

Cartella Stampa

Evento online “Huntington: da affare di famiglia a questione pubblica. Libro bianco sulla Malattia di Huntington” – 13 maggio 2021, ore 9.30



Huntington

Da affare di famiglia a questione pubblica

Libro bianco sulla Malattia di Huntington

13 Maggio 2021 9.30 - 12.30

Modera i lavori: Ilaria Ciancaleoni Bartoli, *Direttore Osservatorio Malattie Rare*

9.30 INTRODUZIONE AI LAVORI

Patrizia Olivari, Rare Condition Business Head, Roche Italia

Luca Pani, Ordinario di Farmacologia e Farmacologia Clinica, Università di Modena e Reggio Emilia,
Ordinario di Psichiatria Clinica, University of Miami, USA

9.50 SALUTI ISTITUZIONALI

Sen. Paola Binetti, Presidente dell'Intergruppo Parlamentare per le Malattie Rare

Sen. Elena Cattaneo, Senatore a vita di nomina del Presidente della Repubblica, per altissimi meriti nel campo scientifico

10.10 HUNTINGTON UNA MALATTIA DI TUTTA LA FAMIGLIA

Da una generazione all'altra, il viaggio del gene nel tempo e nella vita delle famiglie

Caterina Mariotti, Unità di Genetica Medica e Neurogenetica delle Malattie Neurodegenerative e Metaboliche presso la
Fondazione IRCCS Istituto Neurologico Carlo Besta, Milano

Testimonianza di Maddalena

La voce dei pazienti: letture

Una malattia che tocca tutti gli ambiti della vita e richiede un approccio multidisciplinare

Anna Rita Bentivoglio, Istituto di Neurologia, Università Cattolica del Sacro Cuore - U.O.S. Disturbi del Movimento,
Fondazione Policlinico Universitario "Agostino Gemelli" IRCCS, Roma

11.00 DIBATTITO ISTITUZIONALE: A QUANDO LA QUESTIONE PUBBLICA?

On. Elena Bonetti, Ministro per le Pari opportunità e per la famiglia

Sen. Paola Binetti, Presidente dell'Intergruppo Parlamentare per le Malattie Rare

Sen. Elena Cattaneo, Senatore a vita di nomina del Presidente della Repubblica, per altissimi meriti nel campo scientifico

On. Fabiola Bologna, Membro della Commissione XII Affari Sociali, Camera dei Deputati

On. Leda Volpi, Commissione parlamentare per l'infanzia e l'adolescenza, Camera dei Deputati

Giuseppe Limongelli, Direttore Centro Coordinamento Malattie Rare, Regione Campania

Elisabetta Caletti, Presidente Huntington Onlus La rete italiana della malattia di Huntington

Fortunato Riva, Avvocato Huntington Onlus La rete italiana della malattia di Huntington

Barbara D'Alessio, Presidente Fondazione Lega Italiana Ricerca Huntington (LIRH) onlus, Roma

Gioia Jacopini, Associazione Italiana Corea di Huntington Roma O.d.V.

12.00 MALATTIA DI HUNTINGTON LA CORSA AD OSTACOLI DEL PROGRESSO SCIENTIFICO

Ferdinando Squitieri, Responsabile Unità di Ricerca e Cura Huntington e Malattie Rare - IRCCS Casa Sollievo
della Sofferenza e Direttore Scientifico di Fondazione Lega Italiana Ricerca Huntington (LIRH)

12.10 DOMANDE E RISPOSTE

12.30 CHIUSURA DEI LAVORI



EMBARGO 13 MAGGIO ORE 10:30

COMUNICATO STAMPA

MALATTIA DI HUNTINGTON: DA AFFARE DI FAMIGLIA A QUESTIONE PUBBLICA

Presentato oggi alle istituzioni il primo Libro bianco su questa patologia rara che colpisce di generazione in generazione e che spesso viene nascosta

Roma, 13 maggio 2021 – Ballo di San Vito, possessione demonica o, più elegantemente, “Coréa”, che in greco significa “Danza”. Nei secoli la malattia di Huntington ha avuto tanti appellativi e con questa le persone che ne sono affette, almeno 6.500 in Italia, uomini e donne in egual misura. I sintomi appaiono generalmente in età adulta, tra i 35 e i 45 anni, nel pieno della vita familiare e lavorativa, ma possono sviluppare la malattia sia bambini al di sotto dei 10 anni che gli anziani al di sopra degli 80. Caratterizzata da una triade di sintomi di tipo neurologico, psichiatrico e cognitivo è stata recentemente descritta dalla [Società scientifica americana della malattia di Huntington \(HDSA\)](#) come l’insieme di malattia di Parkinson, Sclerosi Laterale Amiotrofica e malattia di Alzheimer nello stesso individuo. Huntington significa malattia dell’individuo, ma anche malattia della famiglia, tramandata di generazione in generazione e non di rado trattata come “affare di famiglia”: qualcosa da tenere dentro, in un misto di stigma, paura e vergogna. Le persone e le famiglie che vivono questa patologia sono portatrici di enormi bisogni insoddisfatti: bisogni clinici, certamente, ma anche assistenziali, sociali, lavorativi, di inclusione. Dalla necessità di far emergere e affrontare queste esigenze nasce il [Libro bianco “Huntington. Da affare di famiglia a questione pubblica”](#) scritto dalla comunità Huntington con il supporto di Roche, a cura di Osservatorio Malattie Rare e con il contributo di Associazione Italiana Còrea di Huntington Roma OdV, Huntington Onlus-La rete italiana della malattia di Huntington e Fondazione Lega Italiana Ricerca Huntington (LIRH) onlus: un testo – il primo su questa patologia – che vuole richiamare l’attenzione dell’opinione pubblica e delle istituzioni, perché possano conoscere i bisogni della comunità Huntington e farsene carico. Tra i tanti bisogni sono stati identificati come prioritari **una presa in carico multidisciplinare che includa supporto psicologico e gestione psichiatrica, la disponibilità di assistenza sia sotto forma di centri di sollievo che di servizi domiciliari – anche attingendo agli stanziamenti del Recovery Fund – e un maggior riconoscimento giuridico ai fini della tutela dei pazienti e dei caregiver sul lavoro.** Il Libro è stato presentato questa mattina in una conferenza stampa online alla quale hanno partecipato alcuni dei 30 autori, le tre associazioni di pazienti e un’ampia rappresentanza istituzionale: tra loro

la Senatrice a vita Elena Cattaneo, insignita di questa importante onorificenza proprio per i suoi meriti legati a una lunga e appassionata ricerca scientifica su questa patologia. Clinici e Associazioni di pazienti hanno così potuto portare le loro storie e le loro istanze a un'ampia platea di istituzioni: all'evento erano infatti presenti la Sen. Paola Binetti, Presidente dell'Intergruppo Parlamentare per le Malattie Rare, l'On. Fabiola Bologna, Membro della Commissione XII Affari Sociali e l'On. Leda Volpi della Commissione Parlamentare per l'Infanzia e l'Adolescenza, mentre l'On. Elena Bonetti, Ministro per le Pari Opportunità e per la Famiglia, ha inviato un messaggio di supporto alla comunità Huntington. Alla presentazione ha partecipato anche il Prof. Giuseppe Limongelli, Direttore del Centro di Coordinamento Malattie Rare della Regione Campania.

“Questa iniziativa – ha affermato la **Senatrice a vita Elena Cattaneo** – è molto importante per la comunità Huntington, ma può avere un impatto anche oltre, perché questa malattia può rappresentare un modello per altre patologie, in modo particolare per quelle con una forte componente psichiatrica. È ora che la malattia di Huntington – così come altre malattie ad alta complessità e forte impatto psicologico, sociale ed anche economico – esca dalla dimensione familiare e diventi una questione pubblica, non solo in ambito sanitario, ma anche per quanto riguarda lavoro, integrazione e non da ultima anche la comunicazione, perché la diffusione di idee corrette è il miglior supporto alla realizzazione di azioni valide. Non a caso uno dei più forti slogan mondiali adottati dalla comunità Huntington è ‘mai più nascosti’”.

“Questo Libro bianco nasce dall'esperienza di tante persone, che con sensibilità e ruoli diversi, si sono sempre occupate della Malattia di Huntington e si pone come uno spartiacque perché nessuno, soprattutto a livello istituzionale, dica che non sapeva – ha detto la **Senatrice Paola Binetti, Presidente dell'Intergruppo Parlamentare per le Malattie Rare** – Il fatto che le famiglie si facciano carico delle persone affette dalla malattia, senza dubbio con amore e dedizione, non può esimere il sistema socio-sanitario dal farsi carico delle proprie responsabilità. Questo volume deve arrivare negli Uffici Regionali in cui si prendono decisioni in materia di sanità, per chiedere quanto prima una riorganizzazione dei servizi, soprattutto di quelli di assistenza domiciliare, perché non si lascino più soli né i malati né le loro famiglie”.

HUNTINGTON: MALATTIA RARA, GENETICA, EREDITARIA. COLPISCE IL CORPO, LA PSICHE E LE CAPACITÀ COGNITIVE

La malattia di Huntington è una malattia ereditaria del sistema nervoso centrale che si trasmette con una probabilità su due (50%) dal genitore malato ai figli. La mutazione genetica che ne è causa è stata scoperta nel 1993 ed oggi è possibile eseguire un test per sapere se si è ereditata la patologia, anche prima che compaiano i sintomi. “La mutazione che causa la malattia di Huntington è la stessa in tutti i pazienti del mondo – ha spiegato la **Dottoressa Caterina Mariotti dell'Unità di Genetica Medica e Neurogenetica presso la Fondazione IRCCS Istituto Neurologico Carlo Besta di Milano** – Si tratta di un tratto del DNA costituito da “triplette” CAG (Citosina-Adenina-Guanina) che si allunga in maniera anomala, producendo una forma mutata della proteina Huntingtina. Ciò che varia da paziente a paziente è la lunghezza del tratto espanso e questo ha importanti conseguenze nel momento in cui si superano le 35 ripetizioni: tra 36 e 39 triplette alcuni si ammalano, magari in

tarda età, ed altri no, ma da 40 in su la malattia esordirà certamente. Tanto maggiore è il numero di triplette tanto prima arriveranno i sintomi”.

“È necessario migliorare la conoscenza delle manifestazioni cliniche e della storia naturale della malattia di Huntington, che continua ad essere identificata, per errore, soltanto con il suo sintomo più facilmente riconoscibile, la ‘Còrea’, incontenibile e disabilitante movimento involontario di ogni parte del corpo. È piuttosto il declino delle funzioni cognitive che, insieme alle alterazioni del comportamento, genera il senso profondo di isolamento di chi soffre di questa grave patologia e di impotenza da parte della sua famiglia. Per questo motivo è importante che pazienti e familiari partecipino ai progetti di ricerca osservazionale, di cui ENROLL-HD, la più vasta piattaforma di ricerca globale su una malattia rara, è principale esempio”, ha dichiarato il **Professor Ferdinando Squitieri, Responsabile dell’Unità di Ricerca e Cura Huntington e Malattie Rare dell’IRCCS Casa Sollievo della Sofferenza e Direttore Scientifico della Fondazione LIRH.**

“C’è chi presenta ‘solo’ movimenti scomposti ma mantiene a lungo la sua salute mentale e chi, dopo un periodo di sottili cambiamenti della personalità, si ritrova a dover far i conti con una drammatica psicosi, caratterizzata da aggressività e vertiginosi cali dell’umore che possono condurre addirittura al suicidio – ha infatti spiegato la **Professoressa Anna Rita Bentivoglio dell’ Istituto di Neurologia, Università Cattolica del Sacro Cuore e U.O.S. Disturbi del Movimento, Fondazione Policlinico Universitario “Agostino Gemelli” IRCCS di Roma** – Lo stigma ha da sempre accompagnato questa malattia. Descritta in modo immaginifico (il Ballo di San Vito) o collegata a possessioni demoniache a causa dell’incoercibilità dei movimenti involontari nonostante torture e minacce, la malattia di Huntington ha portato con sé non solo il peso dei sintomi ma anche isolamento, vergogna e miseria, collegati a un’aura di colpa e misfatti, alimentata da una cattiva produzione scientifica e letteraria”.

In genere sono gli aspetti comportamentali ad avere un impatto maggiore sull’equilibrio familiare, in quanto la persona può cambiare carattere e, quindi, diventare assente e apatica, o al contrario, diventare irascibile, perdere spesso la pazienza, alimentare quotidianamente litigi e discussioni. Molte coppie non reggono a questo impatto e le separazioni sono frequenti. **Di fronte a questi sintomi è facile che non si riconosca più il partner sopraffatto dalla malattia**, percependolo emotivamente distante o estraneo. Molti coniugi riferiscono la triste sensazione di lutto nel perdere la persona cara due volte a causa della malattia di Huntington: la prima quando si ammala, la seconda quando realmente viene a mancare dopo lunghissimi anni di malattia.

È evidente come la malattia di Huntington sia un paradigma della complessità e come per la sua gestione richieda un approccio multidisciplinare. La richiesta del mondo clinico e delle famiglie in tal senso è unanime: occorre lavorare per dare vita a una presa in carico che possa, parallelamente alla cura dei sintomi, migliorare la vita personale e relazionale del paziente e del caregiver, durante i lunghi anni di malattia. “Il loro benessere può essere perseguito e aumentato attraverso l’implementazione di modelli di presa in carico che includano – a fianco di professionisti imprescindibili come il genetista e il neurologo – la collaborazione dello psichiatra, ma anche l’intervento di nutrizionisti, logopedisti, l’attuazione della psicomotricità e della terapia di rimedio

cognitivo, in abbinamento alle terapie neurologiche, psichiatriche e al sostegno psicologico o psicoterapeutico fin dal momento in cui si dovesse cominciare il percorso per il test predittivo. È importante che le persone coinvolte dall'Huntington conoscano la malattia e le sue ripercussioni sulla persona, al di là di quelli che sono gli aspetti più evidenti e che siano guidati nella sua gestione dalle diverse e necessarie competenze e conoscenze", ha affermato **Elisabetta Caletti, Presidente di Huntington Onlus-La rete italiana della malattia di Huntington**.

HUNTINGTON, UNA MALATTIA CHE COLPISCE LA FAMIGLIA

Centri di sollievo, assistenza domiciliare e tutele sul lavoro: i pazienti chiedono di cominciare dai fondi del Recovery Fund

Scoprire la malattia di Huntington nella propria famiglia vuol dire ripercorrere la storia delle generazioni precedenti, ma soprattutto prendere consapevolezza che coloro che sono già venuti al mondo non potranno scegliere se essere o meno coinvolti. Se la presa in carico multidisciplinare è fondamentale lo è altrettanto occuparsi della propria famiglia, in particolare dei caregiver. Il caregiver può essere un adulto – talvolta anche in là con gli anni – o una persona nel pieno della vita lavorativa, come nel caso dei coniugi, che possono al tempo stesso dover accudire anche dei figli. Ma ad essere coinvolti sono anche questi ultimi quando a sviluppare la malattia è un padre o una madre: la malattia di Huntington è una malattia della famiglia e ha quindi un altissimo impatto sociale. Per questo è essenziale che il sistema, sanitario, sociale e assistenziale se ne faccia carico. **Tre in particolare sono le richieste che le associazioni e i clinici hanno portato all'attenzione delle istituzioni presenti nel corso della presentazione del [Libro bianco "Huntington. Da affare di famiglia a questione pubblica"](#)** scritto dalla comunità Huntington con il supporto di Roche, a cura di Osservatorio Malattie Rare e con il contributo delle tre associazioni di pazienti: oltre alla **presa in carico multidisciplinare**, la nascita di **strutture di sollievo e una maggiore assistenza domiciliare**, l'integrazione dei diversi livelli di legislazione, programmazione e gestione delle **politiche di welfare** per preservare fin dove possibile il lavoro e il reddito familiare, e infine un immediato **inserimento della malattia nel Piano Nazionale Demenze**. "Stanno per arrivare molti finanziamenti legati al Recovery Fund – ha detto l'**Avvocato Fortunato Riva che collabora con Huntington Onlus-La rete italiana della malattia di Huntington** – ci auguriamo che le richieste contenute in questo Libro bianco possano essere tenute in considerazione e che su queste necessità si possano strutturare degli appositi progetti: per ora non abbiamo una terapia risolutiva, ma possiamo lo stesso fare molto". La prima richiesta è quella di **favorire la nascita di strutture di sollievo dalle caratteristiche adeguate** alle quali affidare per alcuni periodi la persona con Huntington. Luoghi che rispondano alle loro peculiari, e anche variegate e complesse esigenze, così da concedere alla famiglia e al caregiver un tempo di sano e sereno distacco dall'angoscia di questa malattia e dalla fatica fisica e psicologica dell'assistenza. "Investire sulla formazione dei clinici e degli operatori sanitari è il primo, fondamentale passo da compiere per garantire l'attuazione del diritto di cui l'intera comunità internazionale dei malati rari, a partire dai malati di Huntington, reclama l'esigibilità, ovvero il diritto a un'assistenza qualificata – ha dichiarato **Barbara D'Alessio, Presidente Fondazione Lega Italiana Ricerca Huntington (LIRH) onlus** – Finché la malattia di Huntington non sarà più conosciuta, e quindi riconosciuta, dai clinici, molte forme di intervento rischiano di continuare a essere carenti o

insufficienti sia a livello territoriale che residenziale con un aggravio di costi a carico delle famiglie, soprattutto in quest'ultimo caso, non sostenibile”.

Una richiesta, questa, che va di pari passo con quella di una **maggiore disponibilità di assistenza domiciliare, sia sanitaria sia sociale**, poiché al di là dei periodi di ricovero, le famiglie che assistono una (o più!) persone con Huntington hanno assoluto bisogno di supporto, pena la perdita delle relazioni sociali e – non da meno – un impoverimento economico importante.

Al tema delle tutele economiche e lavorative nel Libro bianco si riserva una particolare attenzione e nel corso dell'odierna presentazione le associazioni hanno potuto presentare le proprie richieste al riguardo. “La malattia colpisce l'individuo soprattutto quando è in una fase di piena realizzazione personale e professionale; con un doppio danno economico perché il paziente deve lasciare il lavoro perché malato e l'altro deve ridurre o lasciare il lavoro per accudirlo – ha spiegato **Gioia Jacopini dell'Istituto di Scienze e Tecnologie della Cognizione (ISTC) presso il Consiglio Nazionale delle Ricerche di Roma** – Riteniamo che sia imprescindibile l'integrazione dei diversi livelli di legislazione, programmazione e gestione delle politiche di welfare, la base di una alleanza tra famiglie e sistema di cura. Ad oggi le storie di vita ci ricordano, invece, che troppo spesso ancora ricade sulle spalle della famiglia il faticoso lavoro di ricerca e ricomposizione delle diverse opportunità, frammentate e non sempre facilmente fruibili, sicuramente disomogenee sul territorio nazionale”.

Un'ultima richiesta alle istituzioni, che potrebbe essere di veloce e immediata realizzazione, è quella fatta dal **Professore Luca Pani, Ordinario di Farmacologia e Farmacologia Clinica presso l'Università di Modena e Reggio Emilia e Ordinario di Psichiatria Clinica all'Università di Miami**, che ha realizzato la prefazione del Libro bianco: “Il miglioramento dell'assistenza, la valorizzazione della ricerca e dell'innovazione nell'ambito della malattia di Huntington richiedono azioni mirate al riempimento delle lacune che esistono a livello legislativo, in primis, attraverso l'**inserimento della malattia di Huntington nel Piano Nazionale delle Demenze**”.

“Quello di oggi è un momento importante per la comunità dell'Huntington, un appello corale per colmare i bisogni più urgenti e dare speranza ai pazienti e a chi se ne prende cura – ha commentato **Patrizia Olivari, Rare Condition Business Head di Roche Italia** – Come azienda che ha scelto di essere al fianco dei malati rari, intendiamo farci carico, parallelamente all'impegno nella ricerca, anche della responsabilità di portare all'attenzione delle istituzioni e della comunità scientifica possibili soluzioni per un'adeguata presa in carico dei pazienti e delle loro famiglie”.

Le richieste della comunità Huntington

1. Inserire la malattia di Huntington nel Piano Nazionale delle Demenze;
2. Inserire la malattia di Huntington tra quelle comportanti invalidità a prescindere dall'evidenza di sintomi motori, ma con una valutazione più complessiva di sintomi neurologici, psichiatrici o comportamentali e fare in modo che la domanda di invalidità di persone con malattia di Huntington sia esaminata anche da neurologi e/o psichiatri;

3. Incentivare la definizione di PDTA in tutte le Regioni, che tengano in considerazione la necessità di una presa in carico multidisciplinare dei pazienti sia a livello ospedaliero, sia territoriale, includendo valutazioni e follow-up di psichiatri e psicologi nonché un maggiore supporto da parte del Medico di Medicina Generale;
4. In ragione degli obiettivi del Piano Nazionale di Ripresa e Resilienza (PNRR) che, nella Missione 6 (Salute), prevede tra l'altro una riforma dei servizi di prossimità e la definizione di standard omogenei per l'assistenza sul territorio, riconoscere e garantire una maggiore sinergia tra assistenza domiciliare, socio-sanitaria, e presa in carico psicologica per pazienti e famiglie, che tenga in considerazione le esigenze specifiche di malattie invalidanti come la Malattia di Huntington;
5. Nell'ambito della Missione 6 (Salute), riforma 1, investimento 1 del PNRR, che destina un fondo di 2 miliardi di euro all'attivazione di 1288 "Case della Comunità" su tutto il territorio nazionale entro la metà del 2026, finalizzate al coordinamento dell'offerta di servizi sanitari a cittadini e famiglie, individuare risorse finalizzate a incentivare – all'interno di tali strutture – la creazione di percorsi per il sollievo, con personale adeguatamente formato per la presa in carico di persone con malattie invalidanti come la malattia di Huntington;
6. Prevedere risorse dedicate all'implementazione del nuovo Piano Nazionale delle Malattie Rare, dal momento che il precedente si è concluso nel 2016;
7. Riconoscere aiuti economici alle famiglie con persone con malattie invalidanti come la malattia di Huntington in ragione dell'alto impatto economico, per la riduzione del reddito che comportano e le alte spese a cui le famiglie vanno incontro;
8. Pianificare, progettare e finanziare un piano di formazione rivolto a clinici e operatori sanitari, da implementare nell'arco dei prossimi tre anni, per una più adeguata gestione delle persone con malattie invalidanti come la malattia di Huntington.

VIDEO – La voce dei pazienti: letture sulla malattia di Huntington

<https://urlsand.esvalabs.com/?u=https%3A%2F%2Fyoutu.be%2F3RJmNZ4cF2w&e=f44566b1&h=02f415af&f=y&p=n>

VIDEO – La testimonianza di Maddalena

https://urlsand.esvalabs.com/?u=https%3A%2F%2Fyoutu.be%2F96fzDEM_7Bs&e=f44566b1&h=fd02826d&f=y&p=n

UFFICIO STAMPA OSSERVATORIO MALATTIE RARE (OMaR)

Ilaria Ciancaleoni Bartoli: +39 331 4120469; direttore@osservatoriomalattierare.it

Rossella Melchionna: +39 334 3450475; melchionna@rarelab.eu



La comunità Huntington in collaborazione con **OMAR** presenta

OSSERVATORIO MALATTIE RARE

Huntington

Da affare di famiglia a questione pubblica

Libro bianco sulla Malattia di Huntington

con il supporto di



Huntington

Da affare di famiglia a questione pubblica

Libro bianco sulla Malattia di Huntington

una edizione



Editore **Rarelab Srl**
Progetto grafico **Thomas Corona**
Immagine di copertina **Eleonora De Martini**
Coordinamento editoriale **Enrico Orzes**

Il "Libro bianco della Comunità Huntington", è stato realizzato a cura dell'Osservatorio Malattie Rare – O.Ma.R., con il supporto di Roche Italia e con il contributo delle Associazioni di pazienti. I contenuti in esso riportati non sono riproducibili senza espressa autorizzazione di Rarelab srl, via Ventiquattro maggio 46, Roma, in qualità di editore dell'Osservatorio Malattie Rare – O.Ma.R. e di Roche Italia, con Sede Legale in Viale G. B. Stucchi, 110 20900 - Monza (MB).

Libro bianco della **Comunità Huntington**

con il supporto di



a cura di



con la collaborazione di



Omaggio a Marina Frontali

(1941-2021)

Ho conosciuto Marina nei lontani anni Ottanta, quando si è avviata la collaborazione tra il suo Istituto al CNR e l'Istituto Neurologico del Policlinico Gemelli. Questo ha portato all'apertura di un ambulatorio mensile dedicato ai pazienti e alle famiglie con la malattia di Huntington. Con Gioia Jacopini (alter ego psicologico di Marina) abbiamo condotto l'ambulatorio in un setting pionieristico di approccio multidisciplinare, dedicato al sollievo ai pazienti, in una visione pragmatica, orientata al problema. Sarò per sempre in debito per le conoscenze che Marina ha condiviso con me in quegli anni.

Marina è nata nel 1941 a Padova, si è laureata in Medicina nel 1968. Per 12 anni è stata ricercatrice junior presso l'Istituto di Psicologia del Consiglio Nazionale delle Ricerche (CNR), Sezione di Psicologia Comparata, ma la sua vita professionale è cambiata radicalmente verso la fine degli anni Settanta. Era affascinata dalla psicologia e dal comportamento umano e l'appoggio di Luciano Terrenato, suo marito e professore di genetica delle popolazioni, fu cruciale nella sua decisione di frequentare una clinica di genetica, dove si rese conto di quanto fosse rilevante l'approccio sinergico di genetica e psicologia per sostenere le persone con malattie genetiche. A quel tempo, il lavoro di

Peter Harper andava delineando la complessità della malattia di Huntington, e l'importanza della consulenza genetica per gli individui a rischio ha cominciato ad apparire nella letteratura medica. Marina si trasferì a Cardiff per seguire la ricerca epidemiologica sulla malattia di Huntington che mirava a monitorare la frequenza della malattia nel tempo, allo scopo di valutare se il programma di consulenza genetica per gli individui a rischio avesse qualche influenza sulla frequenza della malattia di Huntington. Marina fu ispirata dalla ricerca di Harper e tornò a Roma, decisa a riprodurre questo approccio nella regione Lazio. La maggior parte delle famiglie erano sparse in tutta la regione e furono necessari incontri per la consulenza genetica e il prelievo di sangue. La ricerca non fu finanziata, ma l'entusiasmo e la motivazione di Marina furono contagiosi e portarono a coinvolgere risorse umane preziose, generose, entusiaste e motivate, fra cui Gioia Jacopini dell'Istituto di Psicologia Sperimentale del CNR, un gruppo di specializzandi in Genetica, e l'assistente sociale Carolina Casciani. Nel frattempo, è stata rifinita la regione cromosomica in cui si trova il gene dell'huntingtina, permettendo così per la prima volta il test pre-sintomatico e prenatale basato sullo studio del linkage. Nel 1982 Marina è diventata genetista e si è trasferita all'Istituto di Medicina Sperimentale (Consiglio Nazionale delle Ricerche) denominato in seguito Istituto di Neurobiologia e Medicina Molecolare, dove è stata direttore associato fino al pensionamento. In seguito, ha continuato a collaborare con gli Istituti Neurologico e Genetico dell'Università Tor Vergata di Roma e con il Policlinico Sant'Andrea dove ha svolto attività didattica e di tutoraggio agli specializzandi. Inoltre, ha svolto il suo servizio di consulenza genetica presso la sede della AICH-Roma Onlus.

Molti genetisti la consideravano un punto di riferimento, le sue lezioni e le sue opinioni hanno influenzato diversi scienziati, clinici e leader di gruppi di ricerca. Nella sua carriera è stata autrice di 110 articoli scientifici e ha avuto diverse collaborazioni internazionali: ha guidato diversi progetti internazionali con Jim Gusella e Peter Harper per la mappatura del gene della malattia di Huntington e gli aspetti etici e sociali della predizione genetica molecolare delle malattie a insorgenza tardiva. Marina era legata da grande stima e amicizia ad Anita Harding, con la quale ha collaborato in progetti sulla mappatura delle SCA (un gruppo di malattie eredo-degenerative che colpisce il cervelletto). Oltre alle

sue ricerche sulle malattie dal punto di vista del genetista, si è concentrata sullo sviluppo di un modello di counselling per le condizioni ereditarie che fosse completo di implicazioni psicologiche ed etiche, soprattutto per quanto riguarda il test offerto a soggetti non sintomatici a rischio genetico. Membro del Comitato per lo studio della Bioetica del Consiglio Nazionale delle Ricerche (CNR), insieme al prof. Stefano Rodotà, Autorità nel campo della Privacy, ha redatto le Linee Guida contro l'uso improprio dei dati genetici.

Il suo senso dell'umorismo e la capacità di affrontare la realtà con leggerezza andavano di pari passo con la serietà e la coscienziosità sia sul lavoro che nella vita privata.

Nel novembre 2020 Luciano si è ammalato di COVID-19, che lo ha spazzato via in poche settimane. Marina non ha permesso che finisse i suoi giorni da solo, in una stanza d'ospedale e, il 4 dicembre, Luciano è morto a casa. Il 16 dicembre Marina è stata ricoverata per insufficienza respiratoria, e poche settimane dopo è morta.

Marina odiava le corde patetiche e melense, voglio conservare nella memoria il suo viso con un sorriso allegro e mi piace pensare che è il sorriso di chi sa che non sarà dimenticato.

Ci mancherai.

Con affetto e profonda amicizia,
Anna Rita Bentivoglio

Elenco degli autori

Prof. Anna Rita Bentivoglio

Istituto di Neurologia, Università Cattolica del Sacro Cuore e U.O.S. Disturbi del Movimento, Fondazione Policlinico Universitario "Agostino Gemelli" IRCCS, Roma

Dott. Elisabetta Caletti

Presidente Huntington Onlus. La rete italiana della malattia di Huntington

Prof. Avv. Agnese Camilli

Coordinatrice della struttura di supporto del Comitato Nazionale per la Bioetica della Presidenza del Consiglio dei Ministri, Roma

Prof. Elena Cattaneo

Laboratorio di Biologia delle Cellule Staminali e Farmacologia delle Malattie Neurodegenerative, Dipartimento di Bioscienze, Università degli Studi di Milano, e UniStem, Centro di Ricerche sulle Cellule Staminali, Università degli Studi di Milano

Dott. Barbara D'Alessio

Presidente Fondazione Lega Italiana Ricerca Huntington (LIRH) onlus, Roma

Dott. Wanda Danzi Bellocchio

Vice Presidente Associazione Italiana Còrea di Huntington Roma OdV

Prof. Giuseppe De Michele

Dipartimento di Neuroscienze e Scienze Riproduttive ed Odontostomatologiche, Università Federico II, Napoli

Prof. Gianni Del Rio

Psicologo psicoterapeuta, Università degli Studi di Milano-Bicocca, volontario di Huntington Onlus. La rete italiana della malattia di Huntington, Milano

Prof. Giovanni Defazio

Clinica Neurologica, Dipartimento di Scienze Mediche e Sanità Pubblica, Università degli Studi di Cagliari

Dott. Gioia Jacopini

Istituto di Scienze e Tecnologie della Cognizione (ISTC), Consiglio Nazionale delle Ricerche, Roma

Dott. Delfina Janiri

Dipartimento di Psichiatria, Fondazione Policlinico Universitario "Agostino Gemelli" IRCCS e Centro "Lucio Bini", Roma

Prof. Maria Luppi

Sociologa, assistente sociale, volontaria di Huntington Onlus. La rete italiana della malattia di Huntington, Milano

Dott. Sabrina Maffi

Unità Ricerca e Cura Huntington e Malattie Rare CSS-Mendel - IRCCS Casa Sollievo della Sofferenza e Fondazione Lega Italiana Ricerca Huntington (LIRH), Roma

Prof. Paola Mandich

Dipartimento di Neuroscienze, Riabilitazione, Oftalmologia, Genetica e Scienze Materno Infantili, Università di Genova e UOC Genetica Medica, IRCCS Ospedale Policlinico San Martino, Genova

Dott. Caterina Mariotti

Unità di Genetica Medica e Neurogenetica delle Malattie Neurodegenerative e Metaboliche, Fondazione IRCCS Istituto Neurologico Carlo Besta, Milano

Dott. Simone Migliore

Unità Ricerca e Cura Huntington e Malattie Rare CSS-Mendel - IRCCS Casa Sollievo della Sofferenza e Fondazione Lega Italiana Ricerca Huntington (LIRH), Roma.

