordinazione necessaria per attuarla.

### La valvola fonatoria

Sempre nel paziente in respiro spontaneo, poi, la **valvola fonatoria** è probabilmente il metodo di più comune utilizzo: quando il paziente inspira, essa si apre permettendo all'aria di entrare nella cannula e nei polmoni. Al termine dell'inspirazione, poi, la valvola si chiude, e resta tale per tutta l'espirazione senza perdite. Durante questa fase, l'aria viene ridirezionata verso la cannula e verso



### Valvola fonatoria

È stata applicata a questo bimbo, che gioca con il suo cane

l'alto - attraverso la laringe e la faringe - permettendo così la vocalizzazione.

La valvola fonatoria può essere usata nel paziente vigile, responsivo, che accenna a tentativi di comunicazione. Le condizioni cliniche, inoltre, devono essere stabilizzate e dev'essere mantenuta la cannula scuffiata. Nonostante poi la valvola fonatoria faciliti l'espettorazione orale delle secrezioni, è necessaria - prima del posizionamento - la *broncoaspirazione*, se il paziente presenta abbondanti secrezioni. E sempre prima del posizionamento bisogna anche valutare i pericoli di inalazione (attenzione alle cosiddette "inalazioni silenziose"), in quanto la valvola è controindicata in pazienti con un rischio elevato.

E ancora, non devono essere presenti ostruzioni a livello delle vie aeree superiori (*tumori*, *stenosi*, *tessuti di granulazione*, *secrezioni*) ed è necessario valutare il diametro della cannula, prendendone in considerazione l'eventuale riduzione. Anche la cuffia, infine, può creare un'ostruzione, nonostante sia sgonfia: in questo caso si deve valutare la sostituzione di una cannula con una non cuffiata o eventualmente con una fenestrata.

### Raccomandazioni e controindicazioni

Riassumendo, quando si usa tale dispositivo si raccomanda di: **controllare** che la cuffia della →

cannula da tracheostomia sia sgonfia prima di applicare la valvola: in caso contrario il paziente non è in grado di respirare; **non utilizzare** in caso di stenosi tracheale o laringea, in pazienti laringectomizzati o con secrezioni dense e abbondanti, e durante le ore del sonno; **rimuovere** la valvola, se si vuole somministrare un farmaco da nebulizzare: alcuni farmaci, infatti, possono danneggiarne il diaframma.

In generale è necessario testare la tollerabilità dell'occlusione del tracheostoma con un dito e dopo il posizionamento della valvola, osservare la **funzionalità respiratoria** del paziente (c'è chi necessita di un training di adattamento), monitorando la stessa (fondamentale la  *saturazione* ) e anche quella cardiaca.

La valvola **va rimossa**, se il paziente ha difficoltà respiratorie o appare in distress respiratorio, se scende il livello di saturazione dell'Hb [ *emoglobina, N.d.R.* ] o se il paziente stesso lo richiede. Va inoltre pulita, secondo le indicazioni del fornitore, e rimessa in un apposito contenitore con il nome del paziente.

Oltre a promuovere la fonazione, la valvola fonatoria può avere altri benefici. Alcuni studi evidenziano infatti che essa può promuovere la deglutizione e ridurre il rischio di inalazione. Sono riportati poi altri studi che sottolineano la promozione dell'olfatto.

Sul versante opposto, le **controindicazioni** all'uso della valvola fonatoria sono: l'inabilità a tollerare la cannula scuffiata; l'ostruzione delle

vie aeree; l'instabilità clinica/respiratoria; la laringectomia; l'ansia severa/disfunzione cognitiva; l'anartria [ *incapacità di parlare dovuta a una lesione organica del cervello, N.d.R.* ]; la stenosi tracheale e laringea severa; una malattia polmonare terminale; eccessive secrezioni.

### Conclusioni

In conclusione, la possibilità di poter far esprimere suoni a un paziente con tracheostomia è una **priorità** per tutti gli operatori sanitari che si occupano di questi casi.

Spluciamo tra le pagine del libro  *Cosa sognano i pesci rossi*  di  **Marco Venturino**  (Mondadori, 2006) e vediamo che il paziente con tracheostomia viene paragonato appunto a un pesce rosso, con il quale ha in comune l'incapacità di emettere suoni udibili, per cui muove le labbra cercando di farsi capire, gesto che a volte deve ripetere più e più volte, con grande frustrazione sia da parte sua che dell'operatore.

Si tratta di un problema - quello della difficoltà di comunicare da parte dei pazienti tracheostomizzati - in realtà ben noto a tutti coloro che sono addetti alla loro cura e al quale noi operatori dobbiamo cercare di dare una soluzione. ■

*L'Autore del presente testo ha anche indicato una  **bibliografia essenziale**  sull'argomento che tutti gli interessati possono richiedere alla nostra redazione, telefonando allo  **049/8024303**  o scrivendo a:  **redazione@eosservice.com** .*

## RESPIRAZIONE GLOSSOFARINGEA

Ci si può iscrivere fino al 16 settembre al corso denominato  *La respirazione glossofaringea (GPB) nei pazienti con distrofia muscolare e con mielolesione cervicale* , aperto a diciassette fisioterapisti, logopedisti e medici, operanti in Servizi per la presa in carico di pazienti con distrofia muscolare e in Unità Operative per pazienti con mielolesioni spinali cervico-dorsali alte.

L'iniziativa - promossa dagli Ospedali Riuniti di Bergamo, insieme alle UILDM di Bergamo, Lecco e Varese e all'ASL della città orobica - si terrà  **dal 23 al 25 settembre**  presso l'Unità Strutturale Complessa di Medicina Fisica e Riabilitazione di  **Mozzo**  (Bergamo) e sarà coordinata dal fisiatra  **Carlo Bianchi**  - collaboratore anche della UILDM di Varese - affiancato dal fisioterapista  **Raniero Carrara**  dell'ASL di Bergamo.

Per ogni ulteriore informazione:  **Segreteria Organizzativa, c/o UILDM Bergamo, tel. 035/343315, presidenza@distrofia.net. ■**

# È nata la **Fondazione** Aurora

a cura di Crizia Narduzzo

**Il nuovo ente senza scopo di lucro gestirà a Messina il Centro Clinico NEMO SUD, punto di riferimento per le malattie neuromuscolari nel Sud d'Italia, che si spera di inaugurare entro la fine di questo 2011**

**C**ome aveva preannunciato nella nostra intervista di DM 173 (pp. 43-44) **Giuseppe Vita**, direttore dell'Unità Operativa Complessa di Neurologia e Malattie Neuromuscolari del Policlinico "Martino" di Messina, è nata l'11 luglio scorso nella città siciliana la **Fondazione Aurora ONLUS**, ente senza scopo di lucro che curerà la gestione del **Centro Clinico NEMO SUD**, nuovo punto di riferimento per le persone con malattie neuromuscolari e per le loro famiglie nel Mezzogiorno d'Italia.

Soci Fondatori di Aurora, insieme alla **UILDM**, sono l'**AISLA** (Associazione Italiana Sclerosi Laterale Amiotrofica), la **Fondazione Telethon**, il **Policlinico "Martino"** e l'**Università di Messina**, avvalendosi del pieno supporto della **Regione Siciliana**.

L'avanzamento dei lavori del nuovo Centro Clinico - che ci si augura possa essere inaugurato entro la fine di questo 2011 - e la nascita di Aurora sono stati illustrati durante una conferenza stampa, cui sono intervenuti **Massimo Russo**, assessore alla Salute della Regione Siciliana, **Francesco Tomasello**, rettore dell'Università di Messina, **Giuseppe Pecoraro**, direttore generale del Policlinico "Martino", il già citato **Giuseppe**

**Vita**, il presidente nazionale della **UILDM Alberto Fontana**, quello dell'**AISLA Mario Melazzini** e **Francesca Pasinelli**, direttore generale di Telethon.

«NEMO SUD - ha affermato Fontana - è il primo esempio di duplicazione del **Centro NEMO** sorto a Milano nel 2007, un sogno che oggi è una realtà apprezzata in Italia e all'estero. Riuscire a dare vita a distanza di soli quattro anni, anche grazie all'esperienza maturata nel capoluogo lombardo, a un **secondo Centro** ad alta specializzazione per le malattie neuromuscolari, è motivo di enorme soddisfazione per la nostra organizzazione, che non poteva festeggiare in modo migliore il cinquantesimo anniversario della propria fondazione».