Dott. Antonella Muroni

Neurologia, Azienda Ospedaliero-Universitaria, Cagliari

Dott. Federica Natacci

U.O.S.D. Genetica Medica, Fondazione IRCCS Cà Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milano

Dott. Chiara Pane

Dipartimento di Neuroscienze e Scienze Riproduttive ed Odontostomatologiche, Università Federico II, Napoli

Dott. Dominga Paridi

Psicologa - Huntington Onlus La rete italiana della malattia di Huntington

Dott. Michele Raja

Neurologo, psichiatra, libero professionista, Roma

Avv. Fortunato Riva

Huntington Onlus La rete italiana della malattia di Huntington

Dott. Iolanda Santimone

Biologa Nutrizionista, Roma e Campobasso. CRA II, Clinical Research Associate, ICON Plc

Dott. Marcella Solito

Istituto di Neurologia, Università Cattolica del Sacro Cuore e U.O.S. Disturbi del Movimento, Fondazione Policlinico Universitario "Agostino Gemelli" IRCCS, Roma

Prof. Ferdinando Squitieri

Unità Ricerca e Cura Huntington e Malattie Rare CSS-Mendel - IRCCS Casa Sollievo della Sofferenza e Fondazione Lega Italiana Ricerca Huntington (LIRH), Roma

Dott. Paola Zinzi

Istituto di Neurologia, Università Cattolica del Sacro Cuore e U.O.S. Disturbi del Movimento, Fondazione Policlinico Universitario "Agostino Gemelli" IRCCS, Roma

Dott. Giovanna Zorzi

Neuropsichiatria infantile, Dipartimento di Neuroscienze Pediatriche, Fondazione IRCCS Istituto Neurologico Carlo Besta, Milano

Prefazione

Il tema dell'ottimizzazione della gestione delle malattie genetiche, cronico-degenerative, a cui sono correlati rilevanti bisogni socio-sanitari ancora insoddisfatti, riguarda ormai da diversi anni ricercatori e operatori sanitari in Italia e in tutto il mondo, richiamando l'attenzione sulla necessità di promuovere e attuare non solo strategie e soluzioni tempestive ma anche una profonda riorganizzazione dei Sistemi sanitari che, come è stato drammaticamente dimostrato dalla pandemia in corso, consenta un vero e proprio cambio di paradigma nell'assistenza alle persone che hanno bisogno di assistenza specialistica e continuità nelle cure. Peraltro, le patologie neurodegenerative, tra cui la malattia di Huntington, sono condizioni che coinvolgono interi nuclei familiari e che richiedono la messa in atto di un approccio globale per la risoluzione delle numerose problematiche individuali, mediche e sociali ad esse correlate.

La malattia di Huntington è un disordine neurodegenerativo autosomico dominante caratterizzato da un esordio nella mezza età e da una triade di sintomi, tra cui movimenti involontari progressivi, disturbi neuropsichiatrici e deterioramento cognitivo. La malattia di Huntington è causata da un'espansione

della ripetizione CAG allargata nel gene della proteina huntingtina (HTT) sul braccio corto del cromosoma 4, che provoca una degenerazione neuronale diffusa che coinvolge preferibilmente lo striato e la corteccia. Con il progredire della malattia, si sviluppa disabilità motoria con l'insorgenza soprattutto di movimenti involontari stereotipati (Còrea).

Non esiste un trattamento approvato per ritardare lo sviluppo della malattia o per fermare la progressione della malattia di Huntington. L'attuale gestione della malattia si concentra sulla riduzione dei sintomi, perché non esiste un trattamento in grado di evitare il progressivo deterioramento globale e l'exitus che si verifica entro 10-20 anni dall'inizio della malattia. Gli obiettivi attuali nella gestione della malattia di Huntington sono quindi quelli di ridurre l'impatto della malattia sulle abilità degli individui, migliorando principalmente la funzione motoria, al fine di ridurre l'impatto sfavorevole sulla qualità della loro vita.

I disturbi motori nella malattia di Huntington consistono in insorgenza di movimenti involontari (Còrea e distonia) e compromissione di quelli volontari (per esempio, andatura, linguaggio, deglutizione, attività motorie fini). Sia la Còrea che la compromissione dei movimenti volontari progrediscono nelle fasi intermedie della malattia di Huntington mentre, nelle fasi avanzate della malattia, la Còrea è meno dominante perché i pazienti presentano rigidità e hanno grande difficoltà a iniziare dei movimenti volontari. A rendere ancora più complicato questo quadro clinico va ricordato che alcuni farmaci efficaci sulla Còrea possono peggiorare i movimenti volontari, compromettendo l'andatura o la deglutizione, e possono indurre depressione, sedazione e discinesia tardiva. Abbiamo a disposizione alcuni trattamenti farmacologici non specifici e spesso off-label per la malattia di Huntington che possiedono una certa efficacia, a seconda delle fasi di malattia, nella terapia dei disturbi del movimento tipo le ipercinesie, distonie, miocloni e tic, ma con effetti collaterali come rallentamento psicomotorio, sedazione e depressione. Ad oggi, non sono dunque disponibili terapie specifiche per curare la malattia né per ritardarne l'insorgenza o rallentarne la progressione, i trattamenti farmacologici riducono parzialmente la gravità di alcuni sintomi e migliorano in maniera ancora troppo marginale la qualità della vita delle persone

affette da malattia di Huntington. Appare dunque chiaro che esistono dei veri e propri bisogni medici e farmacologici nella malattia di Huntington. Al momento la tetrabenazina è l'unico farmaco specificamente approvato per la malattia. Evitando di fare riferimento a terapie specifiche ancora in corso di sperimentazione clinica o nelle prime fasi di sviluppo. Tra queste spiccano, per innovatività, quelle di silenziamento genico che agiscono per ridurre i livelli di produzione della HTT tossica, quelle destinate a ridurre l'infiammazione nel sistema nervoso centrale e quelle neuroprotettive. Tutte queste terapie hanno lo scopo di rallentare la progressione o addirittura modificare in modo permanente il decorso della malattia.

Un aspetto molto rilevante su cui bisognerebbe, infine, riflettere in maniera adeguata è il fatto che laddove esistono limiti obiettivi alle possibilità di intervento "curativo", l'accento deve essere spostato sull'esperienza soggettiva di vita del malato attraverso l'attivazione di strategie di prevenzione delle patologie secondarie e di salvaguardia della salute psichica. La terapia fisica può aiutare a mantenere la mobilità e prevenire le cadute attraverso esercizi personalizzati per il singolo paziente. Questo percorso può essere integrato da una terapia occupazionale che aiuta il paziente a stabilire strategie di coping e identificare modi per rendere la sua vita meno difficile, sia attraverso semplici cambiamenti o l'introduzione di dispositivi di assistenza. La terapia occupazionale e la logopedia possono anche aiutare ad affrontare i problemi di comunicazione che possono sorgere a causa della malattia che colpisce i muscoli della bocca e della gola. I problemi psichiatrici vanno gestiti in modo specialistico e prontamente per evitare l'aggravarsi anche di questi aspetti. Le iniziative nei confronti di persone affette da tutte le patologie cronico-degenerative di origine genetica non possono esimersi dal rivolgere un'attenzione speciale alle ripercussioni che tali condizioni hanno in ambito familiare e che sono sempre più evidenti con l'evoluzione della malattia. Man mano che il paziente non è più in grado di svolgere i propri compiti abituali la vita familiare è sconvolta e si innescano profondi livelli di sofferenza anche a causa della carenza di servizi socio-assistenziali di supporto; la difficoltà di ottenere questo tipo di supporti di fatto rafforza la tendenza delle famiglie a farsene carico in toto. Numerose sono le evidenze che sottolineano la

specificità e la complessità dei bisogni assistenziali, psicologici e relazionali degli individui con malattia di Huntington e delle loro famiglie nonché le importanti conseguenze economiche della malattia. Infatti, la malattia di Huntington rappresenta per le famiglie che ne sono colpite un notevole onere economico. L'inesorabile ripresentarsi della malattia a ogni generazione determina un progressivo impoverimento dovuto, oltre che alle spese per cure e assistenza, alla mancanza di entrate: da un lato, perché la malattia colpisce l'individuo proprio quando è nel pieno delle realizzazioni personali e finanziarie e lo costringe ad abbandonare la propria attività professionale e dall'altro, perché spesso obbliga il coniuge sano che lavora a un pensionamento anticipato per accudire quello malato. In questo contesto, l'idea di un Libro Bianco sulla malattia di Huntington nasce dalla sfida, che si configura in realtà come "urgenza", di delineare l'attuale scenario della malattia di Huntington attraverso la raccolta ordinata di rilevanti contributi sull'argomento con un focus particolare sulle problematiche e sugli *unmet needs*, a partire dallo stigma che ancora accompagna la malattia fino alla mancanza di unitarietà e continuità nella presa in carico e nei percorsi di cura e assistenziali. Come sottolineano i numerosi contributi che trovate in questo volume, emerge in modo chiaro l'impatto che questa malattia ha sulla qualità di vita professionale, sociale ed economica non solo dell'individuo malato ma anche delle persone che se ne prendono cura. Questi aspetti sono ancora troppo poco considerati e tutelati. Alla luce di queste considerazioni, il volume è senz'altro rivolto a ricercatori e professionisti del settore ma rappresenta anche un valido strumento di riferimento per tutti i soggetti coinvolti nel miglioramento della gestione della patologia, attraverso il rafforzamento di politiche su assistenza, ricerca clinica e, soprattutto, innovazione. A tale riguardo, questo Libro Bianco dedica uno spazio importante anche al ruolo dei farmaci innovativi attualmente in fase di sperimentazione, la cui implementazione potrebbe potenzialmente migliorare la qualità di vita dei pazienti. L'innovazione nella gestione della malattia di Huntington deve riguardare anche l'incentivazione della telemedicina e delle tecnologie digitali che possono favorire lo sviluppo di interventi focalizzati



sulle necessità peculiari dei pazienti che sono posti al centro di una rete di professionisti sanitari e caregiver. L'informatizzazione e la quantificazione della salute digitale in modalità auto-valutativa possono, infatti, rendere più precisa e obiettiva la misurazione dei parametri relativi allo stato di salute e consentire la raccolta di Real World Evidence (RWE) ovvero informazioni e dati affidabili dalla vita reale. È infatti proprio nelle malattie come la malattia di Huntington, in cui l'esperienza di vita del paziente varia di giorno in giorno e di ora in ora, con importanti e continue variazioni nei disturbi motori e non motori, che l'impiego dei dati RWE diventa cruciale ai fini dell'ottimizzazione della gestione quotidiana della malattia.

Appare evidente che il miglioramento dell'assistenza nonché la valorizzazione della ricerca e dell'innovazione nell'ambito della malattia di Huntington richiedano, oltre agli specifici pronunciamenti delle Istituzioni che negli ultimi anni hanno sicuramente contribuito a dare maggiore visibilità a una malattia troppo poco conosciuta, azioni mirate al riempimento delle lacune che esistono a livello legislativo: *in primis*, attraverso l'inserimento della malattia di Huntington nel Piano Nazionale delle Demenze.

Luca Pani

*Ordinario di Farmacologia e Farmacologia Clinica, Università di Modena e Reggio Emilia
Ordinario di Psichiatria Clinica, University of Miami, USA*

Indice degli argomenti

Introduzione pag. 23

Capitolo I

Huntington: malattia rara genetica, malattia rara neurologica

Ferdinando Squitieri pag. 33

Capitolo II

La malattia di Huntington. Il passato a tinte fosche, lo stigma e la speranza per il futuro

Anna Rita Bentivoglio, Gioia Jacopini pag. 41

Sulle tracce della malattia: la storia di Nancy Wexler, che ha portato alla scoperta del gene della malattia di Huntington

Elena Cattaneo pag. 45

Epidemiologia e diffusione della malattia di Huntington in Italia e nel mondo

Gianni Defazio, Antonella Muroi pag. 50

Capitolo III

La trasmissione genetica della malattia di Huntington: aumento delle triplette e diminuzione dell'età

Caterina Mariotti pag. 55

Convivere con il dubbio o con la certezza: il test genetico pre-sintomatico per la malattia di Huntington

Paola Mandich pag. 61

La rarità nella rarità: la malattia di Huntington ad insorgenza giovanile

Giovanna Zorzi pag. 67

Nessuno deve sapere! Una malattia nascosta "per il tuo bene"

Paola Zinzi, Marcella Solito pag. 69

Il diritto di sapere (o non sapere) nella malattia di Huntington

Agnese Camilli pag. 75

Capitolo IV

La vita secondo Huntington. La dimensione sociale della malattia

Maria Luppi, Gianni Del Rio pag. 81

Nella gioia e nel dolore, nella salute e nella malattia (o nel suo rischio). Quando la malattia di Huntington irrompe nella vita di coppia

Paola Zinzi pag. 84

Famiglia, figli e troppe triplete. Cosa significa vivere con qualcuno che abbia la malattia di Huntington

Dominga Paridi pag. 90

Essere genitori con la malattia di Huntington: consapevolezza e gravidanze responsabili

Federica Nattaci pag. 94

Tra apatia, psicosi e suicidalità: la diagnosi e la gestione terapeutica dei disturbi psichiatrici e comportamentali nei pazienti con malattia di Huntington

Delfina Janiri, Michele Raja pag. 101

Come coesistono disturbi cognitivi e disturbi del comportamento nella malattia di Huntington

Sabrina Maffi, Simone Migliore pag. 106

L'impatto della malattia di Huntington sul lavoro

Gianni Del Rio, Maria Luppi pag. 109

La Legge 104 e l'amministratore di sostegno: due aiuti preziosi sul piano legale per i malati

Fortunato Riva pag. 115

Il lavoro delle Associazioni al fianco dei pazienti con malattia di Huntington

Associazione Italiana Còrea di Huntington Roma OdV

Wanda Danzi Bellocchio pag. 120

Fondazione Lega Italiana Ricerca Huntington (LIRH) onlus

Barbara D'Alessio pag. 123

Huntington Onlus. La rete italiana della malattia di Huntington

Elisabetta Caletti pag. 125

Capitolo V

Da inguaribile a curabile! Le opzioni terapeutiche per affrontare la malattia di Huntington

Chiara Pane, Giuseppe De Michele pag. 129

Migliorare la vita di tutti i giorni. Fisioterapia, logopedia e riabilitazione cognitiva. Una combinazione non farmacologica essenziale

Elisabetta Caletti pag. 133

Il ruolo della telemedicina nella malattia di Huntington

Sabrina Maffi pag. 139

L'importanza della nutrizione nella malattia di Huntington

Iolanda Santimone pag. 141

Strutture diurne e brevi ricoveri di respiro: bisogni disattesi dalla realtà delle famiglie con malattia di Huntington

Paola Zinzi pag. 145

Curare anche chi si prende cura dei malati: il caregiver

Marcella Solito pag. 150

Lo Studio ENROLL-HD, descrizione del trial clinico

Giuseppe De Michele pag. 154

Le terapie in arrivo per la malattia di Huntington

Caterina Mariotti pag. 157

Capitolo VI

Il futuro della malattia di Huntington. Speranze riposte nelle nuove frontiere della medicina

Elena Cattaneo pag. 169

Obiettivo della ricerca clinica: quando dare inizio alle nuove terapie nel corso della vita?

Ferdinando Squitieri pag. 174

Postfazione pag. 178

Introduzione

Di un Libro bianco sulla malattia di Huntington si sentiva proprio bisogno, ormai da tanti anni. Non tanto perché negli ultimi tempi siano emerse soluzioni significative ai tanti problemi che comporta, oppure si sia scoperto un farmaco di particolare efficacia per aggredire almeno i sintomi principali, niente di tutto questo. Ma, al contrario, una rinnovata attenzione alla complessa sintomatologia di questa malattia neurodegenerativa, con forti implicazioni sul piano psicologico e relazionale, ha messo in luce molti quesiti inediti, anche di natura etica, a cui è impossibile sottrarsi.

Tutti i malati di tipo cronico-degenerativo su base genetica, anche le persone con malattia di Huntington hanno bisogni socio-sanitari che attualmente non trovano adeguata soddisfazione nei servizi a carico del SSN, per cui si rende necessaria una profonda riorganizzazione dei Sistemi sanitari regionali. A cominciare dall'approccio iniziale, che vede coinvolti interi nuclei familiari, sia sotto il profilo diagnostico che per quanto attiene alla presa in carico; è indispensabile, infatti, avere fin dal primo momento un approccio globale per affrontare e, fin dove è possibile, risolvere le diverse problematiche individuali, mediche e sociali che sono parte integrante del vissuto e della esperienza che

ne fanno malati e familiari. La malattia di Huntington rientra tra le patologie di tipo neurodegenerativo autosomico dominante, caratterizzato da un esordio tra i 20 e i 40 anni, e una sintomatologia che comporta movimenti involontari progressivi, disturbi neuropsichiatrici e deterioramento cognitivo.

In un Libro Bianco dedicato per la prima volta alla Malattia di Huntington, la prima domanda che sorge spontanea riguarda la loro sintomatologia gestuale, così caratteristica da rappresentare un test diagnostico in se stessa. Si tratta di movimenti che almeno all'inizio sembrano semplici tic o movimenti di danza che con il trascorrere del tempo sfuggono sempre più al controllo del paziente. L'incapacità del soggetto di controllare il suo corpo dà la sensazione che abbia una libertà limitata, come se qualcuno dall'esterno gli imponesse una volontà che non è la propria. In realtà, la centralina di questi comandi è proprio dentro di lui; è in lui, ma sembra agire contro di lui, come se in lui si fosse inceppato qualcosa che non si riesce più a calibrare secondo precise indicazioni. "Il mio corpo sembra non appartenermi più", affermano molti pazienti, e al di là dello stress che si crea quando i movimenti sono ripetuti con eccessiva frequenza, è proprio l'indisponibilità a gestire la propria corporeità che diventa causa di un disagio sempre più profondo. La sintomatologia non può essere nascosta, ma con lei neppure la propria impotenza. Le domande che il paziente si pone riguardano sia il perché, che il come: perché questi gesti che sembrano non avere alcuna nessun'altra finalità se non quella di mostrare la mia malattia e la mia sofferenza; e come si potrebbe interrompere questa lunga sequenza di gesti senza senso e senza fine. La preoccupazione iniziale del malato è nascondere la sua malattia, cercando una possibile finalizzazione dei suoi tic e della sua gestualità in genere. Cerca di mimetizzarla, legando ad ognuno di loro un significato possibile: sistemarsi i capelli, soffiarsi il naso, stropicciarsi gli occhi, tutto pur di far apparire sensato e quindi nella sua piena disponibilità un corpo che sembra non appartenergli più. È la fase iniziale della malattia, che via via accentua la sua presa e rende meno possibile ricorrere a piccoli trucchi e stratagemmi. Ma è il tempo necessario perché il paziente comprenda sta gli sta succedendo: non tanto il perché e neppure il come, ma il cosa. E quindi con l'aiuto contestuale sia di professionisti esperti che di familiari generosi, possa cominciare ad accettarlo, con tutte le implicazioni inevitabili sul piano

psicologico. Sono frequenti i cambiamenti dell'umore e il prevalere di una visione oscura del suo futuro, legata alla consapevolezza che la malattia è progressiva e che, al momento attuale, non ci sono terapie adeguate. Ma i vissuti familiari in una malattia ad esordio tardivo come l'Huntington, sicuramente legata ad una componente genetica dominante, possono assumere presto una forte ambiguità sul piano emotivo e sul piano delle relazioni interpersonali. Il familiare malato può diventare lo specchio in cui si riflette non solo ciò che lui è, ma anche ciò che l'altro diventerà, per cui si mettono in gioco una serie di rispecchiamenti reciproci in cui affetti e timori si intrecciano determinando maggiori attaccamenti o vere e proprie fughe da una angoscia che non si riesce più a sopportare. È una delle questioni etiche di maggiore impatto su cui il Libro Bianco si sofferma. Il dilemma sul piano etico può svilupparsi lungo la direttiva del voler sapere o del non voler sapere. Molti dei casi riportati nel testo testimoniano quanto possa essere profonda la volontà di scrutare il futuro; ma anche come possa essere altrettanto profonda la volontà di vivere la propria vita in una dimensione di puro presente. Il "qui ed ora", hic et nunc, sono le dimensioni proprie del vivere la propria quotidianità ricavando senso e significato dalle cose come sono e non come saranno.

Ma anche la scelta di non sapere lascia traccia nella vita emotiva del soggetto, nei suoi investimenti sul piano professionale ed economico-gestionale, ma soprattutto sul piano affettivo, dando ai legami in essere una forza del tutto nuova, mentre si resiste alla prospettiva di crearne dei nuovi e impegnare un'altra persona su di un orizzonte che appare comunque incerto e nebuloso. Quando si parla dei tre assi dimensionali della malattia di Huntington, quello più difficile da mettere a fuoco è proprio quello di natura psicologico-psichiatrica. Non è affatto

chiaro infatti se l'aspetto depressivo, che con il tempo pervade il vissuto del paziente, sia dovuto alla malattia in sé e abbia quindi un fondamento genetico, o derivi dal progressivo accentuarsi delle difficoltà, dei limiti, a cui il soggetto è sottoposto. In altri termini se abbia carattere meramente reattivo.

Anche in questo senso il Libro Bianco apre ad interrogativi che forse non hanno una soluzione univoca, ma sono di grande interesse scientifico oltre che clinico e socio-assistenziale. La depressione a cui va incontro la persona con malattia di Huntington ha base genetica oppure è secondaria ai cambiamenti che si producono nell'immagine fisica del soggetto e cambiando la percezione di sé ripropone in maniera drastica il rischio di accettazione-non accettazione del proprio io. Difficile rispondere se si inquadra la questione in modo dilemmatico: aut ... aut, ma assai più interessante se ci si pone in una posizione problematica e si cerca di capire fino a che punto la genetica è in grado di condizionare le nostre scelte, le decisioni che ne conseguono e i vissuti in cui si incarnano.

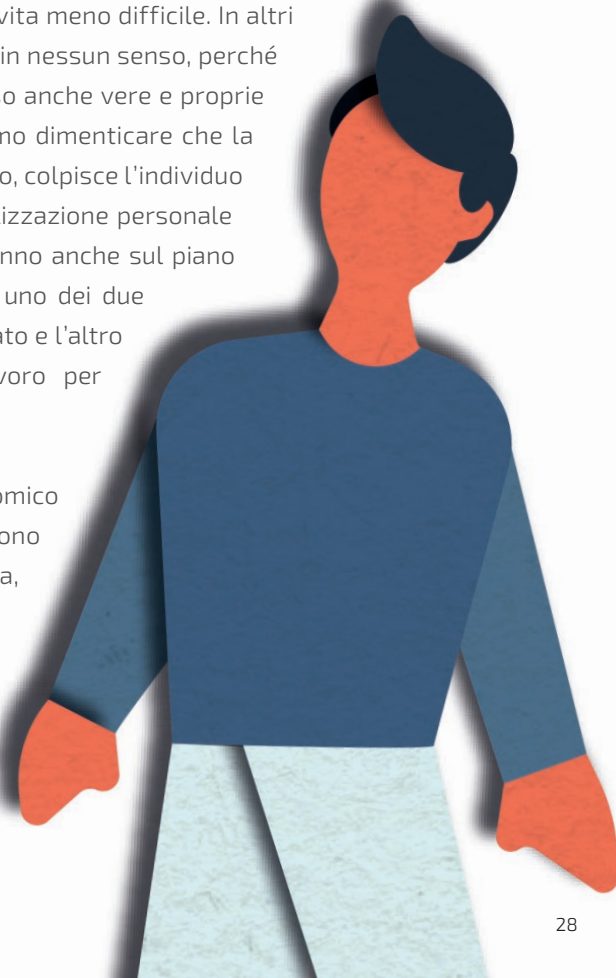
D'altra parte, il Libro Bianco affrontando la questione genetica dell'Huntington scrive anche una bella pagina di storia della medicina e mette a fuoco la stretta relazione che c'è tra gli aspetti strettamente individuali del profilo genetico di ognuno e quelli che invece riguardano il genoma di una popolazione. Gli studi di Luigi Luca Cavalli-Sforza e le sue ricerche sulla genetica delle popolazioni e sulle migrazioni dell'uomo, hanno certamente contribuito a far meglio cogliere la relazione tra il profilo genetico individuale e quello della popolazione in cui si vive. Per comprendere meglio la genetica dell'Huntington è stato necessario uno straordinario lavoro di squadra, condotto su 75 famiglie affette dalla malattia di Huntington. Solo così si è potuta definire la carta d'identità di un gene collocato in un'area difficile da analizzare, caratterizzato da mutazioni a danno di una tripletta di nucleotidi, che si va espandendo per decine di volte in rapporto alla età di insorgenza della malattia. È uno dei capitoli più interessanti del Libro, in un certo senso dei più avventurosi, a conferma del fatto che la scienza può risvegliare una passione ben difficile da contenere, quando si cerca la risposta ad una domanda da cui dipende la vita di molte persone. Questa sorta di frenesia con cui i geni vanno mutando e moltiplicandosi in quella che è stata definita come

una specie di "balbuzie molecolare", sembra riecheggiare a livello micro quel che si vede a livello macro. La gestualità inconsulta di cui soffrono i pazienti con l'Huntington sembra un riflesso di ciò che accade nel loro genoma. Forse per questo Nancy Wexler sperava che la scoperta delle alterazioni genetiche potessero rappresentare la condizione fondamentale per trovare in tempi brevi la terapia adeguata, ma questo non è ancora accaduto. Anche la storia di Nancy Wexler è raccontata nel Libro con una ricchezza di accenti umani che permettono di cogliere quanto siano condizionate certe scelte professionali dalle relative implicazioni sul piano personale. Quando la Wexler venne a sapere che sua madre aveva sviluppato i sintomi della malattia di Huntington, che in precedenza aveva colpito il nonno materno e tre zii, decise di dedicarsi a combattere la malattia con il suo studio e la sua dedizione incondizionata a quella che da allora considerò una vera e propria missione. Non a caso suo padre aveva fondato la Hereditary Disease Foundation nel 1968 e lei nel 1974 conseguì il suo dottorato con una ricerca sulle "Caratteristiche percettivo-motorie, cognitive ed emotive delle persone a rischio per la malattia di Huntington". E lei, per completare i suoi studi ed identificare il famoso gene-killer, passò diversi anni nei villaggi di Barranquitas e Lagunetas, sulle sponde del Lago Maracaibo, in Venezuela, dove aveva saputo da suo padre che viveva un alto numero di persone affette dalla patologia. Fare ricerca non è una attività di studio che può soddisfare solo la curiosità di una mente inquieta, costantemente alla ricerca di nuovi dati; può, e in molti casi è, una passione dominante, che affonda le sue radici in una storia familiare, in una sofferenza personale, e che comunque si muove alla ricerca di soluzioni, le migliori soluzioni possibili in un determinato tempo. Non esiste ancora un trattamento sicuro per ritardare lo sviluppo della malattia di Huntington o fermarne la progressione; attualmente ci si limita alla riduzione dei sintomi, ma l'incredibile storia della scoperta del gene della malattia di Huntington rimane un esempio straordinario di come dal dolore e dalla sofferenza possano scaturire l'ostinazione e la determinazione a migliorare il mondo.

E questo è un altro aspetto fondamentale per capire come questa malattia rappresenti un costante punto di riferimento in chi si occupa di malattie rare, di quelle malattie che sono ancora alla ricerca del loro farmaco orfano. Dal

momento che attualmente esistono limiti obiettivi alle possibilità di una cura che possa contare su farmaci efficaci, allora dobbiamo concentrarci sull'esperienza soggettiva del malato, facendo leva sulle strategie di prevenzione rispetto a patologie secondarie e soprattutto sul sostegno psicologico, che gli garantisca una vera e propria salvaguardia della sua salute psichica. I problemi di tipo psichiatrico vanno affidati a specialisti, che sappiano evitare l'aggravarsi di questi aspetti. Abolita del tutto l'espressione: Non c'è nulla da fare, dal momento che la malattia avanza e i farmaci specifici non ci sono, occorre valorizzare, ad esempio, la terapia fisica, per aiutare il paziente a mantenere il maggior controllo possibile della sua mobilità e prevenire le cadute, in cui potrebbe davvero farsi molto male. È importante aiutarlo a scoprire, attraverso una adeguata terapia occupazionale, tutti i modi che possono rendere la sua vita meno difficile. In altri termini non lo si può lasciare solo in nessun senso, perché in questi pazienti insorgono spesso anche vere e proprie tentazioni di suicidio. Non possiamo dimenticare che la malattia, avendo un esordio tardivo, colpisce l'individuo quando è in una fase di piena realizzazione personale e professionale; con un doppio danno anche sul piano economico della famiglia, perché uno dei due deve lasciare il lavoro perché malato e l'altro deve abbandonare il suo di lavoro per accudire il malato.

L'impovertimento sociale ed economico sono due degli aspetti che incidono anche sull'evoluzione della malattia, aumentando dolore e sofferenza in tutti coloro che fanno parte del nucleo familiare. Fino a creare un effetto paradosso, per cui mentre il paziente con il tempo viene colpito da un deterioramento cognitivo



che non gli consente di essere consapevole di quanto accade intorno a lui e quindi, forse, lo fa soffrire meno, per la famiglia il dolore e il disagio possono aumentare fino a raggiungere soglie difficilmente sopportabili per alcuni. Ci sono famiglie, infatti, in cui alcuni membri, per sopravvivere devono cercare altrove collocazioni che allontanino non solo la fatica della relazione di cura, ma anche il timore di poter diventare loro stessi simili ai familiari che non riescono ad accudire. La genetica appare loro con il suo volto più ostile, come una sorta di spada di Damocle, a cui non riescono a sottrarsi e che condiziona ulteriori scelte, come quella di sposarsi, di avere dei figli, ecc.

Questo Libro Bianco sulla Malattia di Huntington offre quindi una rara complessità di approcci per penetrare un pò più in profondità del mistero di questa Malattia, di cui oggi sappiamo molto di più, ma davvero troppo poco per poterla almeno controllare, se non sconfiggere. Forse sono più le domande che pone, di capitolo in capitolo, alla nostra attenzione che non le risposte, ma già il fatto di ridurre lo stigma che la circonda sul piano sociale e aumentarne l'interesse sul piano scientifico è un buon servizio che si fa ad ognuno dei malati e alla scienza nel suo insieme. Come accade a tutte le malattie rare, il primo e più concreto modo di venire loro incontro è sottrarle all'anonimato di uno sfondo in cui ci si rassegna ad ammettere che non siamo in grado di fare molto di più. Per la Malattia di Huntington il supporto psicologico alle persone che ne sono affette e alle loro famiglie è essenziale; così come sono essenziali tutte le forme di supporto sul piano fisico, dalla fisioterapia alla terapia occupazionale; servono poi tutte quelle misure di intervento sul piano sociale che finora sono state in carico alle Associazioni, a cui pure va il meritato di rilanciare costantemente l'attenzione su di loro, perché non cadano nel dimenticatoio. Serve una ricerca seria, su progetti concreti, con risorse adeguate, e servono politiche sociali: in Italia sono circa 6 mila gli ammalati e 16 mila coloro che sono a rischio di ereditare la malattia, a cui si aggiungono coloro che non vogliono assolutamente sapere quale destino li attenda. È bene ricordare che trattandosi di una scelta, tra sapere e non sapere, carica di effetti collaterali, l'accesso al test richiede un protocollo definito da Linee Guida Internazionali. E in ogni caso ogni diagnosi deve attivare un processo di accompagnamento che non si interrompa più, né sul piano psicologico né su quello socio-assistenziale. Questo

Libro Bianco non esaurisce tutto il sapere di cui disponiamo sulla malattia di Huntington, ma ne sviscera i diversi aspetti, intrecciandoli tra di loro con scienza e competenza; con umanità e solidarietà, per cui è possibile dire che colma una lacuna e offre una serie di piste di riflessione che coinvolgono un pò tutti, a cominciare dai pazienti e dalle loro famiglie, che restano il principale criterio guida nella scelta dei temi e dei relatori. Oltre 15 anni fa è nato nel Parlamento italiano un Intergruppo parlamentare che ha tuttora lo specifico obiettivo di promuovere norme e misure a favore dei malati rari, perché non si confonda rarità con solitudine e tanto meno con abbandono. Ne fanno parte colleghi di tutti gli schieramenti, attualmente impegnati ad ottenere una Legge quadro sulle Malattie rare e a sollecitare che quanto prima venga rinnovato il Piano nazionale sulle malattie rare, ormai fermo da circa dieci anni. Tra i nostri obiettivi c'è anche quello di sostenere la ricerca perché solo da un'intensa attività in questo campo possono venire soluzioni definitive, capaci di sbloccare situazioni in cui gli stessi scienziati avrebbero bisogno di una spinta concreta per rilanciare la loro ricerca e tentare nuove strade. Da tempo l'Intergruppo ha dato vita ad una vera e propria Alleanza per le malattie rare coinvolgendo oltre 200 Assicurazioni di malati con malattia rara e l'Osservatorio per le Malattie rare: questo Libro Bianco nasce anche dalla esperienza di tutti e si pone come uno spartiacque, perché nessuno dica che non sapeva... Che non sapeva cosa fosse la malattia di Huntington, che non sapeva quanto chiara e determinante fosse la causa genetica; che non sapeva che non ci fosse un farmaco per questi malati e quanto bisogno avessero di un supporto psicologico e socio-assistenziale. Il Libro farà un gran bene e forse contribuirà a motivare altre persone a studiare e ricercare, come accadde con Nancy Wexler, ma per essere efficace da subito è importante che arrivi negli Uffici Regionali in cui si prendono decisioni in materia di sanità, per chiedere quanto prima una riorganizzazione dei servizi, soprattutto di quelli di assistenza domiciliare. Obiettivo numero 1 infatti è oggi quello di non lasciare mai più soli questi malati: né loro né le loro famiglie!

Senatrice Paola Binetti

Neuropsichiatra infantile

Docente emerito di Storia della Medicina



CAPITOLO 1

Huntington: malattia rara genetica, malattia rara neurologica
Ferdinando Squitieri

Huntington

Malattia rara genetica, malattia rara neurologica

Ferdinando Squitieri

La prima malattia per la quale si è reso disponibile un test genetico precedente alla manifestazione dei sintomi già negli anni Ottanta, la più frequente delle malattie rare trasmessa con una modalità dominante, quella con la più alta frequenza di suicidi, l'imprevedibilità delle manifestazioni di esordio dove il disturbo mentale si insinua e si intreccia con quello del movimento: senza dubbio una delle più temute, discriminate, emarginate, stigmatizzate e, tuttora, misteriose malattie umane, **recentemente descritta come l'insieme di malattia di Parkinson, Sclerosi Laterale Amiotrofica e malattia di Alzheimer nello stesso individuo**. Innominabile nei secoli scorsi, indicata con l'appellativo di "that Disorder" ("quel male"), riportato da George Huntington alla fine dell'Ottocento, primo medico a darne una descrizione esauriente dopo innumerevoli precedenti segnalazioni, incluse quelle di suo padre e di suo nonno, entrambi medici, ma anche associata, nella più recente cultura cinematografica e nazional popolare, all'idea della peggiore sciagura che può colpire la persona. Famosa l'invettiva della madre al figlio (un immenso Nino Manfredi) responsabile del furto del tesoro al Santo in "Operazione San Gennaro", film cult degli anni Sessanta, nell'auguragli il "Ballo di San Vito" (una delle tante definizioni antiche di malattie di Huntington) con un inconfondibile epiteto

malaugurante sul "muoversi di continuo e per sempre" e con l'inequivocabile gestualità associata (punto 1.22.30 del film). Oppure l'associazione tra la malattia ed il ballo della Taranta, folkloristica danza pugliese, non solo per la somiglianza del ballo al sintomo più noto (la tipica Còrea, movimento incontrollato del corpo = danza, dal greco), ma molto di più per la descrizione della percezione del male di chi ne è vittima, cantata nelle parole che l'accompagnano (Il Ballo di San Vito di Vinicio Capossela). Infine, l'aggettivo che - stando alle parole del giornalista Charles Sabine, noto portavoce della comunità Huntington - ne sottolinea, sul piano emotivo, la ricaduta peggiore: "genetica", a sottolinearne la natura ereditaria con cui la malattia si trasmette e trasferisce l'ombra del rischio a chi seguirà, rimarcando così la percezione di una storia senza fine che è una delle paure (forse la peggiore) di chi scopre di soffrirne.

La malattia di Huntington (Huntington Disease, HD) è causata da una mutazione genetica nota scoperta nel 1993, dopo che il locus genico che la includeva era già stato identificato dieci anni prima ed aveva consentito, fin da allora, la possibilità di eseguire primi, anche se rudimentali, test genetici predittivi con una tecnica chiamata "linkage analysis". Il primo tentativo di specifica applicazione di un test presintomatico con questa metodologia, è stato riportato in Italia nel 1992. La mutazione è un allungamento di un tratto composto da tre basi del DNA (trinucleotidi), denominate CAG (Citosina, Adenina, Guanina), sul braccio corto del cromosoma 4. Questa espansione del numero di trinucleotidi è causa della malattia in tutte le popolazioni del mondo di qualsiasi etnia ed è riconoscibile con un test sul DNA, da eseguire con particolare cautela, nella sua forma predittiva, come suggerito fin dalle prime raccomandazioni pubblicate. Tuttavia, la genetica della malattia ne influenza anche la distribuzione e la frequenza, con aree del mondo che presentano una più alta concentrazione rispetto ad altre. Non solo, dunque, la mutazione, ma anche ciò che nella sequenza del DNA la circonda (tecnicamente definite come sequenze polimorfiche in cis) determinano la modalità con cui la malattia ha avuto origine e si distribuisce tra popolazioni ed etnie differenti. **Si stima che fino a circa il 7% delle mutazioni responsabili di malattia di Huntington sia "de novo"; ovvero si sia generata da un allungamento intergenerazionale nella trasmissione dal genitore al figlio con un nuovo caso che dà origine ad una discendenza a**

rischio di ammalarsi. Si stima, inoltre, che una persona ogni 400 possa essere portatrice di una mutazione a "penetranza incompleta", cioè di una condizione geneticamente patologica incapace, talvolta, di esprimersi clinicamente in un fenotipo patologico visibile, ma anche che una persona ogni 2000 possa essere portatrice di una mutazione a penetranza completa, pur senza una storia familiare conosciuta di malattia. Tutto questo ha un'ovvia ricaduta sul concetto di rarità e di frequenza attesa di malattia: sono tutte veramente rare le malattie che conosciamo, oppure alcune di esse sono rare oggi, ma potranno non esserlo più domani, una volta acquisite ulteriori conoscenze? La malattia di Huntington rientra certamente nella definizione di malattia neurologica e genetica rara, ma i suoi numeri vanno interpretati in base al significato che s'intende attribuire a questo concetto: se, infatti, si guarda alle persone ammalate, i numeri, sebbene variabili, sono rappresentativi (almeno nella nostra popolazione) di 10-11 affetti ogni 100.000 persone (circa 6000-6500 persone ammalate in Italia), ma se si includono anche le persone a rischio di ereditare una mutazione (parenti consanguinei), i numeri cambiano e aggiungono altre 39-40 persone ogni 100.000 abitanti (circa 24.000 stimati attualmente in Italia). Se poi si aggiungono tutti quelli che non presentano sintomi riconoscibili, ma manifestazioni cliniche subdole, ambigue, facili da confondere con altre malattie o molto iniziali che sfuggono a conferme diagnostiche, i numeri crescono ulteriormente e, pur rimanendo in un contesto di logica di malattia rara, considerato il coinvolgimento di interi nuclei familiari per via della natura genetica della malattia e la ricaduta sociale relativa alla severità del decorso, la dimensione del problema assume un connotato assai più preoccupante. Inoltre, **la genetica della malattia di Huntington è responsabile di un'ulteriore complicazione in patologia umana: esprime una tendenza all'aumento di frequenza per la natura stessa della sua mutazione, definita "dinamica" perché in grado di produrre allungamenti intergenerazionali del tratto CAG che, nel corso dell'evoluzione della specie, lasciano prevedere un aumento della frequenza delle mutazioni nella specie umana. In altri termini, è attesa per la malattia di Huntington in particolare, ma anche per altre patologie neurodegenerative con meccanismi genetici simili, una tendenza all'aumento della frequenza nel tempo nella specie umana.** La malattia di Huntington è stata per molto, troppo tempo, identificata con il suo sintomo più scenografico, la "Còrea", trascurando

in questo modo gli aspetti più penalizzanti della malattia, ovvero quelli cognitivo-comportamentali. Ciò ha certamente avuto una ricaduta anche nello sviluppo di strategie terapeutiche. Solo recentemente, Linee Guida internazionali hanno finalmente provato a rimettere ordine. La malattia si manifesta a qualsiasi età, perfino in quella pediatrica - dove si esprime con maggiore aggressività e differente modalità sia nella presentazione che nell'evoluzione - e si sviluppa nell'arco di molti anni (15-20 in media), con un coinvolgimento iniziale delle connessioni cerebrali, che si estende poi a tutto il sistema nervoso centrale (aree cerebrali striatali primariamente interessate insieme, poi, a quelle corticali), che generano una sintomatologia variegata, polimorfica, imprevedibile, fatta di una vasta coreografia di sintomi della sfera intellettiva e motoria, di cui la Còrea è soltanto uno dei tanti aspetti. La perdita del peso, la difficoltà di coordinazione e dell'equilibrio, la coesistenza dell'ipocinesia (generale rallentamento tipico del parkinsonismo) con le ipercinesie (Còrea e contrazioni muscolari distoniche che generano posture disabilitanti), la difficoltà di dirigere lo sguardo per via di un alterato movimento degli occhi, la difficoltà nel controllo delle proprie emozioni, del riconoscimento delle emozioni degli altri ed ancora l'oscillazione dell'umore, l'aggressività incontrollata e la tendenza alla perseverazione del pensiero fino al quadro psicotico, rappresentano alcune delle manifestazioni che si esprimono in maniera diversa e con una evoluzione differente in chi ne è affetto. **Questa eterogeneità di manifestazioni, in assenza di validati biomarcatori che solo oggi iniziano a delinearsi nel panorama scientifico, rappresenta il limite principale contro cui le terapie sperimentali innovative continuano miserevolmente a naufragare e richiede un enorme sforzo della ricerca da parte del mondo scientifico, ma anche delle istituzioni, che garantiscano le opportune risorse.** In tale scenario, l'assistenza non può che essere multidisciplinare, con conseguente attesa competenza certificata di centri dedicati.

La malattia di Huntington non è semplicemente "una" delle circa 8000 malattie rare conosciute. **La malattia di Huntington è il migliore modello di studio per conoscere meglio anche le altre malattie neurodegenerative più note.** Dell'Huntington si conosce la causa genetica, mentre di tutte le altre più note non la conosce quasi mai. Dell'Huntington, inoltre, è possibile eseguire

un test prima di manifestazioni cliniche: premessa necessaria ad interventi sperimentali futuri di neuroprotezione terapeutica. Nelle altre questo non è quasi mai possibile. Pertanto, come anche raccomandato dalla Food and Drug Administration (FDA) e dalla European Medicine Agency (EMA) nel 2010, la malattia di Huntington fa da sponda alla conoscenza delle altre e rappresenta il modello di studio migliore per intervenire contro la neurodegenerazione: l'augurio è che questa visione altruista prima o poi ritorni come vantaggio alle tante famiglie che aspettano e meritano una risposta terapeutica in grado di alleviare la loro sofferenza.



Bibliografia

- Sito internet <https://hdsa.org/news/huntingtons-disease-society-of-americas-50th-anniversary-to-celebrate-the-life-legacy-of-its-founder-marjorie-guthrie/>.
- The Huntington's Disease Collaborative Research Group. A novel gene containing a trinucleotide repeat that is expanded and unstable on Huntington's disease chromosomes. *Cell*, 1993; 26; 72(6): 971-983.
- Di Maio L, et al. Genetic linkage analysis and presymptomatic testing in Huntington's disease. First report in Italy. *Acta Neurol*, 1992; 14(4-6): 524-529.
- Kremer B, et al. A Worldwide Study of the Huntington's Disease Mutation: The Sensitivity and Specificity of Measuring CAG Repeats. *New Engl J Med*, 1994; 330: 1401-1406.
- Benjamin CM, et al. Proceed with Care: Direct Predictive Testing for Huntington Disease. *Am J Hum Genet*, 1994 55(4): 606-617.
- Squitieri F, et al. DNA haplotype analysis of Huntington disease reveals clues to the origins and mechanisms of CAG expansion and reasons for geographic variations of prevalence. *Hum Mol Genet*, 1994; 3(12): 2103-2114.
- Kay C, et al. The molecular epidemiology of Huntington disease is related to intermediate allele frequency and haplotype in the general population. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 2018; 177(3): 346-357.
- Kay C, et al. Huntington disease reduced penetrance alleles occur at high frequency in the general population. *Neurology*, 2016; 19; 87(3): 282-8.
- Squitieri F, et al. Epidemiology of Huntington disease: first post-HTT gene analysis of prevalence in Italy. *Clin Genet*, 2016; 89(3): 367-370.
- Rubinsztein CD, et al. Mutational bias provides a model for the evolution of Huntington's disease and predicts a general increase in disease prevalence. *Nat Genet*, 1994; 7(4): 525-530.
- Gardiner SL, et al. Prevalence of Carriers of Intermediate and Pathological Polyglutamine Disease-Associated Alleles Among Large Population-Based Cohorts. *JAMA Neurol*, 2019; 1; 76(6): 650-656.
- Bachoud-Lévi AC, et al. International Guidelines for the Treatment of Huntington's Disease. *Front Neurol* 2019; 3: 10:710.
- Fusilli C, et al. Biological and clinical manifestations of juvenile Huntington's disease: a retrospective analysis. *Lancet Neurol*, 2018; 17(11): 986-993.
- Tabrizi S, et al. Huntington disease: new insights into molecular pathogenesis and therapeutic opportunities. *Nat Rev Neurol*, 2020; 16(10): 529-546.



CAPITOLO 2

La malattia di Huntington. Il passato a tinte fosche, lo stigma e la speranza per il futuro

Anna Rita Bentivoglio, Gioia Jacopini

Sulle tracce della malattia: la storia di Nancy Wexler, che ha portato alla scoperta del gene della malattia di Huntington

Elena Cattaneo

Epidemiologia e diffusione della malattia di Huntington in Italia e nel mondo

Gianni Defazio, Antonella Muroni

La malattia di Huntington

Il passato a tinte fosche, lo stigma e la speranza per il futuro

Anna Rita Bentivoglio, Gioia Jacopini

La malattia di Huntington è una malattia ereditaria del sistema nervoso centrale che si trasmette con una probabilità su due dal genitore malato ai figli i quali, pertanto, se ereditano il gene nel corso della loro vita si ammalano. I sintomi appaiono generalmente in età adulta, tra i 35 e i 45 anni, ma possono sviluppare la malattia sia bambini al di sotto dei 10 anni che gli anziani al di sopra degli 80 anni. I sintomi sono di tipo neurologico (movimenti involontari, disturbi dell'andatura e dell'equilibrio, disfagia e disartria), di tipo psichiatrico (depressione, impulsività, impulsi suicidari) e di tipo cognitivo (deterioramento intellettuale progressivo fino alla demenza). Esiste comunque una grande variabilità e la stessa mutazione genetica può provocare, anche in individui della stessa famiglia, manifestazioni molto diverse: c'è chi presenta "solo" movimenti scomposti ma mantiene a lungo la sua salute mentale e chi, dopo un periodo di sottili cambiamenti della personalità, si ritrova a dover far i conti con una drammatica psicosi, caratterizzata da aggressività e vertiginosi cali dell'umore che possono condurre addirittura al suicidio. L'accurata descrizione scientifica, che tutt'oggi mantiene una rimarchevole precisione di inquadramento delle caratteristiche cliniche e della trasmissione ereditaria, si deve a George Huntington il quale la realizzò nel 1874, sebbene diversi lavori

scientifici avessero descritto la malattia diversi decenni prima. L'incessante e continua attività svolta insieme ai pazienti con malattia di Huntington permette di esplorare il mondo interiore dei familiari a rischio, le loro paure, le sofferenze e le speranze: avere un genitore malato e capire di essere a rischio per la stessa malattia pone una pesante ipoteca sulla vita dell'individuo. Sebbene l'aspettativa di vita oscilli tra i 10 e i 20 anni dall'esordio dei sintomi, le persone a rischio sovente collocano la morte non al fine vita ma al momento della diagnosi. **I timori principali riguardano il deterioramento intellettuale e il mutamento della personalità così come il danno d'immagine causato dai movimenti involontari** socialmente imbarazzanti anche a causa della diffusa insensibilità che spinge i presenti a fissare con curiosa insistenza il malato, spesso traendo l'errata conclusione che si tratti di un alcolista o di un drogato. Altrettanto duro, in una società che apprezza l'eterna giovinezza e la fitness, appare il rassegnarsi a diventare dipendenti dagli altri, non poter più guidare più la macchina e rinunciare ad uscire da soli con gli amici, anche semplicemente per una passeggiata al parco: i movimenti involontari, l'andatura traballante, la difficoltà nell'esprimersi hanno attirato in varie occasioni il sospetto e l'aggressività dei presenti. **Lo stigma, infatti, ha da sempre accompagnato questa malattia.** Descritta in modo immaginifico (il Ballo di San Vito), o collegata a possessioni demoniache a causa dell'incoercibilità dei movimenti involontari nonostante torture e minacce, la malattia di Huntington ha portato con sé non solo il peso dei sintomi ma anche isolamento, vergogna e miseria, collegati a un'aura di colpa e misfatti, alimentata da una cattiva produzione scientifica e letteraria.

Tornando al peso psicologico della malattia nella maggior parte dei casi, chi sviluppa i sintomi ha già assistito all'inarrestabile progressione della malattia nel proprio genitore affetto e in altri familiari, quali nonni, zii e cugini. Data la prevalente età di insorgenza della malattia il figlio che ha assistito alla trasformazione dei suoi cari in strane creature, a volte un po' ripugnanti, in genere era un bambino che, ormai adulto, ha ancora dentro di sé quelle immagini, spesso sinistre. Il loro peso, più o meno sopportabile, dipende strettamente dal modo in cui il nucleo familiare si prese cura del malato. È più accettabile essere colpiti da una malattia che fu accolta, contenuta e con dignità

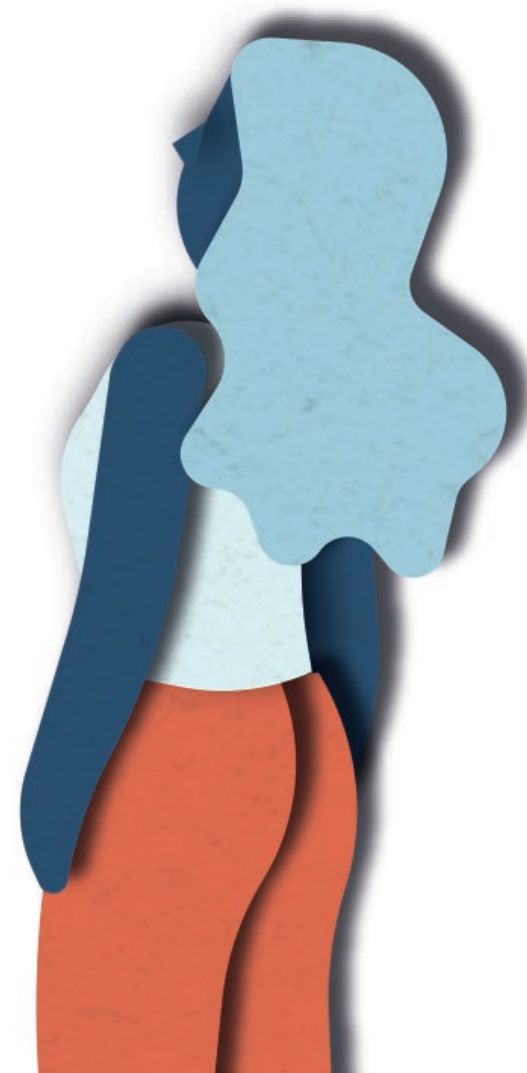
accudita, sia in casa che in un buon centro residenziale, piuttosto che da una malattia rifiutata, aggredita ed emarginata con pazienti ridotti per strada, alla condizione di senza fissa dimora. La natura ereditaria della malattia ne accentua l'impatto sulle dinamiche familiari. Spesso negata e, comunque, taciuta dalle vecchie generazioni in apparenza per proteggere la discendenza, la malattia viene scoperta dai giovani spesso quando hanno avuto già dei figli, aggiungendo alla preoccupazione per il proprio futuro il senso di colpa verso i figli, per averli messi al mondo sotto una simile spada di Damocle.

Anche se colpisce un milione di persone nel mondo (in Italia sono circa 6 mila gli ammalati e 16 mila coloro che sono a rischio di ereditare la malattia) pochi la conoscevano fino a quando il lavoro incessante di diverse Associazioni di volontariato non ha contribuito da un lato, a modificare l'immagine della malattia, trasformandola da evento demoniaco a normale patologia, soggetta alle leggi della scienza, e dall'altro ad informare i medici la cui mancanza di conoscenze ritardava la diagnosi anche di un decennio rispetto all'esordio dei sintomi. Altra acquisizione fondamentale è stata l'individuazione del gene responsabile della malattia, il che ha reso disponibile dal 1993 un test genetico pre-sintomatico in grado di prevedere o escludere la presenza della malattia nella vita futura delle persone a rischio. Trattandosi di una scelta - quella tra sapere e non sapere - carica di effetti collaterali il percorso di accesso al test avviene attraverso un protocollo definito da Linee Guida Internazionali.

La malattia di Huntington ha fatto da battistrada per la comprensione di molte malattie ereditarie. Immane sofferenza e uno sforzo caparbio e tenace, vissuti sulla propria carne dai malati, dalle loro famiglie, dagli scienziati nei laboratori e dai clinici negli ospedali, hanno portato noi tutti sulla soglia della "terra promessa": quella delle terapie che cambiano la storia della malattia e il destino degli ammalati. Ci affacciamo sulla soglia di questa nuova era, pieni di entusiasmo, ma ancora colpiti da tutto quello che abbiamo vissuto insieme alle famiglie. È tempo di attrezzarci per farci trovare pronti quando le nuove terapie saranno disponibili, per poter raggiungere il maggior numero possibile di persone che ne possono beneficiare, nel minor tempo possibile.

Bibliografia

- Bates G, et al. Huntington's Disease. 3rd Ed. Oxford: Oxford University Press; 2002.
- AAVV e AICH Roma Onlus (A cura di) Affrontare il rischio genetico e proteggere la speranza. Storia e risultati di un modello di collaborazione tra ricercatori, medici e famiglie con malattia di Huntington. Mondadori Electa, 2016.



Sulle tracce della malattia

La storia di Nancy Wexler, che ha portato alla scoperta del gene della malattia di Huntington

Elena Cattaneo

Ero una giovanissima ricercatrice, appena arrivata al Mit di Boston dove avevo cominciato a far ricerca sulle staminali nel laboratorio di Ron McKay, quando conobbi Nancy Wexler, neuropsicologa pioniera degli studi sull'Huntington. Carismatica e bellissima, coi suoi lunghi capelli biondi, venne a tenere una conferenza, raccontando di come, da zero, avesse creato una comunità di studiosi su quella terribile malattia che aveva colpito la sua famiglia. **"Let's go to Venezuela"**, diceva ai genetisti di tutto il mondo, per convincerli ad unirsi nella sua battaglia per "trovare il gene". Una frase che mi ha insegnato come ogni singola persona possa fare la differenza. Nancy aveva creato da zero una comunità di studiosi da tutto il mondo dedicati alla malattia di Huntington: decisi allora che quella battaglia sarebbe stata anche la mia. Lei fu la spinta che ha indirizzato i miei studi e le mie ricerche.

Il gene dell'Huntington ha una lunga storia evolutiva, essendo comparso per la prima volta quasi un miliardo di anni fa. Era presente, anche se ancora privo delle ripetizioni di lettere CAG - una dopo l'altra, nel Dictyostelium, un'ameba che rappresenta il primo organismo pluricellulare comparso sulla terra. Nel nostro laboratorio universitario abbiamo iniziato a studiare questo gene "antico"

molti anni fa chiedendoci, tra le altre cose, anche perché l'evoluzione, che non compie mai passi falsi, ma "tramanda" solo ciò che può avere un vantaggio per la specie, lo abbia conservato nonostante il rischio della malattia. Per provare a trovare la risposta abbiamo iniziato a ricostruire la storia del gene sano, quello che tutti noi abbiamo. È stato come fare un viaggio nel tempo: dal Dictyostelium al riccio di mare, all'anfiosso, fino alla scimmia e all'uomo. E più continuavamo a viaggiare, avvicinandoci a noi, più il sistema nervoso delle specie si evolveva e, contemporaneamente, aumentava il numero di CAG nel gene che stavamo studiando: il riccio di mare ne ha 2, il pesciolino zebra 4, il topo 7, la pecora 10, la scimmia circa 15. Nell'uomo il numero delle triplette varia da 9 fino a un massimo di 35, passato il quale comparirà la malattia. Abbiamo quindi cominciato ad ipotizzare che la presenza del CAG nel gene sano avesse una correlazione con la comparsa e/o lo sviluppo del sistema nervoso. Come se i malati di Huntington - è un'ipotesi che stiamo studiando -, ancora prima che portatori di uno stigma, fossero i protagonisti di un'evoluzione non ancora conclusa che mira a "sopportare" più CAG nel gene.

Utilizzando cellule staminali capaci di generare semplici abbozzi primitivi di sistema nervoso in un piattino di coltura stiamo ora studiando se, aumentando sperimentalmente il numero di CAG nel gene sano di quelle cellule, quegli abbozzi si formano più facilmente, se c'è una correlazione tra numero di CAG nel gene e effetto biologico. Sulla base dei primi risultati - ma con la necessità di aggiungerne di ulteriori - pensiamo che, forse, esiste un nesso tra il numero di CAG nel gene e il grado di sviluppo evolutivo del sistema nervoso.

Studi sull'uomo hanno in seguito svelato due risultati inaspettati e in linea con l'ipotesi. Alcuni colleghi hanno scoperto che l'evoluzione, forse, sta ancora spingendo per introdurre più CAG nel nostro gene. Al punto che, oggi, un individuo su 17 presenta nel proprio gene un numero di CAG ripetute, una dopo l'altra, compreso tra 27 e 35. È certamente un numero che rientra ancora nella soglia di "normalità" di quel gene, ma è molto alto visto che la media degli esseri umani presenta 17 CAG nel gene. Inoltre, sottoponendo a risonanza magnetica un ampio numero di individui sani per il gene (quindi con ripetizioni di CAG tra 9 e 35), altri studiosi hanno dimostrato che coloro che hanno più CAG nel gene

sano hanno anche più materia grigia in una parte del cervello. Nel marzo 2021, uno studio condotto all'Università dello Iowa ha dimostrato che soggetti con più CAG nel gene sano sono caratterizzati da una capacità cognitiva maggiore in alcuni test. Sono solo i primi risultati, da verificare ulteriormente, ma aprono a nuove congetture sul possibile significato delle malattie neurologiche genetiche a insorgenza adulta. Una possibile prospettiva evoluzionistica sembra infatti suggerire che la malattia di Huntington possa essere l'esito, problematico, di complessi meccanismi evolutivi che aggiungono più e più CAG nel gene sano che genererebbe migliorate funzioni e capacità (magari anche riproduttive). Se così fosse, si potrebbe ipotizzare che, oggi, i malati di Huntington sono gli involontari e sfortunati protagonisti del lungo e inarrestabile esperimento evolutivo che caratterizza la specie umana. Oggi, un numero di CAG ripetute sopra la soglia di 35 non produce beneficio e anzi rappresenta il limite oltre il quale si entra nel "range" di CAG associati alla malattia. Ma forse, un domani, si selezioneranno individui con un numero più alto di ripetizioni, oltre le 35, caratterizzati da aumentate capacità funzionali. Di conseguenza anche la variabilità individuale in CAG tra soggetti sani per quel gene potrebbe, oggi, avere un significato biologico.

Nancy Wexler spronava gli studiosi ad andare in Venezuela perché i villaggi sul lago Maracaibo, ma anche in quella parte della Colombia confinante con il Venezuela dove mi sono trovata nel 2018, sono gli "epicentri" mondiali della malattia di Huntington, dove l'incidenza è anche mille volte superiore rispetto all'Italia. In quei villaggi, di diecimila persone, i casi di Huntington arrivano ad essere centinaia, mentre i medici sono pochissimi, appena trecento in tutta la Colombia, solo dieci specializzati sui disturbi del movimento. In Venezuela sono ancora meno. Lo stigma associato alla malattia genetica, la superstizione, l'ignoranza hanno portato queste comunità già colpite e povere a vivere sempre più isolate, ai margini della società, trasmettendo il gene mutato ai molti figli. Tuttavia, è stata proprio la dimensione della discendenza colpita in America latina (il capostipite di quella zona del Venezuela fu una donna, con la mutazione, che visse nel 1800 e a cui risalgono diciottomila discendenti con familiarità per Huntington) a permettere agli scienziati di scoprire quella mancata di lettere CAG ripetute in modo anomalo, oltre il massimo di 35 volte, tra gli oltre 3 miliardi di lettere che compongono il nostro DNA. Era il 1993. La

scoperta del gene responsabile della malattia di Huntington è arrivata dopo 15 anni di incessanti ricerche. Dal Venezuela (e dalla Colombia) uomini e donne affetti da quello strano "moto perpetuo" danzante avevano donato campioni del proprio sangue agli studiosi europei e americani, affinché la ricerca sulla malattia potesse svilupparsi. È solo grazie a questo loro gesto che noi oggi, almeno in Occidente, abbiamo una serie di importanti benefici per i nostri malati e familiari. Tra questi, il riconoscimento di malattia, la disponibilità del test genetico, i farmaci sintomatici, l'assistenza (seppur parziale) per i malati e la strada spianata verso le nuove strategie molecolari. Ma, in Venezuela e in Colombia, loro continuano ad essere "gli indemoniati", segnati da uno stigma sociale vecchio di secoli, emarginati, poveri tra i poveri. A non avere nemmeno un materasso su cui dormire, o un pozzo da cui poter attingere un pò d'acqua. Il loro orizzonte temporale è limitato alla sopravvivenza quotidiana. Il futuro è disegnato nei solchi dei loro volti e nel silenzio dell'accettazione di un destino che per loro si presenta immutabile. Eppure quelle famiglie, quei malati, fanno parte della nostra vita e la loro malattia, un pezzo della nostra storia e forse della nostra evoluzione. Siamo fili intrecciati. Eravamo insieme, il 18 maggio del 2017, quando decine di loro sono arrivati a Roma, dopo essere usciti per la prima volta nella loro vita da quei villaggi massacrati dalla fatica di vivere e dall'isolamento sociale, per un'udienza speciale con Papa Francesco, tutti loro in prima fila, che abbracciandoli ha riconosciuto l'ingiustizia dello stigma e la necessità di "portare alla luce" la loro condizione: "Nessuno di voi si senta mai solo, nessuno si senta un peso, nessuno senta il bisogno di fuggire. Voi siete preziosi agli occhi di Dio". E ancora: "Per troppo tempo le paure e le difficoltà che hanno caratterizzato la vita delle persone affette da Huntington hanno creato intorno a loro fraintendimenti, barriere, vere e proprie emarginazioni. In molti casi gli ammalati e loro famiglie hanno vissuto il dramma della vergogna, dell'isolamento, dell'abbandono. Oggi però siamo qui perché vogliamo dire a noi stessi e a tutto il mondo: **"HIDDEN NO MORE, OCULTA NUNCA MAS, MAI PIU' NASCOSTA!"**

Il traguardo più grande, per noi, è naturalmente trovare una cura per la malattia di Huntington. Ma mentre in laboratorio continueremo a lavorare ogni giorno, assiduamente, per raggiungerlo, un analogo incessante impegno è volto a prenderci cura dei malati, dei familiari, delle loro vite, dei loro bisogni,

ascoltandoli, includendoli, affinché non vivano anche la paura della solitudine. Lo faremo con chiunque vorrà unirsi a noi, dentro e fuori dai nostri laboratori, per consegnare farmaci, acqua, cibo, solidarietà e tanta speranza a chi non ha più nemmeno la forza di immaginare che, pur nella malattia, possa esistere una vita migliore.

Epidemiologia e diffusione della malattia di Huntington in Italia e nel mondo

Gianni Defazio, Antonella Muroli

Gli aspetti epidemiologici della malattia di Huntington coprono due ambiti, quello della frequenza della malattia nella popolazione e quello dei cosiddetti "fattori di rischio". Per quanto riguarda quest'ultimo punto appare forse superfluo ricordare che, trattandosi di malattia genetica, il destino dell'individuo affetto è insito nella mutazione e quindi, nel fatidico numero di triplette CAG.

Tuttavia, negli anni vari studi hanno indagato il peso di fattori estrinseci i quali potrebbero, con meccanismi non ancora del tutto delineati, interferire con l'età d'esordio dei sintomi. In particolare, uno studio svolto su gemelle monozigoti ha messo in evidenza una età d'esordio dei sintomi più precoce per le gemelle fumatrici, rispetto alle sorelle non fumatrici. Altri studi hanno rivelato una correlazione tra l'abuso di certe sostanze (inclusi gli alcolici) e l'età d'esordio nelle donne, quasi a significare che queste ultime subirebbero maggiormente i danni cerebrali indotti dalla dipendenza. **Del resto il ruolo dell'alcool e delle sostanze d'abuso nella progressione delle malattie neurodegenerative è stato studiato anche in forme di demenza diverse dalla malattia di**

Huntington. Invece, misurare la frequenza di una malattia vuol dire riferirsi al numero totale di casi (vecchi e nuovi) presenti nella popolazione in un certo momento (in tal caso si parla di prevalenza) e al numero di nuovi casi che si manifestano in una popolazione in un arco di tempo predefinito, in genere un anno (questa è l'incidenza). I dati disponibili per la malattia di Huntington indicano una prevalenza compresa tra 4 e 7 casi per milione di persone in Asia, mentre in Europa, Nord America e Australia il dato si attesta tra 10 e 123 casi per milione di persone; lo stesso andamento si osserva anche per l'incidenza che è compresa tra 0,5 e 1 nuovo caso per milione di persone ogni anno in Asia, mentre negli altri continenti si aggira tra 1 e 8 nuovi casi per milione di persone ogni anno. In Italia, studi effettuati a Ferrara, in Sardegna e in Molise mostrano un'ampia variabilità delle stime di prevalenza, compresa tra 42 e 108 casi per milione di abitanti. Una tale ampia variabilità si evidenzia anche in ambiti più ristretti, come la stessa Sardegna, dove la prevalenza complessiva di 60 casi per milione di abitanti oscilla tra i 30 casi per milione nelle province del Sud Sardegna e i 96 casi per milione dell'Area metropolitana di Cagliari.