«Sono convinta - ha dichiarato dal canto suo **Pasinelli** - che l'apertura del Centro NEMO SUD sia un passo fondamentale perché le persone con malattie neuromuscolari non debbano più effettuare costosi e logoranti viaggi lontano da casa, nella speranza di essere ben curati. Si tratta, dunque, di un progetto importante, volto a migliorare concretamente la qualità della vita dei pazienti e dei loro familiari. Il prossimo obiettivo sarà di inaugurare il Centro Clinico **entro quest'anno**, magari proprio in occasione della Maratona Telethon di dicembre». ■



**Messina, 11 luglio**

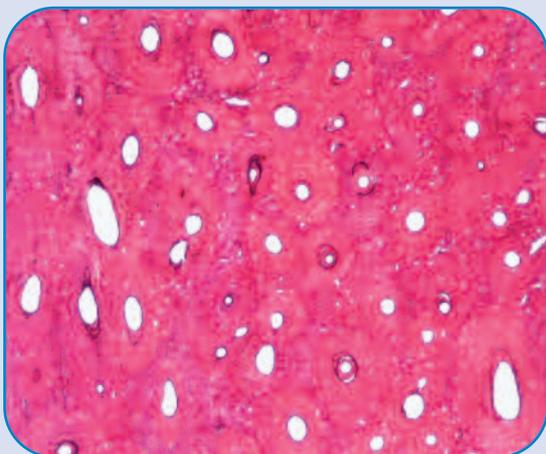
**Nasce la Fondazione Aurora, che gestirà il Centro Clinico NEMO SUD**

# La salute delle ossa

di Ufficio Stampa Telethon

La scoperta del **coinvolgimento** della molecola IL-6 nella perdita di **tessuto osseo**, sin dalle prime fasi della distrofia di **Duchenne**, potrebbe aprire una nuova strada per rallentare la **progressione della malattia**

**L**a lotta alla distrofia di **Duchenne** passa anche per la **salute delle ossa**: uno studio finanziato da Telethon e condotto da **Anna Maria Teti** dell'Università dell'Aquila indica infatti una nuova strada per contrastare questa grave malattia neuromuscolare. Il lavoro fa parte di un ampio progetto multicentrico coordinato da **Fabrizio De Benedetti** dell'Ospedale Pediatrico Bambino Gesù



## Tessuto osseo compatto

Per contrastare la distrofia di Duchenne si punta anche a preservare le ossa dei pazienti

di Roma, il cui obiettivo era capire se particolari "messaggeri chimici" del nostro organismo, fra cui l'*interleuchina-6 (IL-6)*, potessero avere un ruolo nella Duchenne.

«L'IL-6 - spiega Anna Maria Teti - è coinvolta in tantissimi processi biologici molto diversi tra loro, come l'infiammazione e la trasformazione tumorale. In questo studio abbiamo dimostrato - sia nel modello animale, sia nelle cellule di bambini distrofici - che questa stessa molecola è coinvolta nella perdita di tessuto osseo già nelle prime fasi della Duchenne, quando cioè la capacità di camminare non è ancora compromessa».

Le condizioni delle ossa, infatti, sono strettamente **correlate a quelle dei muscoli**: quando il muscolo è debole, anche l'osso si danneggia di conseguenza, perché non riceve un adeguato stimolo meccanico. Allo stesso tempo, un osso debole non fornisce al muscolo un adeguato sostegno e contribuisce così alla debolezza progressiva che si osserva in questi pazienti.

Questo risultato spiega un fenomeno che in precedenza si pensava dovuto solo all'effetto dei **glucocorticoidi**, farmaci antinfiammatori attualmente utilizzati per rallentare la progressione della malattia, ma che alla lunga hanno pesanti effetti collaterali, anche sui muscoli. E soprattutto suggerisce un'alternativa per prolungare la capacità di camminare in questi bambini.