Questa ampia oscillazione nella frequenza della malattia riflette vari fattori: in particolare la basse prevalenze documentate in vari Paesi, ad esempio nel continente asiatico, potrebbero dipendere dal basso livello socio-economico della popolazione, con conseguente inadeguata capacità diagnostica (contraddistinta da assenza di strutture sanitarie specifiche e da un ridotto accesso al test genetico), come pure da una ridotta aspettativa di vita che implica il mancato raggiungimento della fascia d'età in cui più preferibilmente si manifesta la patologia. Per contro, è indubbio che nelle comunità chiuse, con ridotto interscambio sociale e rimescolamento genico, i casi di malattia si manifestino più frequentemente a causa di un possibile aumento del tasso di unioni tra consanguinei che condividono, nel patrimonio genetico, anche il gene mutato responsabile della malattia di Huntington. Se a questo fattore si associa un contesto socio-economico disagiato con assenza di strutture sanitarie di riferimento e di counseling genetico, la prevalenza di malattia nella popolazione può assumere un carattere davvero impressionante; si pensi alla popolazione della regione di Maracaibo, in Venezuela dove, secondo uno studio condotto molti anni prima dell'avvento del test genetico, i numeri

si attestano intorno ai 7000 casi per milione di abitanti. Tale fenomeno prende il nome di "effetto fondatore" ed è stato studiato in aree specifiche di tutti i Continenti, anche per malattie diverse dalla Huntington.

Bibliografia

- Rawlins MD, et al. The prevalence of Huntington's Disease. *Neuroepidemiology*, 2016; 46(2): 144-53.
- Carrassi E, et al. Epidemiological Study of Huntington's Disease in the Province of Ferrara, Italy. *Neuroepidemiology*, 2017; 49: 18-23.
- Squitieri F, et al. Epidemiology of Huntington disease: first post-HTT gene analysis of prevalence in Italy. *Clin Genet*, 2016; 89: 367-70.
- Muroi A, et al. Prevalence of Huntington's disease in Southern Sardinia, Italy. *Parkinsonism Related Disord*, 2020; 80:54-57.
- Muroi A, et al. Geographic differences in the incidence of Huntington's Disease in Sardinia, Italy. *Neuro Sci*, 2021 (in press).
- Friedman JH, et al. Monozygotic twins discordant for Huntington disease after 7 years. *Arch Neurol*, 2005; 62: 995-997.
- Hernandez-Avila CA, et al. Opioid, cannabis and alcohol-dependent women show more rapid progression to substance abuse treatment. *Drug Alcohol Depend*, 2004; 74: 265-272.
- Avila-Giron R. Medical and social aspects of Huntington's chorea in the state of Zulia, Venezuela. *Adv Neurol*, 1973; 1: 261-266.



CAPITOLO 3

La trasmissione genetica della malattia di Huntington: aumento delle triplette e diminuzione dell'età

Caterina Mariotti

Convivere con il dubbio o con la certezza: il test genetico pre-sintomatico per la malattia di Huntington

Paola Mandich

La rarità nella rarità: la malattia di Huntington ad insorgenza giovanile

Giovanna Zorzi

Nessuno deve sapere! Una malattia nascosta "per il tuo bene"

Paola Zinzi, Marcella Solito

Il diritto di sapere (o non sapere) nella malattia di Huntington

Agnese Camilli

La trasmissione genetica della malattia di Huntington

Aumento delle triplette e diminuzione dell'età

Caterina Mariotti

La mutazione genetica che causa la malattia di Huntington è stata scoperta nel 1993. **Si è trattato di una delle prime forme genetiche ad essere caratterizzate nella storia della genetica medica.** Tale scoperta è stata possibile grazie alla collaborazione di scienziati e di familiari colpiti dalla malattia i quali insieme intuirono che la strada verso la cura cominciava necessariamente con il conoscere da dove la malattia prendesse avvio. La stessa strada, oggi, porta i pazienti al test genetico, inteso come la prima tappa nel percorso diagnostico e, primo approccio agli aspetti ereditari che estendono il coinvolgimento a tutti i membri della famiglia. **La mutazione genetica che causa la malattia di Huntington è la stessa in tutti i pazienti del mondo: si tratta di una espansione (allungamento) di un tratto del DNA costituito da "triplette" CAG (Citosina-Adenina-Guanina) all'interno della sequenza del gene HTT, che codifica per una proteina che viene chiamata Huntingtina.** La sequenza di CAG che si trova sul DNA viene tradotta a livello della proteina, la quale risulta anch'essa mutata in quanto contiene un tratto espanso, formato da una sequenza di aminoacidi tutti uguali chiamati glutammina (catena poliglutammica). Pur essendo il tipo di mutazione comune a tutti i pazienti, ciò che varia da paziente a paziente è la lunghezza del tratto CAG, e proprio la

lunghezza del tratto espanso ha importanti ripercussioni sulla storia clinica e le manifestazioni sintomatiche della malattia stessa. Gli individui che si ammalano e presentano nel corso della loro vita i sintomi tipici della malattia hanno nel loro DNA la presenza di un numero di ripetizioni CAG superiori a 35. In base alla lunghezza, e quindi dal numero di ripetizioni del tratto CAG, è possibile distinguere diversi possibili risultati:

- La malattia di Huntington non si presenterà e non sarà trasmessa ai figli. Il test si considera negativo (il numero di triplette CAG è compreso tra 9 e 26).
- L'individuo è portatore di un allele intermedio, non svilupperà mai la malattia, ma i suoi figli sono comunque a rischio perché la sequenza CAG è instabile e può amplificarsi oltre la soglia patologica durante la trasmissione ai figli (da 27 a 35 triplette CAG).
- L'individuo è portatore di un allele a penetranza incompleta. Ciò significa che alcuni individui si ammaleranno (magari in età tardiva) e altri no. La probabilità ammalarsi sembra essere superiore per gli individui con un numero delle triplette più alto. I figli hanno il 50% di rischio (tra 36 e 39 triplette CAG).
- Da 40 triplette CAG in su: allele a penetranza completa. Significa che tutti gli individui portatori sono destinati a sviluppare la malattia di Huntington nel corso della loro vita.

Esiste una importante correlazione tra la mutazione genetica e gli aspetti clinici della malattia, in particolare tra la lunghezza del tratto mutato e l'età in cui compaiono i sintomi. Infatti, è stato osservato che **tanto maggiore è il numero di triplette (ovvero tanto più è estesa la regione di ripetizione CAG) tanto più precoce sarà l'inizio della sintomatologia. Inoltre, è stato anche osservato che la regione del gene formata da triplette CAG ripetute è instabile, ovvero il numero delle "triplette" tende ad aumentare quando la mutazione viene trasmessa ad un figlio da un genitore affetto, soprattutto se questi è il padre. Nelle famiglie si può assistere quindi a un progressivo allungamento del tratto espanso con il passaggio della mutazione da una generazione all'altra e, come conseguenza, a una progressiva anticipazione dell'età in cui compaiono i primi sintomi.** Questo aspetto della malattia è descritto proprio

come "fenomeno dell'anticipazione", per cui nei figli di genitori affetti, la malattia potrebbe esordire più precocemente di quanto sia successo nella generazione precedente. In rari casi, proprio a causa di questo fenomeno genetico, si può verificare la situazione in cui la malattia comincia addirittura in età pediatrica o comunque prima dei 18 anni di età, con espansioni del tratto CAG che possono superare le 50-60 ripetizioni. In questi casi sia i sintomi sia il decorso della malattia sono particolarmente gravi.

La malattia di Huntington è una malattia ereditaria che si trasmette con una modalità definita autosomico dominante: questo significa che ciascun figlio o figlia di un genitore che ha la mutazione (anche se non ha ancora manifestato i sintomi) ha una probabilità pari al 50% di ereditare la copia mutata del gene dal genitore affetto e, quindi, di sviluppare in futuro la malattia. Sia maschi che femmine hanno la stessa probabilità di ereditare o di trasmettere la malattia di Huntington. Un rischio del 50% si spiega con il fatto che tutti gli individui hanno normalmente due copie del gene HTT: una copia viene ereditata dal padre e una copia dalla madre. Un individuo ammalato - o che si ammalerà di Huntington nel corso della sua vita - possiede nel suo DNA una copia del gene HTT con una sequenza normale (contenente fino a 26 ripetizioni CAG) e una copia del gene recante la mutazione causativa della patologia. Ai figli, pertanto, può essere trasmessa con una probabilità del 50% o la copia normale del gene o quella mutata. Si tratta naturalmente di un evento casuale e imprevedibile: un paziente potrà avere sia figli con la mutazione genetica, sia figli senza la mutazione. I figli che NON hanno ereditato la mutazione non avranno alcun rischio di sviluppare la malattia e nemmeno alcun rischio di trasmetterla alla prole. I figli che, invece, avranno ereditato la mutazione avranno, a loro volta, il rischio di poterla trasmetterla ai propri figli con la stessa probabilità del 50%. La scoperta della mutazione genetica responsabile della patologia ha rivoluzionato le procedure della pratica clinica e diagnostica. Oggi, infatti, esistono dei test la cui disponibilità ha diverse applicazioni in ambito clinico:

- È possibile eseguire un test diagnostico per la conferma definitiva e l'accuratezza della diagnosi clinica, in persone che presentano già segni o sintomi della patologia.

- È possibile eseguire un test genetico predittivo in persone senza alcun segno di malattia, ma che avendo una familiarità per la malattia ereditaria vogliono sapere in anticipo se hanno ereditato o meno l'alterazione genetica.
- È possibile eseguire un test genetico per la diagnosi prenatale.

Per eseguire il test genetico è necessario recarsi in un centro specializzato ed eseguire un normale prelievo di sangue da una vena del braccio. Dalle cellule presenti nel sangue viene estratto il DNA sul quale si esegue l'indagine molecolare. Il test genetico può essere richiesto con l'impegnativa solo da medici specialisti in Genetica Medica o Neurologia. Quindi non può essere richiesto dal medico di famiglia. Per il test esiste attualmente una tecnica certificata che consente di determinare se in un individuo sia o meno presente la mutazione per la malattia di Huntington: ciò permette anche di stimare con una buona approssimazione la lunghezza del tratto espanso (numero di triplette). Il test, tuttavia, non è in grado di stabilire quando inizierà a manifestarsi la malattia nel singolo individuo. Se è pur vero che considerando ampie casistiche di pazienti esiste una buona correlazione statistica tra espansione e l'età di esordio, l'accuratezza predittiva per ogni singolo paziente non può essere ancora del tutto attendibile: infatti, diversi studi di ricerca hanno dimostrato che per ciascun individuo, possono esistere diversi fattori genetici in grado di modulare in maniera differente da individuo a individuo l'età in cui si manifestano i primi sintomi. Questo è un dato di grandissima importanza soprattutto per quanto riguarda l'esecuzione del test nei componenti della famiglia che non hanno ancora sviluppato i sintomi. L'esecuzione di tali test genetici predittivi è, infatti, prevista all'interno di famiglie con patologie ereditarie (che esordiscono generalmente nell'età adulta), ed è rivolta agli individui a rischio di avere ereditato la mutazione patologica ma che non mostrano alcun sintomo di malattia. I test genetici predittivi possono essere richiesti solo da soggetti maggiorenni, che abbiano ricevuto adeguate informazioni e un adeguato supporto nella decisione di voler conoscere o meno la propria condizione genetica. In casi eccezionali, e solo in presenza della sintomatologia neurologica, il test può essere richiesto in pazienti minorenni da un medico pediatra o da un neuropediatra. In caso di positività del test, infatti, il paziente viene informato che in futuro svilupperà la malattia. **Le persone**

che non hanno sintomi, ma portano nel loro DNA la mutazione causativa della malattia di Huntington si definiscono presintomatiche. Tale definizione è ben diversa da quella del "portatore sano": infatti, quest'ultimo termine è usato in malattie ereditarie con una diversa modalità di trasmissione, e indica un soggetto che pur avendo nel proprio DNA una mutazione trasmissibile ai figli, resterà comunque un soggetto sano per tutta la vita. Per gli individui pre-sintomatici, invece, il riscontro della mutazione predice l'evento della malattia, anche se non consente di stabilire con certezza l'età di inizio dei sintomi; occorre tener presente che una persona che abbia ereditato la mutazione potrebbe trasmetterla ai suoi figli già prima dell'esordio e con la stessa probabilità di una persona già sintomatica. L'analisi molecolare presintomatica è apparsa fin dall'inizio della sua applicazione nella pratica clinica, un settore molto particolare della genetica, con importanti risvolti non solo di carattere medico, ma anche etico, psicologico e familiare. Alle grandi potenzialità di applicazione delle nuove conoscenze genetiche corrispondono, quindi nuove problematiche di carattere clinico, etico e sociale. Il corretto approccio a queste tematiche richiede una collaborazione ben integrata di competenze professionali diverse, che vanno dallo specialista neurologo, al genetista molecolare, al genetista medico e, in alcuni casi allo specialista psicologo ed allo psichiatra. Data la complessità e la novità di alcune situazioni portate alla luce dalla disponibilità dei test genetici nella pratica clinica, sono state definite delle Linee Guida con lo scopo di aiutare i genetisti e i clinici nell'esecuzione e nella gestione della diagnostica molecolare delle malattie neurologiche ereditarie.

Le prime Linee Guida per l'esecuzione del test genetico per la Malattia di Huntington sono state ideate nel 1994 e aggiornate nel 2013: nei pazienti presintomatici prevedono un iter di "accompagnamento" all'esecuzione del test e alla consegna del risultato nel quale il paziente possa essere seguito da un gruppo multidisciplinare formato da diversi specialisti. L'obiettivo di tale iter diagnostico è quello di informare nella maniera più esauriente possibile il paziente, e di poter adeguatamente individuare e trattare eventuali fattori predisponenti a reazioni psicologiche sfavorevoli suscitate dal test. Ancora più impegnativo dal punto di vista personale e psicologico, è il test genetico

applicato alla diagnosi prenatale. Questo test può essere richiesto nei casi in cui si sappia con certezza che un genitore ha nel proprio DNA la mutazione patologica. Nell'ambito della diagnostica prenatale, la consulenza genetica ha certamente un ruolo fondamentale. È, infatti, indispensabile che la coppia sia informata di tutti gli aspetti concernenti la malattia, delle modalità del test, nonché dei rischi collegati all'esecuzione del test stesso o delle possibili limitazioni nell'interpretazione del risultato.



Bibliografia

- International Huntington Association (IHA) and the World Federation of Neurology (WFN) Research Group on Huntington's Chorea. Guidelines for the molecular genetics predictive test in Huntington's disease. *Neurology*, 1994; 44(8): 1533-1536.
- MacLeod R, et al. Recommendations for the predictive genetic test in Huntington's disease. *Clin Genet*, 2013; 83(3): 221-231.

Convivere con il dubbio o con la certezza

Il test genetico pre-sintomatico per la malattia di Huntington

Paola Mandich

Quando una persona si rivolge a un centro specializzato per sottoporsi a un test che possa chiarire se egli sia o meno portatore di una malattia neurologica genetica a sviluppo tardivo, come la malattia di Huntington, non si tratta mai solamente di eseguire un esame di laboratorio, ma occorre inquadrare tale richiesta nella più ampia ottica di una consulenza con un'équipe medica che si prenda in carico il caso a trecentosessanta gradi.

“La consulenza genetica è un processo informativo attraverso il quale le persone a rischio di sviluppare una malattia geneticamente determinata - o i loro familiari - ricevono informazioni relative alle caratteristiche della malattia stessa, alle modalità di trasmissione, al rischio di ricorrenza e alle possibili terapie, incluse le opzioni riproduttive”. Questa definizione di consulenza genetica, stabilita dall'American Society of Human Genetics nel 1975, sembra descrivere un processo lineare, quasi un semplice passaggio di informazioni, secondo il modello matematico della comunicazione. Invece, ogni parola rappresenta la complessità dell'intervento, soprattutto nelle sue implicazioni psicologico-relazionali. Le stesse “Linee Guida per le attività di genetica medica” stabilite con la Conferenza Stato-Regioni del 5 luglio 2004

(accordo ai sensi dell'art. 4 del decreto legislativo 281) affermano che “la comunicazione, l'interpretazione dei risultati e la consulenza sulle loro possibili implicazioni psicologiche, sociali, etiche devono essere considerate parti integranti di un test genetico”. Perciò, la diffusione dei test genetici conduce alla necessità di affrontare, a più voci ed in modo rigoroso, queste problematiche emergenti: non si può parlare di test genetici, senza porsi in una dimensione etica delle scelte e delle procedure. In questo senso la genetica, tra le discipline mediche, è paradigmatica della necessità della medicina di rapportarsi ed integrarsi ad altre discipline, in primis la psicologia.

Infatti, una consulenza genetica serve a raccogliere le informazioni necessarie a verificare la diagnosi, valutando il rischio della malattia e mettendo in evidenza eventuali problematiche di natura etica. Inoltre, in una consulenza genetica si esaminano anche i benefici e i limiti delle principali opzioni diagnostiche a disposizione.

In questo contesto, dunque, non ci si limita solamente alla qualità del test genetico pre-sintomatico sviluppato per questa patologia ad esordio tardivo ma si mettono bene in evidenza i percorsi per la gestione dei malati e i trattamenti disponibili.

È evidente che un tale inquadramento della patologia possa essere svolto solamente da un team medico multidisciplinare, in grado di rispondere alle diverse domande e necessità di chi richieda il test pre-sintomatico.

Accade che le persone a rischio arrivino a questo momento per motivazioni strettamente personali (ad esempio la scelta di avere dei figli);

“A 18 anni ho cominciato a riflettere sulla possibilità di sottopormi al test genetico pre-sintomatico e per circa quattro anni ho espresso la volontà di farlo ma poi ho sempre rimandato

perché non mi sentivo pronto. Medici e psicologi mi hanno seguito durante tutti i momenti, sia

prima che dopo, rispondendo ad ogni mia domanda e mi hanno anche spiegato che potevo farlo ma non ritirare l'esito. La decisione di sapere spettava completamente a me”.

Simone



spesso, inoltre, provengono da località lontane da un centro di riferimento o di eccellenza per la malattia di Huntington e compiono un grande sforzo anche sul piano psicologico per approcciarsi a questa patologia. Capita di frequente che tale passo non sia compiuto in maniera libera e spontanea dall'individuo,

“Prima dell'esame ho fatto una serie di incontri con neurologi e psicologi che mi hanno ben spiegato il significato del test. Sulla base di come si affrontano le diverse visite consigliano o meno di farlo



e ci mettono di fronte ai futuri passaggi che dovremo affrontare: c'è sempre la preoccupazione

di consegnare un risultato che potrebbe cambiare la vita a tutti. Finalmente è giunto il giorno dell'esito e, seduti di fronte alla dottoressa, io e mio fratello abbiamo scoperto che il mio test era positivo e il suo negativo. Nel momento in cui me l'hanno comunicato, sono tornata a respirare, mi sono tolta un peso che mi rendeva intollerabile la vita. Dopo il test non ho fatto visite psicologiche ma una volta all'anno mi sottopongo ai test per tenere sotto controllo la malattia”.

Maddalena

ma sia sollecitato dal partner o dai familiari e questo aumenta lo stato di ansia e incertezza. Perciò occorre evitare che la complessa situazione somato-psichica ed esistenziale dell'individuo sia trascurata nel responso del test pre-sintomatico, il quale smuove potenti emozioni e tende a far sentire la persona come il mero oggetto passivo di un intervento di accertamento anziché un'entità pensante e progettante. E infine, tende a ridurre l'unicità biologica e psicologica di sé che non può essere espressa soltanto in funzione del numero di triplette misurato dal test. La consulenza genetica non si può - e non si deve - quindi inquadrare solamente come l'esecuzione di un test e la successiva comunicazione di un risultato di laboratorio a chi ne fa esplicita richiesta ma deve andare oltre.

Il modo migliore per avviare una consulenza genetica è mettere a proprio agio la persona e sciogliere la tensione, cominciando con la raccolta della storia familiare e delle informazioni sulla malattia e su come

sia stata raggiunta la diagnosi (ad esempio con la verifica delle cartelle cliniche, degli esami clinici e strumentali degli affetti della famiglia) o il sospetto di essa; tutto ciò serve a stabilire un'immediata associazione con la storia, i ruoli e gli affetti delle famiglie. Inoltre, aiuta il medico a farsi un'idea del contesto familiare e sociale della persona a rischio, tratteggiandone alcune caratteristiche psicologiche. Prima di passare alla descrizione del protocollo del test genetico (con la modalità di consegna del risultato e il successivo follow-up) si forniscono alcune informazioni utili sulla malattia di Huntington, soffermandosi in modo particolare sulla variabilità tanto del quadro clinico quanto dell'età di insorgenza e sulle modalità di trasmissione della malattia. Questo passaggio ha la funzione di far capire l'enorme complessità genetica che si cela dietro il numero di triplette (che dovrebbe sempre essere riportato nel referto insieme al risultato del test genetico), mentre la descrizione del protocollo è un'opportunità di accoglienza e di ascolto e assume il ruolo di un contenitore nel quale raccogliere i dubbi, gli interrogativi, la paura, la sofferenza e la speranza.

A questo punto si entra nel merito dell'esame genetico, fornendo alla persona che si sottoporrà al test le informazioni tecniche su di esso (sensibilità, specificità e accuratezza) e sulle modalità di esecuzione (generalmente si esegue tramite un prelievo di sangue endovenoso). Esistono quattro possibili risposte al test genetico (vedi sezione precedente). È utile anticipare le possibili risposte prima di eseguire il test affinché sia percepito in maniera chiara e trasparente il concetto legato alle “probabilità” che la malattia si manifesti. In seguito a ciò si offre sostegno e supporto sul piano decisionale, per mettere a nudo la consapevolezza, far emergere i meccanismi di difesa, spiegare le risorse adattive di fronte al cambiamento, evidenziare le capacità di autodeterminazione e la capacità di tollerare l'incertezza. Gli specialisti prendono in carico la persona a rischio nella sua interezza psicofisica.

È anche essenziale includere nel protocollo del test pre-sintomatico un percorso psicologico in quanto la scelta di sottoporsi al test è stata l'occasione per entrare in contatto con gli specialisti che si prendono cura dell'individuo nella sua interezza e della complessità della sua domanda di aiuto. Soprattutto in caso di esito positivo si valuta che l'aggancio con il clinico

e gli appuntamenti di follow-up possano costituire un background di sostegno idoneo, come accade nel caso di alcune persone fragili abituate ad avvalersi di un appoggio esterno.

La chiave di volta del processo non è, quindi, il solo accertamento svolto dal laboratorio di genetica bensì una consulenza che rientra a pieno nella funzione medica, in cui svolge un ruolo centrale la relazione medico-persona a rischio, quale principale strumento terapeutico: alla base del protocollo di consulenza genetica integrata si collocano la consapevolezza dell'intreccio tra l'informazione e il significato soggettivo della stessa, l'importanza dell'incontro tra ciò che possiamo sapere e ciò che possiamo fare, l'adesione al modello di counselling piuttosto che al puro modello informativo, la convinzione del valore fondante degli aspetti psicosociali correlati e il confronto con gruppi di lavoro internazionali (Working Group on Genetic Counselling of European HD Network).

Il genetista e lo psicologo, contemporaneamente presenti nelle diverse fasi della consulenza, svolgono un ruolo centrale in questo processo e tale contemporaneità plasma la struttura centrale del team, che condivide ed integra, e si propone come contenitore e spazio/luogo per l'elaborazione e l'espressione delle emozioni e, al tempo stesso, del processo decisionale. La scelta di privilegiare il modello che prevede la presenza costante della figura del genetista e dello psicologo in tutto il percorso di consulenza, vuole essere la rappresentazione clinica dell'integrazione e della visione globale dell'individuo, mettendo in rilievo, per quanto possibile, la volontà di comprendere e sostenere, ridurre il distress psicologico, non favorire la scissione, valutare l'impegno emotivo degli operatori stessi coinvolti ed aiutare il paziente nel processo di autodeterminazione.

In questa dimensione clinica della consulenza, e non riduttivamente diagnostica, la persona a rischio viene introdotta alla presentazione del percorso, al momento dell'incontro con il clinico che lo prende in carico e che, alla fine delle diverse tappe, gli comunicherà il risultato. La relazione tra il genetista medico e la persona a rischio è il fulcro fondamentale e assurge a un livello superiore dando modo al clinico di rispondere a una richiesta di aiuto terapeutico, e di

non essere ridotto a solo esecutore di uno strumento tecnico diagnostico: in tal senso, il rapporto di responsabilità personale del clinico verso l'individuo che si sottopone al test, e l'informazione che la consultazione viene effettuata da un gruppo di specialisti che analizza tutti gli elementi in un'interazione complessa, fanno parte di una procedura unica.

Questo protocollo costituisce una base di partenza, un modello che può diventare più flessibile e dinamico, a seconda dei contesti, della malattia e dei soggetti implicati, ma ha il pregio di qualificare la comunicazione della diagnosi come un oggetto condiviso con chi ha eseguito il test, a cui si tratta di dare una collocazione nel vissuto personale del soggetto rispetto alla propria salute psicofisica e alle proprie prospettive di vita. Al termine del percorso la diagnosi non sarà semplicemente un dato da scaricare da chi lo possiede in chi lo riceve, come qualcosa di cui liberarsi, un compito fatto, un incarico professionale adempiuto, ma un dato di cui l'équipe medica ha discusso, pensando alle implicazioni conseguenti, sia nel caso di diagnosi negativa sia positiva.

Bibliografia

- Astori S, Ferruta A, Mariotti C. La diagnosi genetica: un dialogo per la cura. Franco Angeli, Milano, 2016.
- MacLeod R, et al. Recommendations for the predictive genetic test in Huntington's disease. Clin Genet, 2013; 83(3): 221-31.
- Semaka A & Hayden MR. Evidence-based genetic counselling implications for Huntington disease intermediate allele predictive test results. Clin Genet, 2014; 85(4): 303-11.
- Frontali M, Jacopini G, Bentivoglio AR, Torrelli R. Affrontare il rischio genetico e proteggere la speranza - Storia e risultato di un modello di collaborazione tra ricercatori, medici e famiglie con malattia di Huntington. Mondadori, Milano, 2016.

La rarità nella rarità

La malattia di Huntington ad insorgenza giovanile

Giovanna Zorzi

La malattia di Huntington si definisce ad insorgenza giovanile quando i sintomi compaiono prima dei 20 anni. **Si tratta di una forma ultra rara, stimata all'incirca tra il 4 e il 10% di tutti i casi di malattia di Huntington.** Alcuni autori distinguono ulteriormente, nell'ambito della forma giovanile, la malattia di Huntington ad esordio pediatrico, i cui sintomi compaiono prima dei 10 anni e che rappresenta la forma più grave della patologia.

Le caratteristiche cliniche della forma giovanile e pediatrica sono molto diverse dalla forma classica della malattia dell'adulto. I primi sintomi sono spesso difficili da riconoscere perché subdoli e in qualche modo poco specifici: generalmente consistono in difficoltà scolastiche, disturbi del comportamento con irritabilità, disturbo dell'attenzione, oppure inibizione, ritiro e scarsa iniziativa.

I sintomi motori possono accompagnare l'esordio della malattia oppure divenire manifesti successivamente, e sono rappresentati da rigidità, povertà dei movimenti (da qui il nome storico di "variante rigida di Westfal" utilizzato per indicare la forma giovanile) e posture anomale di tipo distonico. Raramente, e di solito nelle fasi più avanzate della malattia, compare la Còrea. L'epilessia

è frequente nella forma giovanile e costantemente presente nella forma pediatrica, e può variare da quadri con crisi occasionali ben controllate dai farmaci a forme epilettiche gravi, farmaco-resistenti e con fasi acute di peggioramento (stati di male epilettici). Altri segni clinici precoci della malattia, soprattutto nei bambini di età inferiore ai 10 anni, sono lo scarso accrescimento ponderale e disturbi di linguaggio espressivo.

La patologia ha un'evoluzione più rapida rispetto alla forma adulta, ma il decorso, procede a fasi alterne, con periodi anche di stabilità in cui i bambini ed i ragazzi possono proseguire nel loro percorso di crescita e di apprendimento.

Soprattutto nei primi anni di malattia, farmaci che migliorano il movimento come gli anti-parkinsoniani e gli anti-distonici, i farmaci anti-epilettici e quelli per i disturbi del comportamento possono determinare un miglioramento della qualità di vita. La Risonanza Magnetica solitamente mostra reperti analoghi alla forma dell'adulto, ovvero una atrofia bilaterale del nucleo caudato, ma soprattutto nella forma pediatrica ci possono essere quadri radiologici atipici (ad esempio, atrofia cerebellare e iperintensità dei nuclei della base) che possono rendere difficile la diagnosi della malattia di Huntington nel bambino.

Tanto più precoce è l'età d'esordio tanto più rapido è il decorso della malattia ed è noto che l'età d'esordio correla strettamente con il numero di triplette espanse nel gene; solitamente nei pazienti affetti dalla forma giovanile il numero di triplette è superiore a 60 e in quelli con la forma infantile è superiore ad 80 triplette. La trasmissione avviene per lo più tramite la linea paterna.

Bibliografia

- Fusilli C, et al. Biological and clinical manifestations of juvenile Huntington's disease: a retrospective analysis. *Lancet Neurol*, 2018; 17(11): 986-993.
- Schiefer J, et al. Clinical diagnosis and management in early Huntington's disease: a review. *Degener Neurol Neuromuscul Dis*, 2015; 5: 37-50.
- Letort D, & Gonzalez-Alegre P. Huntington's disease in children. *Handb Clin Neurol*, 2013; 113: 1913-1917.

Nessuno deve sapere!

Una malattia nascosta “per il tuo bene”

Paola Zinzi, Marcella Solito

Una problematica delicata e difficile da affrontare all'interno di una famiglia con malattia di Huntington consiste nel comunicare ai figli di un malato il rischio che essi abbiano o meno ereditato la malattia. La paura sottesa a questo genere di comunicazione può indurre a vivere l'argomento come un tabù, come qualcosa da nascondere o mantenere segreto. In molti casi, **la verità dell'ereditarietà che la malattia comporta risulta troppo dolorosa e angosciante, ma ciò non significa che sia sufficiente evitare di confessarla per annientarne l'effetto, cancellandola dalla propria storia familiare**; il non detto trova il modo di trapelare (spesso in modo nocivo) provocando, per esempio, problemi nella comunicazione tra i familiari con conseguenze gravi e complesse, diverse da soggetto a soggetto.

Una verità nascosta parla e il fatto che non abbia un nome la rende ancora più angosciante (“cosa c'è di così terribile da non poter essere detto?”), mentre se ad un problema si dà un nome, è più facile riconoscerlo, identificarlo e, infine, affrontarlo. Negli ultimi quindici anni una serie di studi ha focalizzato l'interesse della comunità scientifica sulla comunicazione intergenerazionale del rischio genetico nelle famiglie con malattia di Huntington; un argomento sfaccettato

e ricco di contraddizioni tra ciò che è avvertito come giusto, utile e razionale e la realtà delle decisioni e dei comportamenti, con tutte le implicazioni emotive e le ambiguità non sempre consapevoli che vivere in una così stressante e dolorosa situazione scatena. **Nel ciclo evolutivo della famiglia prima o poi arriva il momento in cui tale scomoda verità dovrà essere affrontata e non bisogna ignorare proprio i segnali che indicano che quel momento è arrivato**; a volte un figlio, mostrando qualche disagio, chiede di sapere, di comprendere ciò che avverte come non chiaro e a cui ha necessità di dare un nome. La trasmissione delle informazioni genetiche è un processo difficile durante il quale i genitori cercano di restare in equilibrio tra il desiderio di proteggere i loro figli e la necessità di metterli a parte in tempo utile di notizie sulla base di cui prendere decisioni informate.

Le dinamiche di tale comunicazione hanno caratteristiche uniche che vanno ben aldilà del mero trasferimento di informazioni sulla salute. Questo processo può essere influenzato da diversi fattori, come il tipo malattia, la disponibilità o meno di misure preventive, il modello generale di comunicazione familiare. Infatti, **il processo di**

comunicazione non è lo stesso in tutte le famiglie: esistono modalità diverse che si dipanano lungo un continuum che va dalla comunicazione aperta e franca su ogni tematica, allo svelamento graduale delle informazioni, fino allo stretto mantenimento dei segreti. Tutto ciò si declina anche in base alla storia della malattia in quella famiglia, al ciclo di vita, ai legami e al tipo di coinvolgimento tra i membri del nucleo familiare ristretto o esteso, ed alla

“Ma man mano che crescevo le manie di mia madre peggioravano vistosamente, e lo stesso comportamento si manifestava nei miei due zii che poi sono risultati entrambi malati. Tuttavia, né mio padre né i miei nonni mi hanno mai messa a parte della situazione. Quando ho scoperto quale fosse l'origine di quei tic e di quelle manie ne fui turbata. Fu mia cugina ad informarmi del rischio in famiglia e questa dolorosa verità è stata dura da accettare. La detestai per quello che mi comunicò (in aggiunta a ciò lei è risultata negativa al test) e tuttavia sono ben cosciente che non poteva fare altrimenti”.
Marta

vicinanza emotiva e geografica. Studi che hanno affrontato la **comunicazione familiare sul rischio genetico suggeriscono che la comunicazione riguardante la presenza di malattia di Huntington nella famiglia tenda ad essere scarsa,**

“In famiglia si è sempre cercato di nascondere la malattia di Huntington, come se qualcuno ne avesse colpa. Forse per paura o per vergogna, anche se non c’era nulla da nascondere. I nostri malati erano lì davanti agli occhi. Perché non dare la possibilità di prepararsi ad incassare un duro colpo o semplicemente di pianificare il futuro con più tranquillità? È stato motivo di shock, del quale porto ancora i segni, venire a conoscenza a 20 anni e, per giunta, dalle parole di un medico - che per quanto professionalmente capace non ha mostrato nessuna empatia nel comunicarmi la notizia - di una malattia per me sconosciuta fino ad allora, delle sue implicazioni e, nello stesso momento, dell’ereditarietà che essa comporta”

Marta

il medesimo rischio genetico. In generale gli operatori sanitari incoraggiano i pazienti a mettere al corrente del rischio genetico i propri familiari, ma la vera responsabilità nel trasmettere questa cruciale informazione rimane quasi sempre a carico delle famiglie. Alcune ricerche hanno dimostrato che molti figli, anche molto piccoli (già a partire dai cinque anni d’età), percepiscono che “qualcosa non va” prima che venga loro comunicata la verità; alcuni si rendono conto che la malattia di Huntington è un segreto e imparano a non

con dinamiche complesse che emergono riguardo al contenuto e alle modalità della comunicazione; la malattia di Huntington implica, infatti, problematiche riguardanti il rischio per sé e per i futuri figli che possono influenzare altre importanti decisioni di vita. Il fatto di sapere la verità può provocare sofferenza ma ciò è indispensabile per guardare in faccia gli eventi, per maturare una personale opinione riguardo la realtà, per prendere una decisione consapevole ed informata riguardo le proprie scelte di vita. Il vissuto di un figlio che non è stato per tempo informato del rischio di malattia finisce per essere quello di essere stato ingannato.

Il sapere troppo tardi può comportare che siano già state fatte scelte definitive e non più modificabili, ad esempio, l’aver avuto figli che a loro volta potrebbero condividere

fare domande o a non parlare della malattia familiare, rimanendo così senza risposte e sviluppando ansia e preoccupazione. Il nascondere intenzionalmente le informazioni relative alla Huntington può, dunque, essere dannoso e indurre gli individui a provare risentimento, sensazione di essere stati feriti, rabbia e mancanza di potere. D’altra parte la comunicazione della malattia di Huntington è molto complessa in quanto la malattia è stata spesso considerevolmente stigmatizzata, finendo col diventare un tabù. Spaccature familiari, segretezza e scarsa comunicazione possono comportare che la malattia di Huntington faccia la sua comparsa inaspettatamente, di punto in bianco a seguito della comunicazione di una diagnosi a sé o ad un familiare, provocando un potente shock emotivo. Ogni storia è a sé, ogni situazione diversa ed è, pertanto, opportuno confrontarsi ed essere sostenuti proprio nel momento in cui si intende affrontare la problematica.

A maggior supporto di ciò, circa dieci anni fa è stata condotta una ricerca in congiunzione tra il Consiglio Nazionale delle Ricerche (CNR) e l’associazione AICH Onlus di Roma per esplorare le pratiche parentali con cui si informano i figli dell’esistenza del rischio genetico nella realtà italiana. I

dati raccolti hanno messo in risalto la difficoltà dei genitori di gestire uno stress emotivo derivato dal dover comunicare ai figli la presenza della malattia e il suo rischio, compromettendo così il processo comunicativo: **essere informati è stato giudicato da quasi tutti come importante e responsabilizzante (l’85% degli intervistati ha riconosciuto come sia utile sapere) per svariate ragioni razionali (tra cui quella di compiere scelte riproduttive informate) ma poi, nella pratica, la maggioranza dei rispondenti che aveva concepito i propri figli in condizioni di rischio non ha mai messo al corrente del rischio i**

“Solo al momento della diagnosi ho scoperto che, per 35 anni, questa informazione mi era stata nascosta.

Mio padre, infatti, è morto in giovane età a causa della malattia di Huntington e io non ho mai avuto il sospetto che fosse stata questa la causa del suo decesso. Mi avevano detto in maniera generica che stava molto male. Oggi, a 45 anni, il fatto di non averlo mai saputo mi ha fatto sentire ingannata. Se avessi saputo la verità la mia vita avrebbe potuto essere diversa”

Federica

“Un tempo, specie nei paesi più piccoli, si provava vergogna ad ammettere di avere in famiglia un caso di malattia rara con questi sintomi, proprio come quelli della malattia di Huntington. I movimenti repentini e bruschi, gli scatti d'ira, gli sproloqui e la gestualità incontrollata fanno parte di un repertorio che certe persone preferiscono tenere nascosto per non essere guardate con occhi diffidenti dai vicini di casa. Addirittura c'era qualcuno che pensava che i nostri malati fossero vittime di possessione demoniaca”.
Marta

“Tenendomi all'oscuro della presenza di questa mutazione nei miei geni i miei genitori non mi hanno permesso di compiere delle scelte consapevoli, come quella di avere o meno dei figli. Adoro i miei figli ma sono divorziata dal dubbio e dal senso di colpa nei loro confronti perché mi trovo nella difficoltà di dover comunicare questa dolorosa realtà ma con loro ho deciso di essere chiara e trasparente, anche se questo comporta un intenso dolore.”
Federica

in qualche modo traditi da chi avrebbe dovuto far sapere. L'accesso alle informazioni disponibili in rete sulla malattia e sempre più spesso a narrazioni

figli (nemmeno da adulti). Consentire alle famiglie di gestire i sentimenti emotivi che tale comunicazione evoca, richiede uno specifico supporto professionale di orientamento nell'ambito di una consulenza genetica. Infatti, la comunicazione familiare sulle condizioni genetiche ereditarie è gravata dal dilemma dei genitori su quando, come e cosa dire ai figli: rivelare tali informazioni troppo presto potrebbe influenzare le aspettative di vita dei bambini (anche se ricerche più recenti indicano un buon compenso dell'informazione sul proprio rischio se acquisito in modo graduale e precoce), rivelarlo troppo tardi può provocare shock e ansia, portando a un ripensamento della identità di sé. Se i genitori scelgono di proteggere i loro figli dalla verità c'è sempre il rischio che gli altri possano rivelare involontariamente il segreto di famiglia o che da pochi indizi si possa scoprire da soli in modi ben più dolorosi e tragici (è sufficiente cercare su internet il nome della malattia sbriciato in qualche documento medico, o sentito pronunciare all'interno di mezze conversazioni a cui non si era invitati a partecipare), con l'aggravante dell'essere stati

di singole esperienze (quando non filtrate e non contestualizzate nella propria storia familiare e personale) può incrementare l'ansia e il senso di angoscia. D'altro canto, l'eccesso di informazione senza adeguato contenimento, elaborazione e confronto può apportare ulteriore angoscia e, in ultima analisi, più danno che beneficio. Tutto ciò spinge nella direzione di un angosciante cortocircuito di comunicazione in cui poi sono i figli a non poter parlare apertamente di quanto dolorosamente appreso da soli per proteggere genitori che hanno tentato di proteggere loro, in un tragico gioco di specchi e rimandi, che aggiunge solitudine, tormento e ostacoli al confronto aperto, alla vicinanza emotiva e al sostegno reciproco intra-familiare ed inter-generazionale. Pertanto, comunicare l'esistenza della malattia e del rischio genetico in famiglia determina sentimenti estremamente ambivalenti: la conoscenza è sentita come importante strumento decisionale ma, al tempo stesso tremenda e minacciosa. Tale evidente difficoltà sottolinea la necessità, di un counselling esperto per facilitare la comunicazione inter-generazionale su temi così complessi in cui non solo la trasmissione di informazioni ma anche l'ascolto e l'elaborazione del vissuto personale divengono la chiave di lettura e comprensione di comportamenti che potrebbero, altrimenti, apparire contraddittori e irrazionali.

Bibliografia

- Gaff CL, et al. Process and outcome in communication of genetic information within families: a systematic review. *European Journal of Human Genetics*, 2007; 15(10): 999-1011.
- Forrest Keenan Ket, al. How young people find out about their family history of Huntington's disease. *Soc Sci Med*, 2009; 68(10): 1892-1900.
- Zinzi P, et al. Communication of risk in families living with Huntington's disease: a web survey to explore what they think, what they do. *European Journal of Human Genetics*, 2010; 18(1): 394.

“Penso alle sperimentazioni in corso e ai grandi progressi della ricerca e immagino con speranza che un giorno per mio figlio potrebbero essere disponibili le cure che tutti noi oggi stiamo aspettando con ansia. Perciò cerco di vivere alla giornata con positività, godendomi le gioie di ogni giorno forse ancora di più di chi non ha un tarlo di questo genere nella mente”
Marta

Il diritto di sapere (o non sapere) nella malattia di Huntington

Agnese Camilli

Il difficile contemperamento tra tutela dei dati personali e diritto di sapere, o non sapere, si confrontano, in particolar modo, dinanzi a patologie genetiche che comportano conseguenze quali quelle proprie della malattia di Huntington. Ai sensi della normativa europea e nazionale vigente¹ i dati sanitari, e quelli genetici, sono destinatari di una tutela rafforzata e possono essere trattati solo a specifiche condizioni.

La tutela assoluta prevista dall'art. 9.1 del Regolamento europeo per la protezione dei dati personali trova alcuni, specifici contemperamenti nel punto 2 del medesimo articolo.

A tale riguardo occorre valutare un ulteriore dato: la fascia di età in cui tale patologia, in linea generale, si manifesta è tra i 35 e i 55 anni dunque in un momento della vita in cui vi è la pienezza della capacità giuridica e di agire ed

¹ Decreto Legislativo 10 agosto 2018, n. 101 recante Disposizioni per l'adeguamento della normativa nazionale alle disposizioni del Regolamento (UE) 2016/679 ma si confronti anche il disposto di cui al comma 3 dell'art. 1 della legge n. 219/2017.

ove, al contrario, ci si trova nella condizione di dover, più o meno velocemente, retrocedere spazi di capacità dispositive. In un quadro di tale delicatezza e complessità sia per il paziente che per il mondo di affetti, di rapporti sociali e lavorativi in cui lo stesso vive, si inseriscono le dinamiche che investono il diritto a sapere o a non sapere.

Ecco, dunque, che da una parte vi è un'alterazione genetica che implica una serie di considerazioni del paziente circa le proprie prospettive di vita non solo dal punto di vista della propria fisicità e della propria capacità di auto gestione ma anche per quel complesso di rapporti affettivi e giuridici che dovranno essere via via rimodulati in base alle tempistiche e modalità degenerative proprie. Ma accanto a tutto ciò si pone l'ulteriore problema della comunicazione o meno al fine della rilevazione di eventuali dati genetici analoghi nella propria discendenza. Se tutto questo è importante in ogni alterazione genetica tanto più lo diventa laddove ci si trovi in presenza di una patologia che comporta i percorsi e gli esiti della presente.

Per quanto riguarda il titolare dei dati, spetta solo ed unicamente allo stesso - sempre che non sia soggetto a limitazioni della capacità di agire, della capacità di intendere e di volere ecc. - decidere se sapere e, in seconda battuta, se comunicare o meno le informazioni relative alla propria salute ai familiari.

L'Autorità Garante per la protezione dei dati personali, in questo caso, ha previsto che "gli esiti di test e di screening genetici, nonché i risultati delle ricerche qualora comportino per l'interessato un beneficio concreto e diretto in termini di terapia, prevenzione o di consapevolezza delle scelte riproduttive, devono essere comunicati al medesimo interessato anche nel rispetto della sua dichiarazione di volontà di conoscere o meno tali eventi e, ove necessario, con un'appropriata consulenza genetica".

È pur vero che la scelta di non sapere o la mancata comunicazione ad un familiare, ove non ci siano figli, avrebbe comunque vita relativa e sarebbe, in breve tempo, superata da una inevitabile acquisizione di consapevolezza da parte dei congiunti. In presenza di una discendenza, o di appartenenti al

medesimo gruppo biologico e della necessità di poter consentire a chi ancora non ha maturato sintomi di poter consapevolmente compiere le proprie scelte di vita, soprattutto laddove il paziente sia ancora in età fertile, il medico, debitamente supportato da uno staff ove siano presenti adeguate competenze, può informare i congiunti alla luce dei principi previsti dal regolamento e stabiliti anche dai pronunciamenti del Garante per la Protezione dei Dati Personali, nella misura in cui i dati siano per gli stessi rilevanti.

Il Garante ha, infatti, ritenuto che "gli esiti di test e di screening genetici, nonché i risultati delle ricerche, qualora comportino un beneficio concreto e diretto in termini di terapia, prevenzione o di consapevolezza delle scelte riproduttive, anche per gli appartenenti alla stessa linea genetica dell'interessato, possono essere comunicati a questi ultimi, su loro richiesta, qualora l'interessato vi abbia espressamente acconsentito oppure qualora tali risultati siano indispensabili per evitare un pregiudizio per la loro salute, ivi compreso il rischio riproduttivo, e il consenso dell'interessato non sia prestato o non possa essere prestato per effettiva irreperibilità"². È evidente che in un contesto di tale gravità è determinante il supporto di un pool di esperti di settore che possano supportare non solo il paziente ma anche i familiari tutti, sia nel momento in cui si viene a conoscenza della notizia e nel tempo che intercorre tra l'inizio delle indagini e l'effettivo riscontro diagnostico, sia nei periodi successivi, sino a quando non si potrà constatare una avvenuta acquisizione di consapevolezza.

Un intervento competente e mirato è indispensabile al fine di accompagnare tutti i soggetti in gioco ad affrontare e condurre la situazione su percorsi di consapevolezza e di reciproca, per quanto possibile, comprensione e collaborazione. Di fondamentale importanza, dunque, un corretto counselling genetico. Occorre anche considerare che la consapevolezza della presenza della patologia sia nel paziente che nei familiari può consentire l'assistenza e il supporto anche per trattamenti terapeutici che possano rallentare il processo degenerativo. L'art. 6 del citato Regolamento prevede la possibilità di trattare i

² Autorizzazione n. 8/2014 e Autorizzazione n. 8/2016. Citare solo la 2016 che tanto abroga quella del 2014 e fare riferimento al provv. n. 146 del Garante.

dati nella misura in cui "d) il trattamento è necessario per la salvaguardia degli interessi vitali dell'interessato o di un'altra persona fisica"³. Ecco, dunque, che dinanzi alla tutela assoluta garantita nei confronti della protezione dei dati sensibili relativi al paziente, ci si confronta anche con tutta un'altra serie di situazioni altrettanto meritevoli di tutela come: a) la tutela della propria salute; b) la tutela della salute dei familiari sia dal punto di vista della possibilità di acquisire la consapevolezza di un'eventuale eredità genetica e della misura della stessa sia dal punto di vista della acquisizione della consapevolezza circa le prospettive di vita comune. Dinanzi al bivio se informare o meno i familiari, la Giurisprudenza internazionale ha maturato esiti differenziati⁴ a dimostrazione di quanto sia complesso cercare di far entrare in previsioni tecnico/giuridiche ambiti così delicati e sensibili della vita umana e del complesso di delicati rapporti che questa sottende.

Diverso è se a richiedere di effettuare un test predittivo è un congiunto di un discendente della persona affetta da tale patologia. È chiaro che, in tal caso, qualsiasi sia il comportamento adottato dal familiare del paziente, è esclusivamente rimesso alla propria volontà di accogliere o meno la richiesta. Non c'è dubbio alcuno, tuttavia, che questo percorso, tanto doloroso quanto, talvolta, accidentato dal punto di vista giuridico, non potrà che evolversi parallelamente ai percorsi che effettuerà la scienza. Gli sviluppi della genetica, la medicina personalizzata potranno costituire i pilastri che non solo aiuteranno coloro che sono affetti da tale grave patologia ma potranno risolvere, in radice, anche le presenti problematiche.

³ Nell'ambito del Regolamento generale il punto (C46) prevede: Il trattamento di dati personali dovrebbe essere altresì considerato lecito quando è necessario per proteggere un interesse essenziale per la vita dell'interessato o di un'altra persona fisica. Il trattamento di dati personali fondato sull'interesse vitale di un'altra persona fisica dovrebbe avere luogo in principio unicamente quando il trattamento non può essere manifestamente fondato su un'altra base giuridica. Alcuni tipi di trattamento dei dati personali possono rispondere sia a rilevanti motivi di interesse pubblico sia agli interessi vitali dell'interessato, per esempio se il trattamento è necessario a fini umanitari, tra l'altro per tenere sotto controllo l'evoluzione di epidemie e la loro diffusione o in casi di emergenze umanitarie, in particolare in casi di catastrofi di origine naturale e umana.

⁴ A tale riguardo non solo le note sentenze emesse dalla Alta Corte di Giustizia Britannica - Case No. HQT3X04208 e dalla Corte tedesca, sentenza n. VI ZR 381/13 - Malattie genetiche e diritto di non sapere: "cruciale un corretto counselling genetico" - Osservatorio Malattie Rare.



CAPITOLO 4

La vita secondo Huntington. La dimensione sociale della malattia

Maria Luppi, Gianni Del Rio

Nella gioia e nel dolore, nella salute e nella malattia (o nel suo rischio). Quando la malattia di Huntington irrompe nella vita di coppia

Paola Zinzi

Famiglia, figli e troppe triplete. Cosa significa vivere con qualcuno che abbia la malattia di Huntington

Dominga Paridi

Essere genitori con la malattia di Huntington: consapevolezza e gravidanze responsabili

Federica Natacci

Tra apatia, psicosi e suicidalità: la diagnosi e la gestione terapeutica dei disturbi psichiatrici e comportamentali nei pazienti con malattia di Huntington

Delfina Janiri, Michele Raja

Come coesistono disturbi cognitivi e disturbi del comportamento nella malattia di Huntington

Sabrina Maffi, Simone Migliore

L'impatto della malattia di Huntington sul lavoro

Gianni Del Rio, Maria Luppi

La Legge 104 e l'amministratore di sostegno: due aiuti preziosi sul piano legale per i malati

Fortunato Riva

Il lavoro delle Associazioni al fianco dei pazienti con malattia di Huntington

Associazione Italiana Còrea di Huntington Roma OdV

Wanda Danzi Bellocchio

Fondazione Lega Italiana Ricerca Huntington (LIRH) onlus

Barbara D'Alessio

Huntington Onlus. La rete italiana della malattia di Huntington

Elisabetta Caletti

La vita secondo Huntington

La dimensione sociale della malattia

Maria Luppi, Gianni Del Rio

Non è possibile definire la malattia di Huntington senza considerare come disturbo complessivo il malfunzionamento sul piano relazionale e sociale che essa comporta, iscrivendosi dunque in una dimensione che **non è solo individuale ma attiene al livello collettivo**.

La malattia di Huntington prima di tutto riguarda la famiglia, non solo per il carattere ereditario di cui si è parlato, ma anche per altre ragioni relative ai ruoli familiari e alle relazioni, che possono essere gravemente compromesse da comportamenti modificati, o viceversa confermate e sostenute dalla solidarietà nell'emergenza.

Inoltre, la prevalente manifestazione della malattia in età adulta, colpisce l'individuo nel pieno della sua realizzazione sociale con un repentino trauma per la perdita di ruolo sociale e per contro il desiderio e il bisogno di mantenerlo. Coppia e famiglia, amicizie, abitazione e vicinato, lavoro, sport, dimensioni culturali e partecipazione civica, vengono messi in profonda e progressiva discussione, producendo quell'isolamento sociale che certifica un'assenza di salute, intesa come complessivo benessere psicofisico e sociale. Lo stesso

isolamento, rischiano di vivere familiari e prossimi che accompagnano il percorso del malato, vivendo a propria volta una riduzione di contatti, amicizie e partecipazione sociale; una mancanza di tempo per sé; difficoltà di conciliazione della vita con lavoro fino, nei casi più gravi, alla perdita di quest'ultimo.

L'esperienza dice che l'accettazione o viceversa il rifiuto della malattia sia da parte dei familiari, sia da parte delle persone malate, fanno la differenza nella possibilità di convivere, nella capacità di graduare le decisioni e nel realizzare al meglio il proprio destino, piuttosto che nel mantenere un velo di invisibilità che abbandona e rinchiude, favorendo quel sommerso che sfugge alle più attente indagini epidemiologiche. Anche questo non può essere considerato in termini di approccio individuale, ma come risultante dell'intersecarsi di fattori relazionali e sociali, opportunità e limiti, valori e pregiudizi, che contribuiscono a determinare i diversi modi di posizionarsi di ciascuno rispetto al problema.

Sul piano collettivo si misura infine l'assunzione di responsabilità sociale da parte dell'ambiente naturale, della comunità locale e delle istituzioni che perseguono la ricerca e che programmano e gestiscono risposte in termini di politiche di welfare: sanitarie, socio-sanitarie, assistenziali e previdenziali; sociali in senso lato. Di fronte a bisogni articolati e complessi, che cambiano nel corso della malattia - presenti nell'Huntington come in altre patologie neurodegenerative e nelle gravissime disabilità - curare in senso stretto e prendersi cura in senso lato, sono dimensioni altrettanto essenziali, che coinvolgono una infinita serie di attori e professionisti.

Anche qui l'esperienza dice che **i diritti di cura e di protezione sociale di cui sono portatori malati e familiari, trovano adeguata affermazione soltanto nella sinergia dei professionisti e delle risorse formali e informali che integrano le diverse competenze in funzione di progetti personalizzati:** dal Medico di Medicina Generale - che nella sua posizione di prossimità alla famiglia può svolgere un ruolo di riferimento essenziale in tutto il percorso della malattia - agli specialisti, ai centri di riferimento; dagli sportelli delle aziende sanitarie e dei comuni, a quelli dell'INPS; dagli operatori dei servizi sociali del territorio alle strutture diurne o di accoglienza residenziale; dal volontariato, alle

risorse dell'associazionismo e del Terzo settore, agli attori economici privati e alle parti sociali. **Allo stesso modo, è imprescindibile l'integrazione dei diversi livelli di legislazione, programmazione e gestione delle politiche di welfare.**

Le storie di vita ci ricordano invece che troppo spesso ancora ricade sulle spalle della famiglia il faticoso lavoro di ricerca e ricomposizione delle diverse opportunità, frammentate e non sempre facilmente fruibili, non sempre comunicate con trasparenza e quindi conoscibili dagli interessati, sicuramente disomogenee sul territorio nazionale. E che la prospettiva in cui collocarsi resta quella di una alleanza tra famiglie e sistema di cura.

Bibliografia

- Luppi M, Zuccato C. (con la collaborazione dell'Ufficio della Senatrice a vita Elena Cattaneo), La malattia di Huntington e le politiche pubbliche a favore delle persone affette da malattie neurodegenerative, documento distribuito dal Servizio Studi del Senato, XVII Legislatura, maggio 2017.
- Del Rio G, Luppi M, Mustacchi C. I racconti dell'Huntington. Voci per non perdersi nel bosco, FrancoAngeli, 2018, Milano.

Nella gioia e nel dolore, nella salute e nella malattia (o nel suo rischio)

**Quando la malattia di Huntington irrompe
nella vita di coppia**

Paola Zinzi

Essere in relazione sentimentale con una persona affetta dalla malattia di Huntington può comportare vari scenari e se non si hanno sufficienti informazioni sulla malattia esiste il rischio di trascurare o sottovalutare le possibili conseguenze di una tale relazione: tra queste il fatto di essere così spaventati da voler interrompere il rapporto affettivo immediatamente senza approfondirne ulteriormente il valore. Al contrario, ricevere informazioni sulla realtà dei fatti, soppesare i rischi e il loro significato personale confrontandoli con la qualità del rapporto affettivo, è il solo modo in cui si può decidere in maniera appropriata del futuro di coppia. Comprendendo e metabolizzando tutte le implicazioni con l'apertura a qualsiasi possibilità, sia che il partner si ammalì o meno, la relazione ha migliori speranze di essere felice e soddisfacente per entrambe le parti della coppia. Ma è altresì normale provare la sensazione di non potercela fare e, dopo attente considerazioni, concludere di non essere in grado di assistere il partner malato, o ragionare sul fatto che il desiderio di avere figli sia incompatibile con il rischio della malattia, nonostante le opzioni esistenti per la procreazione. È, pertanto, legittimo prendere per sé le proprie decisioni e assumersene la responsabilità lasciando che anche il partner a rischio prenda le proprie: scegliere di avere o meno dei figli ed in che modo è

“Io e mio marito abbiamo due bambine piccole, concepite naturalmente entrambe in piena coscienza del rischio di mio marito e, di conseguenza, di quello che potrebbe essere il loro. Pur conoscendo il rischio, fino ad ora sono sempre stata sicura della scelta di avere dei figli in modo naturale, e comunque non saremmo stati nelle condizioni di permetterci una diagnosi genetica pre-impianto all'estero (a quei tempi non era possibile farlo in Italia, n.d.r.). Ma, nonostante la scelta di procreare sia stata comune e senza la minima pressione dell'uno sull'altro, mio marito si sente in colpa. Ci confrontiamo la possibilità di parlarne apertamente gli dà sollievo ma mi rendo conto che il pensiero della malattia riempie le sue giornate, e io stessa comincio a vacillare sul fatto che la nostra scelta sia stata giusta”.

Serena

deluse, tradite e arrabbiate scoprendo di non essere state informate della verità. Può accadere che queste persone realizzino che forse dei segnali c'erano ma non avevano voluto loro stesse accertarsi della verità. Alcune provano rancore verso la famiglia di origine del partner che ha peccato di sincerità, a volte travolgendo il partner stesso nella loro ondata di dolore rabbioso. Altre persone reagiscono cercando affannosamente centri e specialisti che seguano la malattia o promettano speranze di sperimentazioni e trial clinici, chiedendo continuamente opinioni su nuove

un grande interrogativo a cui queste giovani coppie a rischio devono dare risposta. Senza sottoporsi al test predittivo si è costretti a decidere al buio o cercare soluzioni in emergenza quando già la gravidanza è in corso e le decisioni assumono carattere di urgenza e drammaticità ulteriore. C'è chi è decisamente convinto di non potersi sobbarcare gli oneri che la generazione futura a rischio di malattia di Huntington richiede e decide di non avere figli, e chi, con altrettanta forza, desidera vivere una vita il più normale possibile, investendo speranza nel futuro e nell'idea di una normalità possibile, concludendo che valga la pena di rischiare.

Molte persone, specialmente quelle che col matrimonio sono entrate in una famiglia dove la malattia è presente ma taciuta, alla sua inevitabile scoperta possono sentirsi non solo profondamente addolorate, ma anche realmente

possibili cure e sulle terapie in arrivo. Tutti questi sentimenti sono naturali, ma sono anche molto carichi di sofferenza e costituiscono dei passaggi quasi obbligati per poter arrivare poi ad accettare la realtà. La presenza del rischio genetico, il risultato positivo del test e l'inizio dei sintomi sono tutti fattori che mettono in crisi le relazioni ancora più che gli individui; il partner spesso rappresenta l'anello debole della catena e se decide di rimanere accanto a chi si sta ammalando o si ammalerà, per amore - ma anche per senso del dovere o per altre motivazioni più personali - entrambi insieme percorreranno un lungo viaggio costellato dalle tante perdite (di continuità col passato ma anche di progettualità verso il futuro) che la malattia di Huntington comporta. Il loro ciclo di vita come individui, come coppia o come famiglia non sarà intriso da una rassicurante normalità e questo deve essere chiaro fin da subito. Man mano che la malattia fa il suo esordio, in media nella piena età adulta tra la terza e la quarta decade di vita, e progredisce nel suo lungo e mai totalmente prevedibile decorso, chi è affetto non riesce più a svolgere i propri compiti abituali e la vita familiare ne è sconvolta. Il coniuge e i familiari conviventi finiscono col sentirsi progressivamente prigionieri, isolati dal mondo ma intrappolati dalla malattia. Il coniuge di colui o colei che soffre della malattia, garante dell'assistenza e della prosecuzione della vita familiare, si trasforma nella persona dimenticata dalla famiglia stessa, logorato non solo dalla fatica fisica dell'accudimento ma anche

“Man mano che i nostri figli diventavano grandi, notai che il carattere di mio marito cambiava. Era sempre più ombroso, nervoso, a tratti rancoroso. Si arrabbiava spesso con me e con i bambini anche per delle inezie e non riuscivo a spiegarmi quelle improvvise alterazioni del tono dell'umore. Per un pò pensai

che stesse attraversando un brutto momento sul lavoro ma al termine di una delle tante discussioni che affrontammo in quel periodo mi disse che non era una questione di stress o di affaticamento. Non sapeva spiegarsi nemmeno lui perché si sentisse così.

Magda



“Non c’era mai stata un’unghia di violenza in lui ma un giorno se la prese con nostro figlio e lo riempì di schiaffi. Il bambino non reagì nemmeno, più per la sorpresa che per la paura. Non aveva mai visto suoi



padre in quello stato. Quando si rese conto di quello che aveva fatto si pentì profondamente ma col tempo

accadde sempre più spesso. Urlava ed era sempre più nervoso. Io e lui parlavamo dei suoi sbalzi di umore e anche dei momenti in cui diventava più violento. Alla fine era sempre affranto per ciò che accadeva. Era come se fosse un'altra persona”.

Magda

“pensiero magico” che allontanandosi fisicamente non si debba poi più avere a che fare con la malattia di Huntington. Ovviamente non è così perché il rischio nascosto prima o poi esigerà di essere svelato, e porterà con sé non solo le implicazioni dell'ereditarietà ma anche una testimonianza di fuga dalla malattia, con una immagine evocata di abbandono e incapacità di affrontare il malato. Anche nelle situazioni in cui la scelta migliore sembra quella di allontanarsi per proteggere sé stessi o i figli, ad esempio da situazioni abusanti o pericolose a causa di una sintomatologia psichiatrica ingestibile, il sostegno di personale competente ed esperto può fare la differenza nel fronteggiare le difficoltà e facilitare la comunicazione futura tutelando l'immagine e la dignità del malato. **Di solito, all'interno della famiglia, il coniuge deve continuamente confrontarsi con l'arduo compito di bilanciare**

dall'ansia per la sorte dei figli. **Particolare dolore e smarrimento portano i sintomi psichiatrici, a volte molto importanti, dalla depressione all'apatia, dall'irritabilità alla violenza, fino a forme di grave psicosi che minano il rapporto e la convivenza ancor più della disabilità motoria e funzionale.** Sono molte le coppie che non sopravvivono a questo impatto, separazioni e divorzi non sono infrequenti soprattutto nella confusione delle fasi iniziali, dove possono prevalere i sintomi psichiatrici con la disperata negazione della malattia che può ostacolare l'avvio di contatti con gli specialisti, ritardando l'avvio delle cure sintomatiche che pure migliorerebbero la gestione del paziente. A volte la fuga di un coniuge coinvolge i figli, suscitando il

le esigenze del malato, le proprie e quelle del resto della famiglia. Tensione, rabbia, frustrazione, senso di colpa, tristezza sono le normali risposte allo stress del vivere accanto ad un grave malato cronico e accudirlo. Le tensioni crescono anche a causa dei problemi economici causati sia da un aumento delle spese che da una diminuzione delle entrate. La vita di coppia è gravata oltre che dal carico di assistenza protratto per anni anche dalla frustrazione derivata dai comportamenti del malato, non facili da decifrare e gestire che pregiudicano la relazione di affetto o intimità aggiungendo, grande sofferenza e senso di lutto per quella che è, di fatto, la perdita del proprio caro e della sua esistenza da “sano”.

Le alterazioni fisiche (nel volto e nella postura) con i tic e i movimenti involontari che scombussolano la mimica, fanno sì che chi è affetto da malattia di Huntington esprima stati d'animo che possono essere male interpretati,

come disinteresse e mancanza di attenzione. A questa maschera data dai cambiamenti motori si somma quella degli aspetti psichiatrici e cognitivi: ansia, depressione, apatia, rallentamento e rigidità nel pensiero, non di rado vengono letti come pigrizia, strafottenza, egoismo e cattiveria. **Di fronte a sintomi come bruschi cambiamenti d'umore, comportamenti inappropriati, modalità ossessive, talora aggressività o violenta irritazione, è facile che non si riconosca più il partner così modificato e sopraffatto dalla malattia,** percependolo emotivamente distante o estraneo. Molti coniugi riferiscono la triste sensazione di lutto nel perdere la persona cara due volte a causa della malattia di Huntington, la prima quando si ammala, la seconda quando realmente viene a mancare dopo lunghissimi anni di malattia. Che cosa, dunque, può rendere sopportabili i lunghi anni di dolorosa perdita

“Lo guardo negli occhi e ho paura di perderlo, di guardarlo un giorno e non trovare più l'uomo che tanto amo. Sono molto preoccupata, non abbiamo nessun parente vicino che ci possa aiutare, anche solo per confrontarci.

Ho paura che se mio marito si ammalerà presto io potrei non farcela da sola a crescere le nostre due bambine e a prendermi cura di lui malato. Sono così disperata che a volte aspetto che lui esca la mattina per piangere”.

Serena

“Vorrei proporgli un incontro con del personale esperto ma non vorrei percepisce che sono così preoccupata. Da una parte credo che sarebbe meglio non nascondere la testa sotto la sabbia ma dall'altra vorrei evitare di allarmarlo. Il mio timore è che si chiuda a riccio, perciò intendo rispettare i suoi tempi, ma vorrei anche guidarlo verso scelte che possano aiutarlo a vivere più serenamente”.