«I dati di questo studio - dichiara Fabrizio De Benedetti - costituiscono il primo risultato di un progetto volto a caratterizzare il ruolo dell'infiammazione nella distrofia di Duchenne. Scopo finale delle ricerche in corso è proprio fornire un'alternativa al trattamento con i glucocorticoidi, tale da rappresentare una terapia di supporto più efficace nel mantenere una migliore funzionalità del sistema muscolo-scheletrico. Questo è particolarmente importante nel caso della Duchenne, visto che sono attualmente in sperimentazione diversi approcci terapeutici, che richiedono però di iniziare il trattamento quando la capacità di camminare **non è ancora del tutto compromessa** dalla malattia». ■

## SMA: un farmaco alla **prova**

È stata avviata negli **Stati Uniti** una sperimentazione sull'uomo, volta a valutare la **sicurezza** di un potenziale farmaco per l'**amiotrofia spinale**. Una buona notizia e uno studio di cui seguiremo gli **sviluppi futuri**

**N**el mese di maggio scorso, è stato autorizzato l'avvio - negli Stati Uniti - di uno studio clinico di *fase I* su volontari sani, onde valutare la sicurezza del potenziale farmaco **RG3039**, denominato anche *Quinazoline495*, sviluppato specificamente per l'**atrofia muscolare spinale** (SMA). Si tratta di un passaggio per il quale si è battuta a lungo anche l'Associazione Famiglie SMA (FSMA) degli Stati Uniti, il cui direttore della ricerca **Jill Jarecki** ha dichiarato che «essere in grado, dopo dieci anni di lavoro, di annunciare l'autorizzazione a procedere con i test clinici sull'uomo, costituisce certamente una fase assai importante».

A commentare la notizia per DM è **Filippo Maria Santorelli**, dell'IRCCS Fondazione Stella Maris di Calambrone (Pisa), attuale vicepresidente della Commissione Medico-Scientifica UILDM.

«Com'è noto, l'atrofia muscolare spinale o amiotrofia spinale (SMA) è una malattia neuromuscolare caratterizzata da una precoce degenerazione dei *motoneuroni spinali*, che ha come effetto l'instaurarsi appunto di un'atrofia progressiva e di debolezza muscolare. Lo spettro clinico varia da una forma con mortalità neonatale e infantile, fino all'insorgenza in età adulta con debolezza

moderata. La causa è data da mutazioni nel gene *SMN1* e al momento non vi è ancora una cura disponibile, anche se si sono affacciati in questi ultimi anni numerosi potenziali trattamenti.

Tra questi ultimi, si guarda ad esempio all'uso di **farmaci** in grado di incrementare i livelli di proteina *SMN*, deficitaria nei pazienti, prodotta dai geni *SMN2*. Infatti, è stato dimostrato che la maggiore attività del gene *SMN2* - presente in soggetti affetti da SMA - è correlata alla gravità della malattia, anche nelle forme meno severe.

Il fatto che un ulteriore farmaco (*Quinazoline*) abbia iniziato il suo percorso applicativo sull'uomo, costituisce un'**ottima notizia** per le famiglie che vivono la sofferenza della malattia.

Per ora il farmaco sarà testato su individui sani nella cosiddetta *fase I* di sperimentazione che serve a raccogliere i dati sul dosaggio, i tempi d'azione e la sicurezza - ma **non sull'efficacia** - di una terapia sperimentale. Si tratta di un passaggio in cui il dosaggio viene gradualmente aumentato, fino a definire una dose sicura da utilizzare in modo soddisfacente. Solo se **dimostrato sicuro**, *Quinazoline* potrà essere utilizzato sui bambini con SMA». ■

### FAMIGLIE CREA-ATTIVE

Il Progetto *Famiglie crea-attive* - a partecipazione gratuita - verrà avviato in ottobre ad **Ancona** dalla **Fondazione Paladini**, con il supporto della **UILDM** locale, per rispondere alle esigenze di formazione e sostegno manifestate dalla famiglie, tentando di creare un luogo di espressione ed elaborazione del disagio e di sviluppo delle competenze relazionali.

L'iniziativa prevede una serie di incontri da svolgersi in modalità di gruppo, condotti da due **psicologi** specializzati e rivolti da una parte agli adulti, dall'altra a bimbi e preadolescenti con malattie neuromuscolari, oltre che ai loro fratelli e sorelle, avvalendosi anche di tecniche di **arteterapia** (per ulteriori informazioni: **tel. 071/5965280**, **info@fondazionepaladini.it**). ■