Serena

riferimento a cui potersi rivolgere in caso di necessità. Infine, servono centri di riferimento popolati da medici umani che conoscano la malattia, siano al fianco dei malati e dei loro affetti più stretti e incoraggino una ragionevole speranza nel futuro, almeno per le generazioni che verranno.

dell'autonomia che attendono il malato e i familiari e, in particolare, il coniuge? Non si può fare altro che conservare una relazione significativa col partner che pure nelle fasi più avanzate custodisce la memoria della relazione che fu e può gratificare anche con pochi segnali di presenza e affetto l'arduo lavoro fatto e il senso profondo di questa esperienza vissuta insieme; familiari e amici devono partecipare, facendo percepire al coniuge sano la presenza costante di una rete di

Famiglia, figli e troppe triplete

Cosa significa vivere con qualcuno che abbia la malattia di Huntington

Dominga Paridi

Nella maggior parte dei casi la famiglia si trova a scoprire la malattia di Huntington solo quando uno dei due partner della coppia si ammala, in genere perché non si conosceva la componente ereditaria prima del matrimonio. In quel momento la coppia, generalmente corredata da una prole più o meno cresciuta, si trova inserita in un contesto socio-lavorativo ben preciso. Benché le prime fasi di malattia siano compatibili con il mantenimento del lavoro e di una vita sociale e familiare adeguate, le insidie della malattia di Huntington spesso minano fin dai primi momenti la vita della famiglia, il rapporto con il coniuge ed i figli. In genere, sono gli aspetti comportamentali ad avere un impatto maggiore sull'equilibrio familiare, in quanto la persona può cambiare carattere e, quindi, diventare assente ed apatica, perdere le iniziative, partecipare meno agli eventi, oppure, al contrario, diventare irascibile, perdere spesso la pazienza, alimentare quotidianamente litigi e discussioni anche su questioni banali. Questo fa sì che la persona perda il ruolo che aveva rivestito all'interno della famiglia fino a quel momento e, di conseguenza, si modifichino i ruoli degli altri componenti, portando con sé responsabilità, preoccupazioni e oneri che la famiglia stessa non era pronta a sostenere. Da qui l'affiorare di problematiche e nodi conflittuali che sfociano in momenti di tensione e rielaborazione degli equilibri preesistenti.

“Mia mamma era presente nella stanza insieme a me, ci parlavo ma sentivo che non mi ascoltava. Ho sofferto molto questa situazione, non solo dentro le mura di casa ma anche a scuola: ai colloqui non potevo



mandare nessuno perché mio papà, seppur sommerso di lavoro, trascorreva tutto il tempo a casa ad assistere

la mamma. Questa situazione mi turbava. Mi è mancato il fatto di avere un figura di genitore che si prendesse cura di me: di solito sono i genitori che si prendono cura dei figli ma a noi è capitato il contrario e mi domandavo perché questa cosa fosse accaduta alla nostra famiglia. Mi pesava molto il fatto che mia madre fosse malinconica nonostante ci fossimo noi figli ad accudirla e a sostenerla. Fino ai 40 anni era stata una donna attiva e solare. A casa faceva tutto lei. Poi è arrivata la malattia e lei si è spenta. Era sempre sconsolata e giù di morale”.

Simone

risulta essere il perno a cui ruota attorno il benessere del malato e può quindi necessitare di un sostegno da parte di specialisti ed operatori socio-sanitari in tutte le fasi della malattia. **Proporre un intervento di supporto e contenimento**

Le fasi successive, ossia a malattia conclamata, impongono nuovamente un riassetto dell'equilibrio dei rapporti e dei ruoli tra gli elementi della famiglia; ciò accade in genere perché la persona malata perde il lavoro, necessita di pratiche di accudimento che vanno dalla semplice sorveglianza al prendersi cura delle varie funzioni della vita quotidiana (dalla gestione della propria persona alle incombenze domestiche). Il malato diventa progressivamente sempre più dipendente dai familiari.

Una riflessione particolare merita la posizione dei figli in quanto non solo essi hanno a che fare con una coppia genitoriale “squilibrata” nei ruoli, da un lato il genitore malato e dall'altro quello sano - che ha assunto responsabilità prima condivise e quindi fortemente sollecitato psicologicamente - ma devono anche guardare in faccia la propria condizione di rischio. Spesso, infatti, il rapporto con il genitore affetto è minato dal fatto di avere davanti un probabile specchio di sé stessi.

La famiglia, come bene si intuisce,

psicologico all'intero nucleo familiare, può essere declinato nel lavoro individuale e/o nella partecipazione al gruppo di auto-mutuo aiuto (AMA).

Gli obiettivi dei gruppi AMA consistono nella messa in comune delle esperienze, nell'erogazione del supporto emozionale e nella lotta contro l'incomprensione, la confusione e il disorientamento connesse ad una situazione problematica. Inoltre, essi intendono fornire consigli ed informazioni, danno la possibilità di una narrazione dei vissuti individuali, offrono uno scambio di consigli e suggerimenti, favoriscono la conoscenza e la condivisione delle storie degli altri membri del gruppo. Infine, essi permettono l'incremento della consapevolezza ed una migliore comprensione delle storie individuali, facendo sì che la situazione personale divenga più tollerabile perché condivisa e partecipata. Ecco che il partecipante perde il ruolo spesso passivo impostogli dall'operatore sanitario diventando membro di una micro-comunità alla cui vita partecipa in modo attivo. La vulnerabilità è convertita in mutuo incoraggiamento, i membri del gruppo si assistono

“Ad un certo punto mio fratello era diventato aggressivo. Non volevamo che uscisse da solo perché non aveva più una camminata stabile, sembrava che fosse ubriaco e non si capiva ciò che diceva, ma lui usciva lo stesso, a volte anche in bicicletta, perché lui non si rendeva proprio conto di queste difficoltà. Mio fratello è un ragazzone enorme, alto, ai tempi era ancora robusto, avevamo paura che finisse addosso a qualcuno, o che si lasciasse andare a degli scatti d'ira quando le persone non lo capivano. Ora questo problema non c'è più, purtroppo abbiamo dovuto metterlo in clinica perché a casa non riusciamo a gestirlo”.

Testimonianza anonima

“Il gruppo mi ha dato la possibilità di incontrare persone che già conoscono le difficoltà quotidiane e il vissuto di sofferenza legati alla cura dei propri cari. Insieme si chiariscono dubbi, paure, si recupera fiducia in se stessi, si scambiano emozioni ed esperienze. Insieme, si cercano nuove strategie assistenziali migliorando l'adattamento alla malattia ed ai suoi sintomi. Comunicare e condividere aiuta a rompere l'isolamento, favorisce un passaggio di utili informazioni migliorando la realtà quotidiana”.

Testimonianza di un gruppo AMA

a vicenda con empatia e partecipazione, le relazioni si svolgono su un piano di uguaglianza e parità (Susan Nokes, UK). I temi affrontati nei gruppi di caregiver riguardano tematiche specifiche, legate ai vari aspetti della malattia e al disagio che la sua comparsa genera nelle famiglie, per esempio le modificazioni affettive e comportamentali, le alterazioni cognitive, le difficoltà di accettazione della diagnosi, la gestione della vita della famiglia nelle prime fasi della malattia, la gestione della malattia in fase avanzata, il rapporto tra il genitore malato e figli e quello tra il genitore sano e figli e, infine, il test pre-sintomatico per i figli o per i fratelli. Nei gruppi di figli i temi affrontati si concentrano maggiormente sulle tematiche relative al vissuto della malattia nel rapporto tra genitori e figli e tra fratelli nelle diverse fasce di età, l'essere a rischio, la possibilità di sottoporsi al test predittivo, la procreazione, la progettualità del futuro, le implicazioni sociali e professionali.

Essere genitori con la malattia di Huntington:

Consapevolezza e gravidanze responsabili

Federica Natacci

La valutazione del rischio riproduttivo per le coppie con una patologia genetica, come la malattia di Huntington, o che sono a rischio di svilupparla, si declina in due momenti fondamentali: quello pre-concezionale (nel quale la gravidanza non è ancora in corso) e quello prenatale (in cui la gravidanza ha già avuto inizio). Tra i due, il momento migliore in cui discutere con la coppia i rischi e le possibilità di monitorare o prevenire tali rischi è quello che precede il concepimento ma, purtroppo, non sempre ciò si rende possibile. Si tratta, pertanto, di due situazioni distinte e molto tra loro diverse poiché una consulenza realizzata in epoca pre-concezionale è sostanzialmente incentrata sui genitori, unici due protagonisti presenti in ambulatorio insieme al medico. Invece, una consulenza in epoca prenatale prevede anche l'aggiunta del "quarto attore" che è il nascituro; in tal caso il progetto della genitorialità o della famiglia che sta nascendo assume un ruolo senz'altro preponderante. Coloro che hanno a che fare con la malattia di Huntington possono trovarsi a vivere entrambe le situazioni. Le coppie che giungono alla consulenza pre-concezionale hanno già vissuto la drammatica fase del test pre-sintomatico, con il carico psicologico che essa comporta e nonostante questo sono intrise dal profondo desiderio di costruire una famiglia. Esse

“Ho paura di come la malattia si manifesterà in me ma non voglio rinunciare alla gioia di essere madre. Fortunatamente oggi la ricerca permette entrambe le cose pertanto, dopo averne discusso con il mio



compagno, abbiamo deciso di informarci sul percorso di procreazione assistita. Fino a qualche anno fa

la diagnosi genetica pre-impianto era vietata in Italia e avremmo dovuto andare all'estero qualora avessimo voluto perseguire su questa strada: purtroppo, i costi erano troppo elevati per le nostre disponibilità economiche ma, per fortuna, in anni più recenti le cose sono cambiate”.

Evelin

di trasmissione della patologia e sulle eventuali altre problematiche che dovessero subentrare durante la gravidanza. Tuttavia, la spiegazione del rischio genetico di trasmettere ai figli la malattia di Huntington - che è più ampia nelle consulenze genetiche prenatali classiche - in questo caso ha un ruolo secondario perché le persone che con la malattia di Huntington hanno già a che fare sono bene informate rispetto ad essa, perciò il dialogo verte più sulla possibilità di avere un figlio che in età adulta potrebbe essere affetto dalla Huntington, valutando se tale rischio sia o meno accettabile. E, qualora non lo fosse, si esplorano le opzioni per evitare di trasmettere (diagnosi genetica pre-impianto) o monitorare durante la gravidanza (diagnosi prenatale) la presenza o meno dell'alterazione genetica. La diagnosi genetica pre-impianto (PGT) è

hanno già dovuto affrontare una scelta che non solo le ha condotte a farsi un'idea di quella che potrebbe essere la vita futura del figlio, ma anche a ragionare sui meccanismi di trasmissione della patologia. Pertanto, rispetto alla popolazione generale le coppie che vivono questa problematica dimostrano un livello di maturità e consapevolezza molto più elevato nei riguardi del progetto familiare, essendosi trovate a fare delle valutazioni capaci di mettere in discussione tutto il loro piano, che le altre coppie non considerano; durante questo genere di consulenza c'è un intenso scambio tra il paziente e il medico che spesso e volentieri si arricchisce dal confronto con le coppie stesse.

Il percorso pre-concezionale prevede una discussione sui rischi

un'opportunità nota da molti anni ma disponibile in Italia solamente da poco tempo e che pochi centri pubblici eseguono, dal momento che la possibilità di eseguire un'analisi genetica sull'embrione non è inserita nei LEA (Livelli Essenziali di Assistenza). **Si tratta di una tecnica che si basa sul ricorso alla fecondazione assistita, a prescindere dalla fertilità o meno della coppia, e che consente di identificare una o più mutazioni del DNA in cellule prelevate da blastocisti, cioè dall'embrione coltivato in vitro per 5-6 giorni. Contrariamente alla diagnosi prenatale, essa viene realizzata prima che si instauri una gravidanza.** Una volta ottenuti gli embrioni (allo stadio di 6-8 cellule) essi vengono analizzati tramite tecniche genetiche specifiche e quelli che non portano l'alterazione genetica possono essere trasferiti nell'utero della donna. Sulla carta è un percorso meraviglioso ma nella realtà di tutti i giorni è molto più difficile di quanto si immagini poiché prevede una lunga serie di accertamenti per capire se la coppia sia o meno idonea a sostenerlo.

La coppia con rilevato rischio per una malattia genetica che decide di avvalersi della tecnica della PGT accede inizialmente ad una consulenza multidisciplinare che prevede la presenza di più figure professionali: il medico genetista, il ginecologo esperto in tecniche di procreazione medicalmente assistita e lo psicologo clinico. **Questa consulenza multidisciplinare ha lo scopo di spiegare alla coppia il percorso più opportuno ed i suoi limiti** (tassi di successo, errore diagnostico, impossibilità di procedere con l'analisi per limiti tecnici, ecc...). Dal punto di vista tecnico la PGT può essere realizzata

“Psicologicamente non è semplice sottoporsi alla sequenza di esami necessaria a prelevare gli ovociti e poi aspettare il riscontro sulla selezione degli embrioni. Ci si sente ribaltati da cima a fondo ma io e mio marito abbiamo tenuto duro e finalmente la diagnosi genetica pre-impianto ha dato un riscontro positivo. Ho accolto quel piccolo embrione come qualcosa di delicato e fragile, da proteggere, e ho pregato perché andasse tutto bene ma solo quando, al momento di fare la diagnosi prenatale di controllo, ci hanno detto che tutto procedeva per il meglio e che il bambino sarebbe stato sano mi sono sentita libera dalla preoccupazione, felice ed emozionata come non mai”.

Giovanna

solo dopo che sia dimostrata la cosiddetta fattibilità genetica. Si tratta dello studio personalizzato di una strategia diagnostica idonea per effettuare la diagnosi genetica preimpianto della specifica malattia genetica in una specifica famiglia, attraverso l'analisi di specifici marcatori del gene di interesse; al fine di ottenere la fattibilità genetica può essere necessario che la coppia debba coinvolgere i collaterali di primo grado (genitori). La valutazione complessiva della coppia candidata include sempre il giudizio del ginecologo esperto di PMA che valuterà le probabilità di successo della procedura ostetrico-ginecologica. Solo una volta che la coppia risulta candidata al percorso di PGT viene avviato il processo di fecondazione in vitro. Infine, le coppie sono informate che anche con la fecondazione assistita, in caso di una patologia ereditaria autosomica dominante come la Huntington la probabilità di ottenere un embrione trasferibile non è elevata (12% circa).

Diversamente dalla diagnosi prenatale, la PGT può essere eseguita senza che il genitore a rischio di sviluppare la malattia abbia sostenuto il test genetico per confermare la presenza dell'alterazione che causa la malattia di Huntington: in caso di familiarità per la patologia, infatti, si può eseguire il cosiddetto test di esclusione e selezionare solo gli embrioni che non portano l'allele a rischio, dopo aver eseguito la verifica della fattibilità genetica coinvolgendo i parenti di primo grado. Purtroppo questa procedura riduce ancora di più la probabilità di identificare embrioni trasferibili, ma permette al genitore che non desidera eseguire un test pre-sintomatico di realizzare comunque il proprio progetto di vita in sicurezza. Questa procedura tramite cui si identifica un allele a rischio di malattia nel feto non può essere, invece, realizzata nel caso di una diagnosi prenatale, il cui scopo è identificare una patologia nell'embrione. La diagnosi prenatale è l'unica opzione da eseguire allorché la gravidanza sia già in atto, nel caso in cui la coppia desideri conoscere la trasmissione o meno della alterazione genetica causativa di malattia. Solitamente si realizza mediante le procedure di villocentesi o amniocentesi e il risultato di quest'ultima, disponibile attorno alla 15esima settimana di gravidanza in caso di villocentesi e attorno alla 19esima settimana di gravidanza in caso di amniocentesi, concede alla coppia il tempo legale per un'eventuale interruzione della gravidanza, che rappresenta comunque una scelta difficile

non solo per coloro che convivono con la malattia di Huntington ma per tutte le coppie. Infine, tra le opzioni a disposizione delle coppie c'è anche la fecondazione eterologa che si realizza tramite ovodonazione (il processo donazione degli ovociti da parte di una donna) o tramite donazione del seme (il processo donazione degli spermatozoi da parte di un uomo).

Tutto ciò viene adeguatamente spiegato ai futuri genitori nel corso della consulenza pre-concezionale che copre ognuna di queste opzioni per comprendere quale sia la migliore per la coppia: non tutti i futuri genitori pensano e agiscono allo stesso modo e qualcuno potrebbe voler intraprendere un percorso diverso o anche scegliere di non sottoporsi ad alcuna procedura. A volte, infatti, le persone decidono di sottoporsi al test genetico per la ricerca della malattia di Huntington in funzione della loro scelta di avere dei figli o per valutare la diagnosi genetica pre-impianto (o la diagnosi prenatale), ma non tutti poi persistono nell'idea di farla e non sono pochi che, al termine della consulenza durante la quale è stato dibattuto ed approfondito un problema intimamente radicato nella coppia, optano per la strada di una gravidanza naturale con la nascita di un bambino il quale, se lo vorrà, alla maggiore età potrà fare a sua volta il test genetico. Capita anche molto spesso - circa nel 50% dei casi - che chi arriva alla consulenza

“Fu mia moglie a suggerire di fare una diagnosi prenatale. Ne aveva letto su internet e lei più di tutti aveva bisogno di sapere. Se anche il gene della malattia di Huntington fosse stato presente nel corredo del bambino mi disse che non avrebbe rinunciato a portare a termine la gravidanza ma non voleva più affrontare altre sorprese. Era arrabbiata per la sorte che ci era toccata così all'improvviso, per la possibilità di perdere la sua famiglia e voleva sapere ed essere preparata.

I medici con cui effettuiamo la prima consulenza ci spiegavano che il diritto di sapere di noi genitori era in collisione col diritto di non sapere del bambino, una volta che fosse diventato adulto. Quelle parole mi colpirono in profondità. Non avevo mai pensato alla situazione in questi termini”.

Marco



a gravidanza già inoltrata, chiedi di effettuare una diagnosi prenatale per l'unica ragione di conoscere lo status genetico del feto, senza la richiesta di interruzione della gravidanza in caso di feto che erediti la mutazione causativa. Queste persone - che in diversi casi hanno già avuto dei figli - non hanno precedentemente affrontato un percorso di preparazione alla problematica stabilita dalla malattia di Huntington. La loro richiesta, a volte ribadita con fermezza (e forse con risentimento), viene posta come un loro stesso diritto, perciò in queste situazioni si affronta un percorso di tipo diverso che li conduca

“Quello che ci sembrava un risarcimento per la nostra tardiva presa di conoscenza della malattia



di Huntington e una forma di protezione da altre sorprese scioccanti non era, in realtà, qualcosa

di dovuto a noi genitori bensì riguardante nostro figlio e le sue scelte di uomo”

Marco

avrebbe su di lui, bisogna soffermarsi sulle ricadute sulla famiglia in senso allargato, soprattutto quando sono presenti altri figli, di cui non è noto lo stato di portatore. Questa disparità di conoscenza porterebbe inevitabilmente a “guardare con occhi diversi” i diversi figli, creando diverse aspettative e, potenzialmente, investimenti emozionali diversi su ciascuno di loro. Perciò con una richiesta in questo senso non solo si priverebbe della libertà di scelta un futuro bambino ma si creerebbe una disparità di complessa gestione all'interno della famiglia. Nel momento in cui una coppia - e in modo particolare quella parte di essa che ha già vissuto il peso di un test genetico pre-sintomatico - comprende come la richiesta di una diagnosi prenatale al solo scopo di verificare

a mettere a fuoco le conseguenze dettate dalla loro stessa richiesta.

Diventa essenziale far comprendere non solo che la diagnosi prenatale a scopi conoscitivi per la malattia di Huntington non può essere eseguita, ma anche le eventuali ricadute di una tale scelta, che priverebbe il bambino, una volta cresciuto e raggiunta la maggiore età, di scegliere se eseguire o meno il test genetico. Oltre alle implicazioni psicologiche che la conoscenza o meno di essere portatore di un'alterazione genetica

lo stato genetico del futuro figlio leda la libertà di quest'ultimo, cambia e idea e rinuncia alla diagnosi prenatale. In questo momento l'attenzione della coppia si sposta dai propri desideri ai diritti dei figli (il bambino che sta per nascere e quelli già nati), e le persone che sanno cosa sia la malattia di Huntington hanno a cuore la libertà di scelta che spetta ai familiari. Consulenze di questo genere sono solitamente lunghe, estremamente faticose e anche dolorose, perciò, devono essere seguite dall'avvio di un percorso di presa in carico della coppia a trecentosessanta gradi che comprenda, oltre al genetista, anche lo psicologo clinico in grado di offrire il miglior sostegno nella scelta alla coppia. La multidisciplinarietà è dunque, analogamente a tutti gli ambiti interessati dalla malattia di Huntington, un obbligo e una solida base sia per la diagnosi genetica pre-impianto che per la diagnosi prenatale.

Bibliografia

- ESHRE PGT-M Working Group et al. ESHRE PGT Consortium good practice recommendations for the detection of monogenic disorders. Hum Reprod Open, 2020; 2020(3): hoaa018.
- ESHRE PGT Consortium Steering Committee et al. ESHRE PGT Consortium good practice recommendations for the organisation of PGT. Hum Reprod Open, 2020; 2020(3): hoaa021.
- Diagnosi Genetica Preimpianto - PGT - Raccomandazioni SIGU 2017 per la pratica clinica.

Tra apatia, psicosi e suicidalità

La diagnosi e la gestione terapeutica dei disturbi psichiatrici e comportamentali nei pazienti con malattia di Huntington

Delfina Janiri, Michele Raja

Le più comuni manifestazioni sintomatiche della malattia di Huntington coinvolgono tre grandi aree: motoria, cognitiva e psichiatrica. Nonostante possano presentarsi in tutte le fasi della malattia, i sintomi psichiatrici e le anomalie comportamentali in svariati casi accompagnano o precedono l'esordio dei disturbi motori e la fase di decadimento cognitivo, diventando così i primi segnali della malattia. **Più in generale, tutte le manifestazioni psico-patologiche descritte in psichiatria possono essere riscontrate nei pazienti con malattia di Huntington: alterazioni dell'umore, sia in senso depressivo che maniacale, ansia generalizzata, panico, ossessioni, compulsioni, psicosi, alterazioni della personalità, marcata irritabilità, impulsività fino ad elementi più franchi di aggressività e violenza, disturbi del comportamento sessuale e abuso di sostanze.** A rendere il quadro psichiatrico particolarmente complesso interviene il fatto che le manifestazioni psico-patologiche non siano sempre le stesse in tutti gli individui con la medesima anomalia genetica, sia pur espressa con diversa intensità. Al contrario, si evidenzia un'enorme variabilità nelle manifestazioni psichiatriche di malattia nei diversi pazienti. La frequenza molto alta di disturbi psichiatrici nella malattia di Huntington suggerisce, quindi, che l'anomalia genetica specifica di questa malattia possa di per sé

favorire il manifestarsi dei sintomi psichiatrici; i disturbi dell'umore e l'ansia costituiscono i tratti più comuni e comprendono sostanzialmente uno stato di umore depresso con sfumature di apatia (intesa come una perdita di interesse e una generica difficoltà a dare avvio a qualsiasi attività), anedonia (l'incapacità di provare piacere), abulia fino alle vere e proprie depressioni. Queste ultime rientrano in due grandi categorie:

le depressioni "inibite", i cui i sintomi prevalenti sono l'assenza di risposta agli stimoli e la sensazione di stanchezza e debolezza, e le depressioni "agitate", nelle quali permane lo stato di umore depresso ma emerge anche una quota di agitazione interna con crisi di pianto, labilità psicologica e aumentata irritabilità. Le depressioni "agitate" dominate da angoscia, tensione interna e agitazioni motoria sono tra le più comuni nei pazienti con malattia di Huntington, perciò devono essere individuate precocemente e seguite attentamente nel tempo.

Il trattamento farmacologico per le depressioni "inibite" e "agitate" è diverso. Nel primo caso, infatti, si ricorre a una terapia antidepressiva, mentre nel caso di depressioni "agitate" i farmaci antidepressivi sono espressamente controindicati e si ricorre, invece, ai calmanti o agli stabilizzanti del tono

dell'umore che riducono lo stato di agitazione. **Malgrado il progressivo peggioramento della malattia di Huntington non possa, fino ad oggi, essere efficacemente arrestato, i sintomi psichiatrici possono essere curati con efficacia, migliorando in modo consistente la qualità di vita dei malati nonché dei familiari e di coloro che di essi si prendono**

“Per un pò non ho voluto dare a quei movimenti spasmodici e involontari il loro reale significato e li ho volutamente ignorati ma poi è subentrata anche la depressione.

Mi trovavo spesso in preda all'agitazione ed ero vittima di crisi di pianto al termine delle quali provavo il desiderio cocente di mettere fine alla mia vita”

Miriam

“Mio padre ha tentato il suicidio tante volte, a partire da quando a causa della malattia ha perso il lavoro. La perdita del lavoro è stata proprio un dramma. Per fortuna siamo riusciti sempre a fermare questi tentativi di suicidio, mia zia invece purtroppo c'è riuscita!”

Testimonianza anonima

cura, sui quali le aberrazioni comportamentali e psicotiche, l'aggressività e la violenza hanno un impatto di gran lunga superiore a quello indotto dai disturbi motori e dallo stesso decadimento cognitivo. L'approccio terapeutico di prima linea consiste, dunque, nel tranquillizzare il paziente, con i farmaci antiepilettici, tra cui acido valproico, carbamazepina, oxcarbamazepina, e lamotrigina, gli antipsicotici, come l'olanzapina, il risperidone, l'amisulpride,

“Pur se è una parte di me era consapevole di ciò che accadeva al mio corpo, ho sentito il mondo crollarmi addosso, ho pensato a mio marito e ai miei figli e mi sono sentita in colpa verso di loro. Mi è tornato alla mente lo sguardo vuoto di mia madre e mi sono sentita svuotata internamente: avevo paura della malattia per cui ho pensato ancora una volta di farla finita. I medici mi hanno prescritto una terapia a base di litio e ho iniziato un percorso di visite anche con degli psicologi per prendere coscienza della malattia, imparare ad accettarla e conviverci. Non è stato - e non è ancora adesso - facile”.

Miriam

mettere fine alla sua vita. L'intenzione al suicidio va sempre valutata ad ogni visita col malato di Huntington perché già solo questo abbassa notevolmente il rischio che tale proposito possa essere messo in pratica: in tal modo, i pazienti si sentono in grado di parlare di qualcosa che, nella loro mente, si presenta come inaccettabile e viene spesso vissuta con un senso di colpa o vergogna. **Dialogare col paziente che presenti un rischio di suicidio equivale a proteggerlo dai suoi stessi intenti.** La tendenza al suicidio può essere valutata anche con l'ausilio di scale funzionali, come la Columbia Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS),

l'aloiperidolo o la clozapina, o gli ansiolitici, gli antidepressivi e il litio, uno dei principali stabilizzanti dell'umore, prezioso nel trattamento del comportamento suicidario. Infatti, in molti di coloro che sono affetti dalla malattia di Huntington si osserva una marcata tendenza al suicidio.

In questi pazienti - così come in tutti gli individui affetti da disturbi dell'umore - **il rischio di suicidio deve sempre essere indagato:** è necessario stabilire un dialogo col paziente e chiedere se abbia sviluppato idee di morte o se abbia concreti intenti di porre fine alla sua esistenza. Nel secondo caso, infatti, il paziente accompagna all'idea di inabilità anche l'ideazione di come

appositamente studiate per soppesare il comportamento suicida, le quali dovrebbero essere somministrate ai pazienti nel corso di ogni visita per decidere la direzione del percorso psichiatrico: infatti, in tutti i casi è necessario avviare il paziente alla terapia farmacologica più adatta (che comprende il ricorso ai sali di litio, considerato il gold-standard terapeutico, o alla clozapina) ma l'ospedalizzazione - o comunque il ricovero presso una struttura che gestisca l'urgenza - è fortemente raccomandata nei pazienti a più alto rischio di suicidio. Al di là di questo, rimangono imprescindibili e necessari da parte della famiglia il controllo e la costante osservazione del malato di Huntington: occorre fare rete coi familiari per coinvolgerli in maniera attiva in una situazione che deve essere accuratamente monitorata. Infine, bisogna allertare le eventuali figure psicologiche di supporto alle quali i malati o i familiari si fossero in precedenza rivolti. Infatti, **lo psichiatra che cura i pazienti affetti da malattia di Huntington deve prestare grande attenzione anche ai disturbi psichiatrici, che frequentemente possono manifestarsi nei familiari del malato, esposti ad un severo stress psicologico.** È indispensabile una grande attenzione a questo aspetto, perché un adeguato sostegno ai familiari si traduce invariabilmente in un sicuro beneficio per il paziente.

“Il supporto dei mie familiari è stato determinante per vincere il desiderio di togliermi la vita e adesso mi sento più in grado di affrontare la malattia di Huntington tanto che ho iniziato un percorso di consulenza familiare nel quale ho coinvolto anche i miei figli per comprendere il rischio di trasmissione della malattia”.

Miriam

Nello specifico, sono due le fasi di vita di un malato di Huntington considerate a maggiore rischio di suicidio: la prima è quella della diagnosi e riguarda persone presintomatiche o che manifestino i primi segnali della malattia. È un momento delicato nel quale il paziente si rende conto di aver a che fare con una malattia progressiva di cui deve prendere coscienza e nel quale tutte le figure del percorso di presa in carico devono essere allertate per creare una rete di supporto utile al paziente e alla famiglia. Un secondo momento a rischio si realizza quando le performance cognitive del malato iniziano a declinare in maniera evidente. Per ognuna di queste ragioni la gestione dei pazienti con malattia di Huntington deve comprendere non solo

la figura del neurologo ma anche quella dello psicologo e dello psichiatra; può, infatti, accadere che i trattamenti farmacologici per i disturbi del movimento e quelli per i sintomi psichiatrici e comportamentali – che agiscono sul sistema nervoso centrale – presentino un gran numero di interazioni, dovendo essere gestiti in modo coordinato e di concerto tra le due branche specialistiche. La

“La malattia di Huntington è scritta nei miei geni e perciò non serve a nulla voltare la testa dall'altra parte. L'unico modo per sopravvivere è affrontare una realtà che, sebbene sia drammatica, non può essere scansata”.

Miriam

variabilità delle manifestazioni psicopatologiche è tale che un ristretto numero di pazienti può addirittura non mostrare alcuno dei sintomi psichiatrici descritti perciò una tale eterogeneità di comportamento richiede una gestione che affianchi al neurologo e allo psichiatra tutte le altre figure di supporto, come gli esperti della

riabilitazione, i fisioterapisti, i logopedisti e gli internisti. Nella sua complessità il malato di Huntington presenta, dunque, aspetti critici molto diversi da affrontare all'interno di un quadro d'insieme che solo un team multidisciplinare può garantire, consentendo così di realizzare un autentico ed efficace percorso di medicina personalizzata sul paziente e sulla sua malattia.

Bibliografia

- Lanska DJ, et al. Conditions associated with Huntington's disease at death. A case-control study. Arch Neurol, 1988; 45: 878-880.
- Paulsen JS, et al. Critical periods of suicide risk in Huntington's disease. Am J Psychiatry, 2005; 162: 725-731.
- Craufurd D, et al. Behavioral changes in Huntington disease. Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol, 2001; 14: 219-226.
- Van Duijn E, et al. Neuropsychiatric symptoms in a European Huntington's disease cohort (REGISTRY). J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2014; 85: 1411-1418.
- McColgan P & Tabrizi SJ. Huntington's disease: a clinical review. European Journal of Neurology, 2018; 25(1): 24-34.

Come coesistono disturbi cognitivi e disturbi del comportamento nella malattia di Huntington

Sabrina Maffi, Simone Migliore

È da più parti emerso che già nella fase cosiddetta “presintomatica” della malattia di Huntington, precedente l'esordio di manifestazioni visibili di malattia come, ad esempio, i sintomi legati al disturbo del movimento, si possano riscontrare precoci e subdole alterazioni delle funzioni che più intimamente rappresentano la persona stessa, quali il comportamento e le abilità cognitive. Per quanto riguarda le funzioni cognitive, diversi studi hanno documentato, già in questa fase, iniziali difficoltà nei compiti di cognizione sociale, ovvero nella capacità di riconoscere le emozioni e gli stati mentali dall'altro (desideri, credenze, intenzioni), due abilità fondamentali nelle interazioni sociali quotidiane. Altre funzioni cognitive, di cui è stata documentata l'alterazione precoce, riguardano le funzioni esecutive: nello specifico le capacità di shifting attentivo e la flessibilità cognitiva. L'alterazione di queste abilità interferisce nello svolgimento delle normali mansioni quotidiane, come conseguenza di un comportamento più rallentato e meno strategico, con maggiore dispendio di tempo ed energie. **L'evoluzione della malattia comporta, poi, un ingravescente peggioramento degli aspetti cognitivi con progressivo coinvolgimento della memoria, della capacità di percezione degli spazi, delle capacità metacognitive di automonitoraggio fino ad arrivare, nelle**

ultime fasi di malattia, ad un quadro di demenza. Allo stesso modo, a livello comportamentale, è frequente riscontrare oscillazioni dell'umore come depressione, ansia, aggressività e tendenza al suicidio, disturbi ossessivi, di perseverazione del pensiero ed apatia.

Anche i disturbi del comportamento, come quasi tutte le manifestazioni cliniche della malattia, si presentano in maniera eterogenea ed imprevedibile nel corso della vita. Il loro esordio può essere subdolo, iniziando come una maggiore vulnerabilità a sviluppare disturbi dell'umore; possono altresì comparire in modo più improvviso, ad esempio, con comportamenti disinibiti ed inappropriati rispetto alla situazione. Anche in questo caso possiamo riscontrare le prime modifiche già in fase presintomatica. La divisione tra aspetti cognitivi e comportamentali riflette soprattutto un'esigenza esplicativa piuttosto che una differenza sostanziale. Quello che si osserva è in realtà espressione di un sistema in cui i vari aspetti si incrociano ed agiscono in sinergia: una modifica di una singola componente ha un effetto a cascata che è tanto più evidente e aspecifico quanto più la componente interessata fa da base alle altre funzioni. In quest'ottica, quanto riscontrato a livello osservazionale e neuropsicologico sul piano comportamentale e cognitivo è espressione di alterazioni del substrato neuroanatomico. In particolare la disfunzione e la degenerazione dello striato e dei circuiti fronto-sottocorticali è riscontrabile sin dalle fasi iniziali di malattia. Evidenze scientifiche hanno messo in luce una relazione tra difficoltà comportamentali e variabili cognitive, sia in fase conclamata di malattia che in fase presintomatica. In particolare, è stata dimostrata la correlazione tra alcuni domini comportamentali (ad esempio apatia, ossessività, depressione) ed alcune variabili cognitive, in particolar modo con le funzioni esecutive e cioè quelle abilità che permettono di modificare il nostro comportamento sulla base delle esigenze ambientali. Tale correlazione, che sembrerebbe mantenersi durante tutto il decorso della malattia, mette in evidenza un rapporto di interdipendenza tra alcuni aspetti cognitivi ed alcuni del comportamento e spinge ad ipotizzare che le difficoltà cognitive e comportamentali possano probabilmente essere biologicamente correlate l'una con l'altra. La modalità con cui la capacità cognitiva ed il comportamento si influenzano contribuisce alla definizione del decorso della malattia determinandone potenzialmente

la gravità, con ovvie ricadute sull'autonomia e sulla quotidianità. Tutto ciò sembra in linea con quanto già osservato in altre patologie (come la malattia di Alzheimer e di Parkinson), sottolineando, ancora una volta, il ruolo della malattia di Huntington come valido modello di studio per le altre malattie neurodegenerative più note. Infatti nel caso della malattia di Huntington, la presenza di una mutazione genetica sempre riconoscibile con un test genetico può consentire una fondamentale premessa a futuri interventi terapeutici tesi ad anticipare le manifestazioni cliniche.

Bibliografia

- Migliore S, et al. Genetic Counseling in Huntington's Disease: Potential New Challenges on Horizon? *Front Neurol*, 2019; 10: 453.
- Stout JC, et al. Neurocognitive signs in prodromal Huntington disease. *Neuropsychology*, 2011; 25(1): 1-14.
- Eddy CM & Rickards HE. Theory of mind can be impaired prior to motor onset in Huntington's disease. *Neuropsychology*, 2015; 29(5): 792-798.
- Migliore S, et al. Task-switching abilities in pre-manifest Huntington's disease subjects. *Parkinsonism & related disorders*, 2019; 60:111-117.
- Langley C, et al. Fronto-striatal circuits for cognitive flexibility in far from onset Huntington's disease: evidence from the Young Adult Study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2021; 92(2): 143-149.
- Eddy CM, et al. Changes in mental state and behaviour in Huntington's disease. *The Lancet Psychiatry*, 2016; 3(11): 1079-1086.
- Thompson JC, et al. Behavior in Huntington's disease: dissociating cognition-based and mood-based changes. *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences*, 2002; 14(1): 37-43.
- Baudic S, et al. Cognitive impairment related to apathy in early Huntington's disease. *Dementia and geriatric cognitive disorders*, 2006; 21(5-6): 316-321.
- Migliore S, et al. Cognitive and behavioral associated changes in manifest Huntington disease: a retrospective cross-sectional study. *Brain & Behavior*, 2021 in press.
- Grossi D, et al. Apathy and related executive syndromes in dementia associated with Parkinson's disease and in Alzheimer's disease. *Behavioural neurology*, 2013; 27(4): 515-522.

L'impatto della malattia di Huntington sul lavoro

Gianni Del Rio, Maria Luppi

L'importanza e la delicatezza del tema del lavoro nella malattia di Huntington vanno viste in relazione alla fondamentale rilevanza che, per chiunque nella propria vita, ha il lavoro in quanto fonte, oltre che di sostentamento, di senso di identità, di autostima e di identità sociale. La sensazione di non essere più all'altezza della situazione, di volta in volta rafforzata da sempre peggiori e inadeguate prestazioni con l'avanzare della malattia, conferma così l'immagine di un sé malato e impotente a contrastare un declino percepito. **La progressiva perdita della capacità di lavorare si manifesta, come è ovvio, dalla prima fase di aggravamento della malattia di Huntington e per la persona malata e per i suoi prossimi è fra le prime impegnative prove di ciò che sarà la realtà degli anni a seguire.** Pensiamo ora al "lavorare" in senso lato, ossia non solo come "avere un impiego o una professione", ma come "svolgere un'attività" di qualunque genere. "Lavorare" allora significa prima un'attività mentale (immaginare, progettare, affezionarsi all'idea, scegliere, ecc.) e poi un'attività nella realtà (realizzare, costruire, produrre, ecc...). In questi termini, ciò suggerisce l'idea dell'estensione del danno - che, dunque, è tale non solo sul piano economico e di riconoscimento di status, ma anche su quello psicologico - oltre che della quantità di occasioni di vivere il proprio limite e sentirsi esposti

allo stigma. Per contro, permette anche di pensare a nuove forme di espressione delle proprie capacità compatibili con la situazione in atto.

Tornando al lavoro in senso stretto, il teatro di questo aspetto della vicenda Huntington vede coinvolti insieme alla persona malata e ai prossimi, i colleghi e gli eventuali superiori gerarchici nel luogo di lavoro. I modi e i tempi in cui si declina la loro interlocuzione influenzeranno l'elaborazione degli inevitabili cambiamenti, sia per il malato, sia per i familiari. Ci sono circostanze in cui la persona malata si trova da sola a fronteggiare le difficoltà crescenti nel contesto di lavoro, con la possibilità che la resistenza ad accettare la riduzione delle proprie capacità da parte del malato si scontri con un'incomprensione della situazione da parte dell'organizzazione. Questa eventualità, oppure la ricerca di un'occupazione più adeguata alle capacità ridotte, può chiamare in causa altri attori esterni come le organizzazioni sindacali o le agenzie per l'inserimento lavorativo. Viceversa, la presenza di un sostegno del caregiver - di solito un familiare - è importante, spesso decisiva, sia nell'assumere decisioni di allontanamento dal lavoro a tutela e sicurezza del malato sia, quando possibile, nell'attire e graduare con un intervento di accompagnamento e di mediazione questo difficile passaggio.

*"Lui lavorava in un'azienda dove lavorano la lana. Era su una macchina per aprire i boccoli della lana. Il suo responsabile si è reso conto che non poteva più lavorare mi ha chiamato e mi ha detto: 'ma così non si va avanti; è troppo pericoloso'. E mio marito non voleva andare dal dottore perché lui 'stava bene' ... tutto il mondo era fuori di testa, ma lui 'stava bene'. E così ho parlato col suo capo e ho detto: 'per favore dica a mio marito che lui deve fare una visita dal medico del lavoro, se no non riusciamo a portarlo; almeno per avere una cosa ufficiale'. Senza che lui sapesse; era di nascosto. È brutto che si sia dovuto fare così, ma era l'unica possibilità per tenerlo in sicurezza".**

"Sono andata io a comunicare la cosa alla direzione [...] dove lavorava e l'ho fatto a sua insaputa, perché lui non voleva assolutamente che dicessi quale fosse la verità. Ho parlato con il direttore, gli ho detto: 'la patologia è questa, potrà avere dei peggioramenti a breve come a lungo termine; non possiamo sapere l'evoluzione,

*dipende dall'alterazione genetica che ha'. E il direttore mi ha risposto: 'non si preoccupi: suo marito resta in reparto - lui lavorava in una unità operativa - verrà affiancato da un collega' che è anche suo amico. Lo ha poi affiancato per due circa anni. Ovviamente mio marito non aveva più responsabilità dirette, ma non era positivo toglierlo dal reparto, perché sarebbe andato in depressione. L'hanno aiutato sostenendolo in questo passaggio e dopo due anni gli hanno proposto un lavoro d'ufficio, siccome lui aveva un diploma di ragioniere; magari un lavoro meno faticoso, con più tempo seduto alla scrivania: non era un lavoro di responsabilità quello che doveva fare, non doveva mettere giù i bilanci, ma un lavoro più di segreteria. Lui ha accettato e ha detto: 'Adesso io so che sono veramente peggiorato e da domani non vado più al lavoro'. Io l'ho comunicato loro; per cui la scelta di stare a casa non è stata una scelta, come per altre famiglie, obbligata: non ti hanno licenziato loro; sono venuti incontro a tutti gli aspetti del suo peggiorare lentamente, fino al momento in cui lui ha deciso".**

Un'altra modalità in cui si struttura il sostegno da parte del caregiver apre lo sguardo sulla ricerca e sulla possibile individuazione di spazi protetti, nei quali la persona possa continuare ad avere un'occupazione in modi consoni alle capacità attuali, magari scoprendo propensioni inusitate. Ne è un esempio la storia di Michele, perito industriale cui i sintomi della malattia non hanno impedito di riconvertirsi in giardiniere, ritrovando in ciò una identità lavorativa (a testimonianza c'è un breve filmato a cura di Fondazione Telethon e Huntington Onlus). Ulteriore perdita che può collocarsi nel più ampio ambito delle "attività", riguarda la capacità di guidare; apparentemente non importante come la perdita del lavoro è, tuttavia, percepita con particolare dolore e rabbia in reazione alla sperimentazione diretta e immediata di un controllo che sfugge e della crescente consapevolezza di incapacità della propria autonomia. La gestione della persona malata sotto questo aspetto appare nelle testimonianze di non poca difficoltà.

"Ci sono persone che hanno molte difficoltà, specie i maschi. I maschi non accettano: l'altro fratello di mia moglie, anche lui, non voleva rassegnarsi; vivere la sua vita come al solito, come è normale che sia, no?, solo che faceva di quei disastri perché andava in giro con la macchina e si è schiantato con la macchina;

*andava in giro con la moto e si è schiantato con la moto. Cioè, insomma, arrivavano danni da pagare da tutte le parti. Tra l'altro poi, poverino, lavorava in un'azienda dove imbottigliavano vino e faceva il carrellista; puoi immaginarti che disastro. C'è da ridere, ma c'è anche da piangere; poi l'han licenziato. [...] Il lavoro è un disastro. Perdi il lavoro. Uno, non per colpa sua, ma perde il lavoro. D'altra parte, che lavoro possono fare a un certo punto? Diventano pericolosi per se stessi. Inizialmente vogliono fare quello che facevano sempre, però non sono più nelle condizioni di farlo.."**

Infine, non può mancare una riflessione sulle scelte dei caregiver rispetto al proprio lavoro. Da un lato mantenere il lavoro esterno significa esporsi ad un carico molto elevato, in considerazione della contestuale componente del lavoro di cura. Tuttavia, il beneficio in termini di autorealizzazione - con il mantenimento di uno spazio per sé, della propria identità, dei legami sociali, di spazi di relazione esterni al contesto di malattia e, non ultimo, con il mantenimento di un reddito che magari è (o è diventato) l'unico sostentamento della famiglia - gioca un ruolo fondamentale per la salute del caregiver e, conseguentemente, per la sua forza/capacità di continuare ad essere risorsa per il familiare malato. D'altra parte, le difficoltà di conciliazione fra le due sfere - lavoro e cura - rendono spesso impossibile fare questa scelta, soprattutto nelle fasi più avanzate della malattia. Succede quando il peggioramento richiede interventi di assistenza più assidui; i permessi della legge 104 non bastano più; le rigidità del sistema dei servizi impongono orari e procedure incompatibili per una persona che abbia impegni di lavoro. O quando, oltre a prendersi cura delle persone malate, l'impegno di cura del caregiver è rivolto contemporaneamente a più nuclei familiari. Da ultimo, non mancano situazioni in cui familiari scelgono di rinunciare al proprio lavoro esterno perché si sentono di offrire una maggiore vicinanza e un maggiore accudimento ai propri congiunti. In questo caso non viene meno l'autorealizzazione e gli spazi di relazione sociale possono comunque essere ricercati in altre attività.

"...Se dovessi perdere il mio lavoro penso che avrei qualche problema in più, perché è quello che mi dà la forza per continuare a sostenere me stessa, avere ancora la forza di fronteggiare questa vita che è molto difficile, dura, ti imprigiona a

volte, comunque ti toglie la libertà [...] All'inizio mi sentivo in una gabbia da cui non riuscivo a trovare soluzione per uscire. Ancora adesso mi sento un po' così, però cerco di trovarmi degli spazi per fare delle cose che mi possono fare piacere, in modo tale da non essere proprio imprigionata al cento per cento da questa routine. Che è molto rigida anche, perché ci sono orari da rispettare, cose da fare, pasti da preparare, un accudimento che non può essere spostato, l'orario deve essere quello. [...] Le posso dire che questo accudimento è molto duro, faticoso, però mi sento in grado di farlo e per ora lo faccio, ma è veramente molto faticoso. Io ho la fortuna di un lavoro che mi impegna mezza giornata: alle due sono libera e tutto sommato ho abbastanza tempo [...] È proprio così: il lavoro mi dà la possibilità di spaziare [...] È continuare a portare avanti un minimo di interessi che possono essere legati anche al lavoro, come nel mio caso, per sopravvivere, per avere ancora una mente lucida, [...] Vorrei ancora mantenere quello che sono io, quello che sono i miei desideri, i miei interessi insomma..."*

"Io lavoravo però la mia azienda... prendere tutti 'sti permessi... l'azienda ha detto: "senti, ci dispiace per tuo papà ma con tutti 'sti permessi ci vuole un'impiegata solo per te"... quindi mi sono messa a libera professione [...] Facevo lavori importanti. Ma ho dovuto rinunciare, avevo già pattuito il contratto e tutto, ma era impossibile. Poi mio marito ha avuto un incidente. Avevo mia sorella malata da una parte e dall'altra mio marito in ospedale. Non ti dico gestire tutti e due, quindi ho lasciato. Devo guardare loro. Già due volte ho avuto questo segnale; la mia carriera... si vede che niente da fare".*

"A me piaceva lavorare e in qualche modo ho dovuto anche smettere in relazione a questo, nel senso che il tipo di lavoro che facevo io, mi portava a essere fuori città in giro con i clienti. [...] mi son reso conto che non riuscivo più a farlo: prendevo un impegno e poi magari quando dovevo essere là mi ritrovavo o esami medici ... anche a prescindere dall'Huntington [...] e non riuscivi a prevederli. Se tu al mattino dovevi andare via alle cinque, se mia moglie stava male ... [...] per cui a quel punto lì ho dovuto troncare".*

Le diminuite capacità lavorative con l'Huntington mettono dunque in discussione i ruoli familiari; non solo in quanto relazioni tra partner o tra genitori

e figli, ma anche rispetto al contributo dato a qualsiasi titolo al ménage, in quanto soggetti percettori di reddito piuttosto che coinvolti nelle attività di gestione della quotidianità. Da questo punto di vista, il tema del lavoro coinvolge profondamente, come si è visto, anche i caregiver e le loro scelte in relazione alle nuove responsabilità di cura. Basti pensare, per inciso, a famiglie in cui sono presenti più persone malate, o in cui la patologia si sussegue in più generazioni: l'arrivo dell'Huntington detta i criteri per una imprescindibile riorganizzazione di tempi e modi di vita. Per tutti.

*** I brani di testimonianza in questo paragrafo sono tratti da I racconti dell'Huntington. Voci per non perdersi nel bosco, a cura di G. Del Rio, M. Luppi, C. Mustacchi, FrancoAngeli, Milano, 2018.**

Bibliografia

- Del Rio G, Luppi M, Mustacchi C. I racconti dell'Huntington. Voci per non perdersi nel bosco, FrancoAngeli, 2018, Milano.
- Fondazione Telethon, Huntington Onlus. La rete italiana della malattia di Huntington, <https://www.youtube.com/watch?v=7o8y20LYECc>
- Hermant É, Pihet E. Le chemin des possibles. La maladie de Huntington entre les mains de ses usagers, Ding Ding Dong Éditions, 2017, Mercuès.
- Jaques E. Work, Creativity & Social Justice, Int. Univ. Press, 1970, New York (tr. it. Boringhieri, 1978, Torino).

La Legge 104 e l'amministratore di sostegno: due aiuti preziosi sul piano legale per i malati

Fortunato Riva

La malattia di Huntington è una patologia ereditaria degenerativa del sistema nervoso centrale che incide, diminuendo sino ad annullarlo, il controllo del movimento e delle funzioni cognitive superiori. Incide, pertanto, sia sul fisico che sulla psiche della persona malata. Ambedue i profili necessitano pertanto di interventi e supporti giuridici specifici che assistano il malato.

Ovviamente, valgono per i malati di Huntington tutti gli interventi e gli istituti giuridici che valgono per i disabili ed i soggetti necessitanti assistenza economica, previdenziale e sociosanitaria.

In altre parole si applicano ai malati di Huntington gli istituti giuridici previsti per gli altri soggetti, quali ad esempio la pensione di inabilità o invalidità, se il malato non è più in grado di effettuare prestazioni lavorative. Ma l'esordio in età insolitamente precoce (rispetto alle altre malattie neurodegenerative) ed il decorso invalidante progressivo comportano che per i malati di Huntington si rendano presto necessari iniziative ed interventi che per altri malati si verificano ad età notevolmente più avanzata. Questi sono gli interventi previsti dalla legge 5 febbraio 1992 n. 104 - Legge-quadro per l'assistenza, l'integrazione

sociale e i diritti delle persone handicappate - e l'art. 404 del codice civile - Amministratore di sostegno. Durante il decorso della malattia, il malato di Huntington ha necessità di assistenza in misura variabile: all'inizio (anche se in tempi ben definiti e circoscritti) ha necessità di assistenza per gli esami clinici e simili, mentre quando la malattia prende il sopravvento ha necessità di assistenza continua sino ad arrivare ad una assistenza di 24 ore al giorno.

Ebbene, la legge 104 del 1992 prevede interventi specialistici a favore delle persone malate e, per i soggetti dipendenti che assistono i malati e/o disabili (caregiver) sia dei permessi orari o giornalieri che sospensioni del rapporto di lavoro con percezione di indennità per dedicarsi alla assistenza del disabile, per un massimo di due anni.

Per il riconoscimento dei benefici di cui alla legge 104/1992 sono necessari, da parte delle ASL territorialmente competenti, "gli accertamenti relativi alla minorazione, alle difficoltà, alla necessità dell'intervento assistenziale permanente e alla capacità complessiva individuale residua" del soggetto malato "che presenta una minorazione fisica, psichica o sensoriale, stabilizzata o progressiva, che è causa di difficoltà di apprendimento, di relazione o di integrazione lavorativa e tale da determinare un processo di svantaggio sociale o di emarginazione".

In seguito a tale accertamento il malato ha diritto agli interventi, da parte della pubblica amministrazione socio sanitaria, dettagliatamente descritti dalla legge quadro quali ad esempio, programmi che prevedano prestazioni sanitarie e sociali integrate tra loro, che valorizzino le abilità di ogni persona o interventi finalizzati all'inserimento ed alla integrazione sociale e così via.

Tuttavia, non sempre trovano riscontro nella pratica essendo la pubblica amministrazione fortemente limitata dalla cronica carenza di fondi. Per i caregiver, poi, sono previsti (art. 33 legge 104/1992) "a condizione che la persona handicappata non sia ricoverata a tempo pieno, il lavoratore dipendente, pubblico o privato, che assiste persona con handicap in situazione di gravità, coniuge, parente o affine entro il secondo grado, ovvero entro il terzo grado

qualora i genitori o il coniuge della persona con handicap in situazione di gravità abbiano compiuto i sessantacinque anni di età oppure siano anche essi affetti da patologie invalidanti o siano deceduti o mancanti, ha diritto a fruire di tre giorni di permesso mensile retribuito coperto da contribuzione figurativa, anche in maniera continuativa”.

Inoltre, l'art. 42 comma 5 del decreto legislativo n. 151 del 2001, ha disposto che “il coniuge convivente di soggetto con handicap in situazione di gravità accertata ai sensi dell'articolo 4, comma 1, della legge 5 febbraio 1992, n. 104, ha diritto a fruire del congedo di cui al comma 2 dell'articolo 4 della legge 8 marzo 2000, n. 53, entro sessanta giorni dalla richiesta. In caso di mancanza, decesso o in presenza di patologie invalidanti del coniuge convivente, ha diritto a fruire del congedo il padre o la madre anche adottivi; in caso di decesso, mancanza o in presenza di patologie invalidanti del padre e della madre, anche adottivi, ha diritto a fruire del congedo uno dei figli conviventi; in caso di mancanza, decesso o in presenza di patologie invalidanti dei figli conviventi, ha diritto a fruire del congedo uno dei fratelli o sorelle conviventi”.

L'art. 4 delle legge 8 marzo 2000 n. 53, prevede espressamente che **“i dipendenti di datori di lavoro pubblici o privati possono richiedere, per gravi e documentati motivi familiari, fra i quali le patologie individuate ai sensi del comma 4, un periodo di congedo, continuativo o frazionato, non superiore a due anni”**; il periodo di congedo, inizialmente senza retribuzione, è stato poi assistito da una indennità da parte del suddetto D. Leg.vo 151/2001.

L'art. 404 codice civile dispone che “la persona che, per effetto di una infermità ovvero di una menomazione fisica o psichica, si trova nella impossibilità, anche parziale o temporanea, di provvedere ai propri interessi, può essere assistita da un amministratore di sostegno, nominato dal giudice tutelare del luogo in cui questa ha la residenza o il domicilio”.

L'Amministratore di Sostegno è in pratica la persona, nominata dal Giudice Tutelare, che integra la volontà del beneficiario, ridotta dalla malattia; in altre parole è la persona che, interpretando i desideri e la personalità del malato,

pone in essere e manifesti le decisioni che il malato avrebbe assunto se non fosse stato menomato dalla malattia.

La stessa dizione dell'istituto, che mette in rilievo il sostegno che la figura dovrebbe dare al malato, chiarisce che il malato non è (dovrebbe essere) totalmente incapace di intendere e/o volere, ma è (dovrebbe essere) ancora in grado di manifestare un minimo di cognizione e di volizione; ma nella realtà spesso l'amministratore di sostegno sostituisce il tutore (previsto per la interdizione) e assume autonomamente le decisioni del caso, senza alcun concorso del beneficiario, totalmente incapace di intendere e volere.

La procedura di nomina dell'amministratore di sostegno prevede il ricorso da parte di chi assiste il malato (o in assenza anche del Procuratore della Repubblica) che viene rivolto al Giudice Tutelare, il quale fissa una udienza per esaminare il soggetto beneficiario. Il ricorso e la fissazione dell'udienza vengono comunicati ai parenti entro il quarto grado, che possono opporsi alla nomina; dopo l'esame della persona e l'audizione degli eventuali oppositori, il Giudice nomina l'Amministratore di Sostegno scegliendolo preferibilmente nella persona idonea più vicina al malato.

L'Amministrazione di Sostegno svolge la sua attività a favore del soggetto beneficiario per quanto riguarda le necessità sia materiali (ad esempio, si occupa della gestione della casa del malato, organizzando le attività di formazione del vitto e delle pulizie), sia assistenziali (ad esempio, prevedendo il ricovero presso una struttura oppure l'assunzione di una badante presso la residenza del malato), sia amministrative (ad esempio, gestione del patrimonio, richiesta della pensione o altri assegni) ed anche giuridiche (ad esempio, amministra il patrimonio, incassando e concludendo contratti di locazione sia attiva che passiva, incassando o pagando eventuali affitti, ecc.).

Sulle iniziative di straordinaria amministrazione deve avere l'autorizzazione del Giudice Tutelare: ad esempio, per concludere il contratto di locazione o vendita di immobile ha necessità di autorizzazione (per l'incasso dei canoni non è necessaria): annualmente l'Amministratore di Sostegno deposita in tribunale

un rendiconto delle entrate e delle uscite della amministrazione. La complessità degli istituti giuridici qui riassunti necessita comunque un approfondimento caso per caso, che tenga conto della preliminare situazione sanitaria del malato e suggerisca gli strumenti più opportuni da attivare: ecco perché si consiglia sempre di acquisire una consulenza specifica che viene erogata sia da associazioni di volontariato o simili o anche dai patronati sindacali, oltre che da avvocati liberi professionisti.



Il lavoro delle Associazioni al fianco dei pazienti con malattia di Huntington

**Associazione Italiana Còrea di Huntington
Roma OdV**

Wanda Danzi Bellocchio

Fondata nel 1989 l'Associazione Italiana Còrea di Huntington di Roma OdV (AICH-Roma OdV) è un'organizzazione di volontariato che opera a livello nazionale a favore di individui colpiti dalla malattia di Huntington e delle loro famiglie, da cui è considerata un punto di riferimento e per cui organizza incontri e seminari su diversi argomenti: dagli aggiornamenti sugli avanzamenti della ricerca internazionale, ai diritti socio-assistenziali dei pazienti e dei familiari che li assistono, fino alle terapie farmacologiche e a quelle riabilitative, neuromotorie e cognitive.

Un ruolo informativo di grande rilievo è svolto dal sito internet, continuamente aggiornato dal punto di vista scientifico, che mette a disposizione di professionisti e studenti una bibliografia essenziale, oltre all'archivio di tutte le

pubblicazioni di AICH sin dal suo esordio, fornendo anche collegamenti con i siti web delle maggiori associazioni mondiali che operano nel campo della malattia di Huntington. È stato realizzato, inoltre, un portale con tutte le informazioni che riguardano la malattia (soprattutto news e articoli scientifici) con cui il sito di AICH-Roma OdV mette a disposizione dei malati, delle persone a rischio, dei coniugi e dei professionisti la possibilità di proporre e dibattere insieme tematiche di comune interesse. La newsletter, con articoli scientifici in tema di ricerca e assistenza riguardanti la malattia, viene pubblicata dall'Associazione sin dal 1994 riportando anche notizie sulle iniziative e sulle attività organizzate dall'Associazione tra cui la realizzazione di progetti di socializzazione e incontro con i giovani, uscite domenicali con malati e familiari e vacanze periodiche settimanali. I progetti di socializzazione con familiari e malati servono a condividere la propria esperienza e cercare di far uscire i familiari e, specialmente i malati, da quella solitudine interiore che prende tutti coloro che affrontano questa malattia così particolare. Queste pubblicazioni svolgono un compito mirato di educazione sociale e aiutano a creare una rete di condivisione tra tutte le famiglie colpite dalla malattia: con i suoi articoli di aggiornamento sulle ricerche internazionali, con le informazioni sulle iniziative prese in luoghi diversi in ambito di assistenza al malato, con i racconti di emozioni ed esperienze personali - ultime quelle dei giovani a rischio di malattia - questa pubblicazione libera da una silenziosa solitudine i malati, i coniugi che li assistono e i loro figli a rischio genetico dando a tutti uno spazio in cui raccontarsi, sostenersi reciprocamente ed aggiornarsi. Presso la sede di AICH-Roma OdV si eseguono visite di controllo dei pazienti con l'aiuto del personale medico che presta servizio volontariamente: la dott. Silvia Romano (neurologa), la dott. Simona Petrucci (genetista) e la dott. Gioia Jacopini (psicologa-terapeuta).

Per fissare un appuntamento in sede basta collegarsi al sito oppure chiamare in sede. Tramite i propri volontari AICH-Roma OdV fornisce anche consulenza genetica, psicologica e legale, oltre a dispensare consigli pratici riguardanti temi di vita con il malato fra cui l'accudimento, l'assistenza domiciliare e le informazioni sull'iter burocratico per il diritto all'assistenza e alla cura.

Tutto questo grande lavoro non potrebbe esistere senza l'aiuto e la

partecipazione dei volontari che ne fanno parte: il web-master Aurelio Cordi e Giovanni Bellocchio, scomparso pochi mesi fa e che è stato che è stato un volontario attivo nell'associazione; nei tanti progetti vacanze, per i pranzi solidali dove era instancabile nell'aiutare sia chi aveva bisogno di un sostegno pratico sia, soprattutto, chi sentiva il bisogno della vicinanza di un amico a cui confidare i propri timori, le proprie paure e a volte anche le proprie gioie. Per questo motivo molti si erano affezionati a lui, persino i giovani, che amava tanto, hanno visto in lui un amico nonostante la differenza d'età.

L'A.I.C.H.-Roma Odv continuerà nella sua missione lo farà per i malati, per le famiglie e per chi ha dato tanto alla grande famiglia Huntington.

Bibliografia

- Sito internet: www.aichroma.com
- Sito internet: <http://www.newshd.net>

Fondazione Lega Italiana Ricerca Huntington (LIRH) onlus

Barbara D'Alessio

Nel 2001, esattamente venti anni fa, da una iniziativa congiunta di pazienti e ricercatori nasceva una piccola associazione. Nel corso degli anni, e grazie alla dedizione di molti, quell'associazione è cresciuta e nel 2015 è diventata la Fondazione LIRH - Lega Italiana Ricerca Huntington, con sede a Roma. I cambiamenti nella natura giuridica (Fondazione, non più Associazione) e nel nome (inserimento dei termini Lega, cioè unione, e Ricerca, insieme alla scelta di non usare il termine Còrea) non sono state mere modifiche formali, ma scelte sostanziali. Così facendo, si è voluto sottolineare la discontinuità con uno stile tendenzialmente divisivo dell'associazionismo italiano; evidenziare con maggiore forza il ruolo centrale della ricerca e l'importanza della partecipazione dei pazienti agli studi clinici; fornire una descrizione della malattia di Huntington più corretta e più completa. Da venti anni è disponibile un numero verde dedicato attivo tutti i giorni (800.388.330), forniamo assistenza clinica gratuita a migliaia di persone, le accompagniamo e sosteniamo nel percorso del test genetico, spieghiamo loro i risultati della ricerca, le coinvolgiamo negli studi clinici, rispondiamo alle loro domande, ascoltiamo le loro storie e le raccontiamo, le facciamo incontrare e le spingiamo fuori dall'invisibilità, le colleghiamo a contesti internazionali. Oggi, la Fondazione LIRH è diventata anche un network di più associazioni che comprende la LIRH Toscana, la LIRH Puglia e Noi Huntington, l'associazione dei ragazzi. LIRH è, inoltre, membro attivo di organizzazioni internazionali di secondo livello come EHA, la federazione europea delle associazioni di pazienti Huntington ed Eurordis, la federazione internazionale delle organizzazioni di malati rari (oltre che, a livello nazionale, di Uniamo). Cosa abbiamo imparato, in questi lunghi e intensi anni di impegno quotidiano? Che i pazienti sono ancora molto schiacciati sotto il peso dello stigma sociale; che hanno bisogno certamente, prima di tutto, di una cura e di un supporto multidisciplinare nella quotidianità, ma soprattutto, hanno bisogno di essere rassicurati, di sapere che qualcuno si occupa di loro, studia la loro malattia, è in

grado di comprendere e rispondere ai loro bisogni. Dei caregiver, eroi dei nostri tempi, sappiamo che sono stanchi e hanno poco tempo per prendersi cura di se stessi. Ma sono anche terribilmente tenaci. La prima associazione Huntington, la Committee to Combat Huntington's Disease fu fondata negli Stati Uniti da una caregiver, Marjory Guthrie, che nel 1967, pubblicando un annuncio su un giornale, mise insieme cinque famiglie e cambiò per sempre la storia della malattia dal punto di vista sociale e istituzionale. Per la prima volta infatti, di Huntington si parlò in seno al Congresso degli Stati Uniti. In Italia ancora molto c'è da fare, ma questo Libro Bianco potrebbe rappresentare un giro di boa e far arrivare la voce della Comunità Huntington anche dove è più difficile sentirla.

Bibliografia

- Sito internet <https://lirh.it/it>
- Malattie Rare e Malattia di Huntington: L'Appello dei pazienti alla politica: <https://lirh.it/it/news/malattie-rare-e-malattia-di-huntington-lappello-dei-pazienti-alla-politica>
- Wexler A. Stigma, History, and Huntington's disease. *The Lancet*, 2010; 376(9734): 18-19.
- Sito internet: <http://eurohuntington.org/>

Huntington Onlus. La rete italiana della malattia di Huntington

Elisabetta Caletti

Scoprire la malattia di Huntington nella propria famiglia vuol dire ripercorrere la storia delle generazioni precedenti, di bisnonni, nonni, zii, cugini coinvolti da un qualcosa che non aveva nome, ma soprattutto prendere consapevolezza che coloro che sono già venuti al mondo non potranno scegliere se essere o meno coinvolti. L'Huntington è "una malattia che, come un secondo nome, il destino attribuisce alla persona: un'eredità familiare che da quel momento la accompagna, diventando parte integrante della sua identità". Nel passaggio dalla descrizione della patologia alla presenza della stessa nella vita quotidiana, emergono, a fianco delle cause, dei sintomi, delle funzioni progressivamente compromesse, variabili come l'ipotesi, l'attesa e la comparsa dell'Huntington, che non sono solo capaci di modificare il mondo interiore del malato, la sua capacità di affrontare la realtà, il sistema famiglia e le sue relazioni con l'esterno, ma divengono vere e proprie fasi che scandiscono la storia di tutti, di ognuno. Ci sente fragili. Fragili le parole, i pensieri, i progetti: il lavoro come la famiglia, i sogni come le aspettative, la quotidianità come il futuro, vengono investiti, risucchiati, quasi sformati. Prendersi cura è nel nostro DNA. È con questa volontà che nel gennaio 2018 abbiamo dato vita ufficialmente a Huntington Onlus, nata dalla fusione con l'associazione di volontariato AICH Milano Onlus, fondata a Milano nel 1979, dopo l'incontro di una familiare coinvolta dalla malattia di Huntington con l'allora primario dell'Istituto Neurologico Besta, Tommaso Caraceni. Abbiamo unito le forze per moltiplicare le energie, così da dare vita ad una realtà associativa che sapesse e potesse: offrire una risposta ai bisogni dei malati e delle loro famiglie, grazie a un meccanismo virtuoso di condivisione di conoscenze, esperienze e competenze; sostenere la ricerca italiana e collegare parallelamente tutti coloro che in Italia e all'estero si dedicano all'Huntington; informare sulla natura della malattia e sui diritti del malato, non solo i familiari, ma anche gli operatori della cura e dell'assistenza e la società civile; e infine, coinvolgere le strutture del territorio, in una diffusione di buone prassi, per un

miglioramento della qualità di vita dei malati e alle loro famiglie. Lavoriamo ogni giorno per garantire alle persone toccate dalla malattia di Huntington, supporto psicologico individuale, rivolto soprattutto ai parenti dei malati che sentono la necessità di essere accompagnati nel loro quotidiano convivere con una patologia che progressivamente altera non solo corpo e mente, ma anche ruoli e relazioni; gruppi di auto-mutuo-aiuto, in cui il singolo può sperimentare la possibilità di raccontarsi senza temere giudizi, vedere la propria storia in quella dell'altro, trovare anche nel confronto silenzioso, quelle potenzialità personali che costituiscono risorse imprescindibili nella quotidianità; sportelli di orientamento socio-sanitario e legale per accompagnare le persone nel corso di complicazioni in cui possono incorrere a causa della malattia e delle sue ripercussioni sulle diverse sfere della vita; iniziative di informazione e sensibilizzazione come gli Huntington's Days, nati nel 2015, per accendere la luce su una malattia poco conosciuta e ancora oggi accompagnata da solitudine e stigma, o il Flash Mob Il viaggio del gene, che ha portato in alcune delle più belle piazze d'Italia come Milano, Padova, Cagliari e Napoli, una riproduzione del gene lunga 70 metri attorno alla quale, malati e familiari, ricercatori e medici, operatori della cura e dell'assistenza, volontari e amici, rappresentanti di enti e istituzioni, cittadini e turisti, si sono uniti, a testimoniare come l'Huntington non debba più essere nascosta, trasmettendo un messaggio di speranza. L'esperienza della nostra Associazione testimonia come davanti alla malattia di Huntington sia sempre più necessario un impegno corale ed è questo il nostro progetto: una rete sempre più fitta, ampia e vicina che possa cercare risposte ma anche porre domande; essere di supporto ma anche averne; presidiare l'oggi ma anche progettare il domani e continuare a camminare e ad avere voce, per trovare sempre nuove forme capaci di prendersi cura.

Bibliografia

- Documento "La malattia di Huntington e le politiche pubbliche in favore delle persone affette da malattie neurodegenerative". Link al sito internet: <https://www.huntington-onlus.it/lhuntington-al-senato-della-repubblica-piste-di-lavoro-per-il-futuro/>
- Huntington's Days. Link al sito internet: <https://www.huntington-onlus.it/cosa-facciamo/huntingtons-days/>
- Huntington&Design Link al sito internet: <https://www.huntington-onlus.it/huntington-design/>
- Documento "Carta dei Diritti della Malattia di Huntington - le famiglie in alleanza con il sistema di cura". Link al sito internet: <https://www.huntington-onlus.it/carta-dei-diritti/>

CAPITOLO 5

Da inguaribile a curabile! Le opzioni terapeutiche per affrontare la malattia di Huntington

Chiara Pane, Giuseppe De Michele

Migliorare la vita di tutti i giorni. Fisioterapia, logopedia e riabilitazione cognitiva. Una combinazione non farmacologica essenziale

Elisabetta Caletti

Il ruolo della telemedicina nella malattia di Huntington

Sabrina Maffi

L'importanza della nutrizione nella malattia di Huntington

Iolanda Santimone

Strutture diurne e brevi ricoveri di respiro: bisogni disattesi dalla realtà delle famiglie con malattia di Huntington

Paola Zinzi

Curare anche chi si prende cura dei malati: il caregiver

Marcella Solito

Lo Studio ENROLL-HD, descrizione del trial clinico

Giuseppe De Michele

Le terapie in arrivo per la malattia di Huntington

Caterina Mariotti



Da inguaribile a curabile!

Le soluzioni terapeutiche per affrontare la malattia di Huntington

Giuseppe De Michele, Chiara Pane

Il trattamento della malattia di Huntington è attualmente di tipo sintomatico. Nonostante siano in corso diversi studi clinici, non sono ancora disponibili terapie in grado di bloccare la progressione di malattia ed agire sulle cause che inducono la morte dei neuroni. **La terapia sintomatica è comunque efficace nel ridurre i sintomi motori e comportamentali della malattia.** La sintomatologia della malattia di Huntington può essere peggiorata dallo stress e dall'affaticamento, per cui, parallelamente alla terapia farmacologica, è importante sottolineare la necessità di un sostegno psicologico e familiare adeguato, di una corretta alimentazione e di una continua fisioterapia riabilitativa.

Le manifestazioni motorie sono i sintomi più noti della malattia di Huntington. Tra questi i movimenti involontari, detti anche discinetici, sono i più evidenti. La discinesia più comune è la Còrea, caratterizzata da movimenti anormali, involontari, incontrollabili, irregolari e afinalistici che possono interessare il tronco, il capo e gli arti. La distonia è invece contraddistinta da contrazioni muscolari prolungate o intermittenti che determinano posture o movimenti anomali. Il trattamento farmacologico delle discinesie prevede l'utilizzo di farmaci in grado di antagonizzare l'azione della dopamina, un neurotrasmettitore

importante per la regolazione delle funzioni motorie. Bloccando il sistema dopaminergico si possono ridurre i movimenti involontari. La tetrabenazina è uno dei trattamenti di prima linea. I neurolettici di prima e seconda generazione possono essere utilizzati in particolare quando sono associati disturbi psichiatrici. L'iniezione di tossina botulinica può essere utilizzata in caso di distonia focale o per la prevenzione di deformità secondarie.

Altri disturbi motori che possono insorgere nelle fasi avanzate della malattia o nelle forme a esordio precoce sono la rigidità e il rallentamento motorio. Questi sintomi possono essere peggiorati o indotti dall'uso di neurolettici o tetrabenazina a causa del blocco del sistema dopaminergico. È, pertanto, necessario un attento bilancio tra i benefici di questi farmaci su sintomi coreici e comportamentali e le conseguenze sulla rigidità e la bradicinesia. La levodopa può fornire un sollievo parziale e temporaneo dei sintomi rigido-acinetici della malattia di Huntington, specialmente nelle forme giovanili, utilizzando basse dosi e con particolare attenzione ad eventuali effetti collaterali. La fisioterapia attiva e passiva è raccomandata come misura preventiva per mantenere la mobilità articolare, limitare le deformazioni posturali e muscolo-scheletriche e prevenire lo sviluppo di contratture. L'introduzione di programmi di educazione al passo, mantenimento della stabilità posturale e dell'equilibrio sono fondamentali per prevenire le cadute e conservare l'autonomia.

La diagnosi clinica di malattia di Huntington è basata sulla presenza di sintomi motori, tuttavia questi sono spesso preceduti da disturbi cognitivi e comportamentali che causano di frequente problemi familiari, sociali e professionali. I deficit cognitivi sono caratterizzati dalla difficoltà di svolgere in autonomia attività della vita quotidiana, rallentamento dei tempi di reazione e della capacità di processare le informazioni, difficoltà nel relazionarsi con le altre persone, alterazioni del linguaggio e della comunicazione, deficit di memoria e disorientamento spaziale e temporale. Sulla base delle conoscenze attuali, nessun trattamento farmacologico è raccomandato per il trattamento dei sintomi cognitivi, ma diverse strategie riabilitative come la logopedia, la terapia occupazionale, cognitiva e la psicomotricità, potrebbero essere utili per migliorare o stabilizzare le funzioni cognitive nel corso della malattia. I deficit

cognitivi determinano un intenso disagio psicologico e un senso di impotenza che possono peggiorare i sintomi comportamentali. Le principali manifestazioni comportamentali sono la depressione, l'ansia, l'irritabilità, l'apatia, la presenza di ossessioni e l'ideazione suicidaria. La depressione è uno dei sintomi psichiatrici più comuni nella malattia di Huntington con un impatto molto negativo sulla qualità della vita. Si può manifestare in qualsiasi fase della malattia, anche prima dei sintomi motori. La terapia farmacologica prevede l'utilizzo di farmaci antidepressivi appartenenti a differenti categorie, in particolare gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI) e gli inibitori della ricaptazione della serotonina e noradrenalina (SNRI). La mirtazapina è indicata in caso di disturbi del sonno e rischio suicidario. In caso di depressione ricorrente possono essere introdotti farmaci stabilizzatori dell'umore come supporto alla terapia antidepressiva, al fine di prevenire le ricadute.

La psicoterapia cognitivo-comportamentale può essere un valido supporto alla terapia farmacologica. L'irritabilità è un sintomo molto frequente, spesso è fluttuante ed è caratterizzata dall'impazienza e dalla tendenza ad adirarsi in risposta a provocazioni anche minime. L'impulsività può condurre alla perdita di controllo causando comportamenti aggressivi verso sé stessi o verso gli altri. Questo sintomo può essere causato dalle frustrazioni provate dal paziente a seguito della perdita delle sue capacità motorie e cognitive. L'approccio farmacologico prevede l'utilizzo di antidepressivi SSRI, ma in caso di aggressività è indicato il trattamento con neurolettici.

L'ansia, ovvero la sensazione di disagio, di nervosismo e di preoccupazione per qualcosa che sta accadendo o potrebbe accadere in futuro, è comune nella malattia di Huntington. Tuttavia, l'incidenza dell'ansia non aumenta con la progressione della malattia. Essa è associata alla presenza di depressione, irritabilità e dolore, con grave ripercussione sulla qualità di vita dei pazienti. Gli antidepressivi SSRI o SNRI sono i trattamenti di prima linea. I pazienti con malattia di Huntington possono manifestare un vero e proprio disturbo ossessivo-compulsivo oppure, più frequentemente, sviluppano delle perseverazioni, intese come la ripetizione di un pensiero, un comportamento o un'emozione al di là del contesto psicologico in cui sono insorti. Nei pazienti questi pensieri

e comportamenti ripetitivi possono persistere per giorni, mesi, o anche anni dopo l'innescio originale. Si differenziano dalle ossessioni in quanto spesso sono afinalistiche e i pazienti hanno poca o nessuna consapevolezza del problema (in contrasto con i pensieri ossessivi, che sono angosianti e riconosciuti come problematici per il paziente). Il trattamento farmacologico delle perseverazioni prevede la somministrazione di SSRI, in particolare quando i sintomi sono associati ad ansia. L'olanzapina e il risperidone sono due preziose alternative terapeutiche se è presente anche irritabilità. Le manifestazioni ossessivo-compulsive sono sensibili alla terapia cognitivo-comportamentale nei pazienti in cui non sono evidenti deficit cognitivi.

Le strategie terapeutiche che abbiamo a disposizione per il trattamento sintomatico della malattia di Huntington sono numerose ed efficaci, prevedono trattamenti farmacologici, psicoterapici e riabilitativi, consentendo di gestire i sintomi del paziente e di migliorare la qualità di vita, anche in relazione ad altri aspetti, quali i disturbi del sonno, della deglutizione o del controllo degli sfinteri. Le terapie farmacologiche sintomatiche per la malattia di Huntington non sono specifiche per questa patologia, ma debbono essere utilizzate considerando attentamente la complessità clinica della malattia ed il suo grado di progressione.

Bibliografia

- Huntington Study Group. Tetrabenazine as antichorea therapy in Huntington disease: a randomized controlled trial. *Neurology*, 2006; 66: 366-372.
- Paulsen JS, et al. Cognitive and behavioral changes in Huntington disease before diagnosis. *Handb Clin Neurol*, 2017; 144: 69-91.
- Cruickshank TM, et al. The effect of multidisciplinary rehabilitation on brain structure and cognition in Huntington's disease: an exploratory study. *Brain Behav*, 2015; 5:e00312.
- Van Duijn E, et al. Neuropsychiatric symptoms in a European Huntington's disease cohort (REGISTRY). *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2014; 85:1411-1418.
- Van Duijn E, et al. Psychopathology in verified Huntington's disease gene carriers. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 2007; 19: 441-448.
- Bachoud-Lévi AC, et al. International Guidelines for the Treatment of Huntington's Disease. *Front Neurol*, 2019; 10: 710.

Migliorare la vita di tutti i giorni

**Fisioterapia, logopedia e riabilitazione cognitiva.
Una combinazione non farmacologica essenziale**

Elisabetta Caletti

Se il neurologo e il genetista, oltre al medico di famiglia, rimangono una fonte strategica di informazione sanitaria, le Associazioni dei famigliari sono il ponte di collegamento con caregiver e malati e possono dare delle informazioni concrete su come i principali destinatari delle cure necessitino del supporto e del sostegno durante il corso della malattia di Huntington. Come recita il PDTA (Percorso Diagnostico, Terapeutico e Assistenziale) della Regione Lombardia (2019) - alla revisione del quale Huntington Onlus ha contribuito - vi sono forti implicazioni sociali della malattia e la complessità dei bisogni assistenziali che emergono nelle diverse fasi di malattia, affermano l'importanza della presenza a fianco degli specialisti dell'Associazione dei famigliari nei momenti più delicati del percorso diagnostico. Tra le istanze attuali vi sono, oltre alla cura medica, la necessità di migliorare la vita di tutti i giorni. La famiglia colpita (la malattia di Huntington coinvolge tutto il nucleo familiare) è stata a lungo sola, spesso anche dignitosamente sola ma consapevole della propria fragilità. La raccolta delle testimonianze dei pazienti e dei familiari ha permesso di individuare un bisogno di condivisione dei molti punti di debolezza nel "sistema di cura" della malattia di Huntington. Soprattutto, riguardo al diritto fondamentale del benessere. Il benessere racchiude tutto l'universo dei domini della vita come

aspetti fisici, mentali e di relazione sociale. Pur nella consapevolezza che il benessere nella malattia di Huntington è limitato è possibile fare qualcosa di più per aumentarlo, per aiutare pazienti e famiglie, attraverso la proposta di modelli di riabilitazione che possano, parallelamente alla cura dei sintomi, migliorare la vita di relazione e sociale durante i lunghi anni di malattia. Comunicare, camminare e spostarsi, avere una vita di relazione soddisfacenti sono alcune delle problematicità che un individuo con malattia di Huntington può incontrare e la conseguenza di ognuna è la restrizione alla partecipazione nelle situazioni di vita del malato.

Secondo una definizione dell'International Classification of Functioning, Disability and Health (ICF) proposta dall'Organizzazione Mondiale della Sanità nel 2001 "il funzionamento di una persona in un dominio specifico è una relazione complessa tra la sua condizione di salute e i fattori contestuali". Occorre tenere sempre conto di questa definizione nel delineare modelli di trattamento e riabilitativi. L'esordio della malattia di Huntington, infatti, avviene di solito tra i 30 e i 50 anni (esistono rare forme giovanili) e il decorso è lentamente progressivo e fatale dopo 16-20 anni di malattia. Dopo qualche anno il quadro clinico peggiora con iniziale disfagia per i liquidi, perdita di equilibrio e forza, difficoltà nella articolazione delle parole e nella pianificazione e capacità cognitiva in generale. Questo a causa del fatto che funzioni e strutture corporee sono intaccate dalla malattia (in misura variabile a seconda dell'espressione genetica, della fase di malattia, degli anni di malattia). Definita come un'affezione ereditaria del sistema nervoso centrale, la malattia determina una degenerazione dei neuroni dei gangli della base e della corteccia cerebrale. Affrontare le problematiche assistenziali della malattia di Huntington implica sapere che è di fondamentale importanza ragionare secondo un approccio bio-psico-sociale; gli approcci multidisciplinari coordinati possono aiutare il trattamento e la gestione della malattia. Se in questo momento la maggior parte dei pazienti rari non presentano una condizione di malattia suscettibile di guarigione, possono però vivere una condizione da accettare e da curare e il compito di chi fa rieducazione è quello di prendersi cura assieme, considerando tutti quegli aspetti che possono migliorare e che ci possono condurre ad una soddisfacente vita. Alcuni di tali aspetti impattano fortemente sul "sociale"

ma, una volta accettati e capiti, è possibile ragionare su come poterli trattare al meglio, affrontando i problemi, attraverso l'integrazione di una competenza scientifica e di una profonda solidarietà. **All'interno del percorso di assistenza della persona con malattia di Huntington e dei suoi familiari diventa sempre più rilevante un approccio riabilitativo che consenta di alleviare la sintomatologia e migliorare la qualità di vita.** Nello specifico, la letteratura scientifica mostra come la combinazione di diversi tipi di intervento (tra cui riabilitazione cognitiva, logopedica e fisioterapica) consenta di migliorare molte aree di vita della persona, inclusa la possibilità di proseguire più a lungo le attività lavorative. Tali trattamenti, normalmente disponibili negli ospedali o nei centri specializzati, quando necessario possono essere svolti anche a domicilio, così da andare incontro alle esigenze specifiche del malato. In primis si cura la voce. L'articolazione della voce nella malattia di Huntington (nello specifico enunciazione, articolazione o disartria) è parzialmente compromessa. Guardando all'utilità del linguaggio ci si rende immediatamente conto della compromissione sociale a cui è destinato un individuo che fatica a farsi comprendere. Quello che preme sottolineare è la conseguente scarsa capacità di avere esperienze sociali, interazioni, comunicazioni soddisfacenti. Se il problema è la disartria - e purtroppo questo è uno dei maggiori sintomi della malattia - l'obiettivo è la maggiore efficienza della comunicazione verbale.

Il logopedista potrà fornire, durante le sedute con il paziente, alcuni consigli diretti ai caregiver e ai malati stessi per favorire una maggiore comprensibilità e portare nella nostra casa la correzione di abitudini vocali scorrette; attraverso gli esercizi da eseguire a casa si completerà la riabilitazione che necessariamente deve prevedere incontri periodici ma costanti con lo specialista logopedista. Serve considerare la comunicazione come aspetto fondamentale della vita, e pertanto soffermarsi sull'importanza enorme questo tipo di riabilitazione. Poiché è impossibile non comunicare, bisogna consentire ai malati di farlo esprimendo davvero quello che voglio dire. I principali interventi relativi alla comunicazione riguardano la velocità dell'eloquio, aspetti legati alla respirazione, intonazione, prosodia e volume della voce, oltre ad un lavoro specifico sulla comprensione del linguaggio. Lo specialista logopedista si occuperà dunque dei diversi aspetti della problematica, impostando un

trattamento mirato alla gestione degli aspetti linguistici maggiormente compromessi, ovviamente ponendo sempre adeguata attenzione al problema della disfagia. La funzione della mobilità, della forza muscolare e correlata al movimento è un altro degli aspetti critici della malattia. Definita Còrea in molti scritti del passato, la malattia di Huntington impatta fortemente riducendo le autonomie fisiche del paziente. Il recupero della forza muscolare, dell'equilibrio, dei problemi di deambulazione, sono fattori che assumono una grande importanza per mantenersi inseriti nella società, nel lavoro, nei contatti sociali. Presso i Centri di eccellenza il paziente è preso in carico da figure professionali che interagiscono tra di loro per la valutazione e il trattamento a trecentosessanta gradi della malattia di Huntington. Il fisioterapista fa parte del team riabilitativo formato da neurologo, fisiatra e terapeuta occupazionale, oltre al logopedista e allo psicologo. Lo scopo è il tentativo di miglioramento dell'equilibrio in condizioni statiche e dinamiche, il recupero di maggior tolleranza allo sforzo, la prevenzione dei danni da ab ingestis e del rischio di cadute. Il fisioterapista, inoltre, occupa anche un ruolo fondamentale nella motivazione allo svolgimento di un allenamento a domicilio di tipo aerobico e anaerobico. La figura del caregiver in questo caso contribuisce supervisionando e aiutando il familiare malato a mettere in pratica gli esercizi a casa propria. Inoltre, anche in assenza di sintomi motori, il ruolo del fisioterapista è essenziale per fornire indicazioni e suggerimenti rispetto alle attività sportive da svolgere (ad esempio camminata, nuoto, tai chi) per favorire lo sviluppo muscolare ed allenare, in modo preventivo, le articolazioni. I fisioterapisti dunque applicano varie tecniche di trattamento di neuro-riabilitazione, personalizzando le terapie e insegnando, anche al caregiver, gli esercizi da effettuare al domicilio per il mantenimento delle tecniche apprese. Ultima ma non meno importante per il benessere è la considerazione delle funzioni mentali (globali e specifiche) il cui deterioramento aumenta con l'avanzare della malattia, in conseguenza della grave atrofia cerebrale che causa la malattia di Huntington. La descrizione della personalità e delle caratteristiche di temperamento ed emozionali richiederebbe un capitolo a sé stante, a cui dovrebbero dare corposo contributo lo psicologo e lo psichiatra facenti parte dell'equipe di cura del malato. Tuttavia, funzioni specifiche come il mantenimento dell'attenzione, della memoria a breve e lungo termine, la velocità psico-motoria, dell'astrazione e dell'organizzazione delle

idee, della consapevolezza di malattia, della flessibilità mentale e, infine, della pianificazione e realizzazione di progetti (le cosiddette funzioni esecutive) sono importanti per vivere una buona vita sociale e personale. Il neuropsicologo è la figura che ha una particolare preparazione scientifica che riguarda il trattamento cognitivo di quelle situazioni che presentano un deterioramento cognitivo - purtroppo spesso in rapida ascesa - e utilizza nel suo lavoro metodologie evidence based. Vi sono prove crescenti di compensazione neurale durante il processo neurodegenerativo nel momento in cui si attuano rimedi cognitivi, a riprova che questi processi potrebbero essere modificabili da fattori ambientali. L'intervento cognitivo per migliorare la funzione cerebrale è stato sperimentato solo in misura molto limitata nella malattia di Huntington e, tuttavia, ha prodotto risultati promettenti in altre malattie neurodegenerative. Infatti, nella discussione degli interventi cognitivi per aumentare la compensazione neurale nella malattia di Huntington è stato evidenziato che questi interventi hanno il potenziale per ritardare il declino clinico, in particolare se applicati all'inizio del processo della malattia.

L'European Huntington's Disease Network (EHDN) ha commissionato agli esperti la stesura di raccomandazioni globali basate sull'evidenza per la pratica clinica quotidiana per il trattamento della malattia di Huntington e perciò sono stati esaminati tutti gli studi pubblicati tra il 1965 e il 2015. Gli obiettivi di tali Linee Guida consistono nella standardizzazione del regime di trattamento chirurgico, farmacologico e non farmacologico oltre che nel miglioramento dell'assistenza e della qualità della vita dei pazienti. Anche le Associazioni dei pazienti sono state invitate a rivedere le Linee Guida, incluso il trattamento dei sintomi della malattia di Huntington classificati in motori, cognitivi, psichiatrici e categorie somatiche. È emerso come i disturbi cognitivi compaiono frequentemente prima dei sintomi motori. I sintomi discognitivi possono essere considerati anche nelle fasi prodromiche della malattia di Huntington, e sicuramente vanno seguiti con attenzione perché possono condurre a difficoltà di integrazione ambientale. Tra i deficit cognitivi si mettono in luce le funzioni che consentono la realizzazione di compiti complessi nella vita quotidiana: sono le funzioni esecutive. Oltre a implementare un protocollo di intervento sulle abilità cognitive e verificarne l'efficacia con valutazione neuropsicologica, il neuropsicologo potrà anche

considerare l'eventualità di chiedere allo specialista psichiatra una consulenza per trattare ansia e depressione; il miglioramento di questi sintomi può infatti aiutare a migliorare le funzioni cognitive. Può considerare anche l'invio ad uno psicoterapeuta per eventuale terapia basata sulla consapevolezza (Mindfulness Based cognitive Therapy) e sulla accettazione (Acceptance and Commitment Therapy) o per il trattamento di disturbi psicopatologici specifici che spesso possono essere presenti. Il paziente può beneficiare della prosecuzione dell'intervento cognitivo entro le mura domestiche, continuando a svolgere gli esercizi proposti nei vari momenti della giornata, previa una formazione del caregiver sulla corretta somministrazione degli esercizi e su piccole regole di base nella relazione.

In sintesi, si sottolinea che molteplici strategie riabilitative multidisciplinari non farmacologiche (ad esempio logopedia, psicomotricità e terapia di rimedio cognitivo) in abbinamento alle terapie neurologiche e psichiatriche sono volte a migliorare o stabilizzare temporaneamente le funzioni alterate nel decorso della malattia di Huntington. Possono portare ad un miglioramento del benessere nella vita del paziente, del caregiver e della famiglia tutta e meritano pertanto massima attenzione e sommo impegno.

Bibliografia

- Andrews SC, et al. Cognitive interventions to enhance neural compensation in Huntington's disease. *Neurodegener Dis Manag*, 2015; 5(2): 155-164.
- Bachoud-Lévi AC, et al. International Guidelines for the Treatment of Huntington's Disease. *Front Neurol*, 2019; 10:710.
- Bilney B, et al. Effectiveness of physiotherapy, occupational therapy, and speech pathology for people with Huntington's disease: a systematic review. *Neurorehabilitation and neural repair*, 2003; 17(1): 12-24.
- Grimstvedt TN, et al. Speech and language difficulties in Huntington's disease: A qualitative study of patients' and professional caregivers' experiences. *International Journal of Language & Communication Disorders*, 2021 (in press).
- Metzler-Baddeley C, et al. Improved executive function and callosal white matter microstructure after rhythm exercise in Huntington's disease. *J Huntingtons Dis*, 2014; 3: 273-283.
- Paulsen JS, et al. Cognitive and behavioral changes in Huntington disease before diagnosis. *Handb Clin Neurol*, 2017; 144: 69-91.

Il ruolo della telemedicina nella malattia di Huntington

Sabrina Maffi

Come si fa a raggiungere il paziente, quando lui stesso non è in grado di farlo? Come si fa a sapere di cosa ha bisogno quando non è possibile chiederglielo? Come ci si può confrontare in tempo reale tra colleghi, quando si vive in Paesi diversi? Per rispondere concretamente a queste domande, è nato HealthE-RND (Rare Neurological Disease), il primo progetto europeo di telemedicina per la malattia di Huntington, potenzialmente estensibile anche ad altre malattie neurologiche rare, che si svilupperà nell'arco temporale di tre anni. Si tratta di un progetto nato nell'ambito del Joint Program for Neurological Disease (JPND), sostenuto da fondi europei e cofinanziato dai Ministeri della Salute di ciascun Paese partecipante ed, in questo caso, anche da organizzazioni non profit, con il preciso obiettivo di creare un sistema di eHealth care che migliori la qualità della vita di chi soffre di malattie rare neurodegenerative. Per la prima volta, sono stati condotti studi preliminari ed è stato chiesto direttamente ai pazienti - con strumenti elaborati ad hoc e validati scientificamente - quali sono le loro concrete necessità. Infatti, per quanto possa sembrare strano, spesso gli strumenti di telemedicina finiscono col rispondere più alle esigenze degli operatori sanitari che a quelle dei pazienti. HealthE-RND consentirà non solo ai pazienti e ai loro caregiver di essere visitati e seguiti a distanza in incontri "one-

to-one", per poter usufruire di un intervento quanto più personalizzato possibile, ma anche di partecipare a sessioni "di gruppo". Sarà, inoltre, allo stesso tempo, anche una piattaforma di scambio tra clinici specializzati nella malattia di Huntington operanti in diversi Paesi. Non da ultimo, il progetto prevede il PPI (Public Patient Involvement), ovvero il ruolo attivo delle organizzazioni rappresentative dei pazienti, sia nella fase della implementazione che nella fase della comunicazione. HealthE-RND è condotto da un consorzio di sei centri di ricerca di altrettanti Paesi (Germania, Olanda, Repubblica Ceca, Inghilterra, Irlanda, Italia), per ognuno dei quali è stata identificata anche un'organizzazione di pazienti per la parte del PPI. Per l'Italia, il Centro di Ricerca è l'IRCCS Casa Sollievo della Sofferenza/CSS-Mendel e l'organizzazione è la Fondazione Lega Italiana Ricerca Huntington (LIRH). Quello che ci si aspetta da questo ambizioso e innovativo programma, precursore dei tempi in quanto nato in epoca "pre-COVID-19", è che possa ridurre le distanze fisiche, mediche ed emotive tra il paziente e il suo percorso di cura e che possa, così, tradursi in uno strumento utile per ridurre il senso di isolamento delle famiglie.

Bibliografia

- Sito internet: www.healthe-rnd.eu

L'importanza della nutrizione nella malattia di Huntington

Iolanda Santimone

La nutrizione è importante per la vita di ognuno, ma assume un ruolo fondamentale nelle persone affette dalla malattia di Huntington perché la progressiva perdita di peso rappresenta un fattore distintivo e documentato nei pazienti fin dalle fasi iniziali. La ricerca ha dimostrato che le persone con malattia di Huntington spesso hanno un peso corporeo inferiore alla media e possono avere un fabbisogno calorico superiore rispetto alle persone che non sono affette da questa patologia. Si stima infatti che alcune persone affette dalla malattia di Huntington, particolarmente negli stadi più avanzati, abbiano bisogno di una dieta sino a 5000 calorie al giorno solo per mantenere il loro peso. La perdita di peso è infatti una caratteristica comune e riconosciuta in tutte le fasi della malattia, anche se le cause non sono ancora ben note. Ciò, infatti, può essere dovuto a cambiamenti metabolici, alla Còrea, ad alterazioni della motilità intestinale o ad altri fattori non ancora scoperti. Pertanto, tenere sotto controllo regolarmente il peso e le abitudini alimentari rientra nel monitoraggio multidisciplinare del paziente, fondamentale in questa malattia. L'obiettivo è quindi quello di adottare tutte le strategie possibili in modo che la corretta alimentazione possa svolgere un ruolo nel determinare una buona qualità della vita. Molti sintomi della malattia di Huntington, infatti possono

interferire con il mangiare: riduzione del controllo motorio volontario, movimenti involontari, problemi di masticazione e soffocamento, così come cambiamenti cognitivi che possono far distrarre e sopraffare l'individuo dall'attività durante i pasti. Superare queste sfide è una parte importante del mantenimento di una buona alimentazione per la persona con malattia di Huntington. Man mano che la malattia progredisce e le altre attività diventano limitate, il cibo e il mangiare assumeranno un'importanza ancora maggiore. Aspetto fondamentale in tutte le fasi della malattia è quindi la valutazione dello stato nutrizionale, a partire dalla storia del peso e dell'alimentazione per continuare in un costante monitoraggio di tutte le variazioni che potrebbero verificarsi. È quindi necessario assicurarsi che il paziente riceva un adeguato apporto di energia, proteine, fluidi, elettroliti, minerali, micronutrienti e fibre, diversificando le esigenze a seconda della fase in cui si trova il paziente.

Nella fase iniziale, ad esempio, si possono verificare stati come depressione, irritabilità, difficoltà a pianificare e ad organizzare le attività, nonché una certa mancanza di autocontrollo. Per cui, in questa fase come in tutte le altre, è necessario affrontare il pasto in maniera tranquilla, consumato in un ambiente confortevole senza che ci sia un andirivieni di persone per cercare di evitare il più possibile distrazioni o situazioni emotive che possano distogliere l'attenzione. Importantissimo è garantire un adeguato apporto di macro e micronutrienti fin dalle prime fasi della malattia, per la maggior richiesta di energia.

La fase intermedia della malattia generalmente è caratterizzata da un aumento dei movimenti involontari e dall'aumentata interferenza dei sintomi con la capacità dell'individuo di nutrirsi in maniera adeguata. Una strategia sarà quella di garantire spuntini ad alto contenuto calorico. Una particolare cautela va rivolta anche ai pazienti che sono in sovrappeso. In questi casi una dieta che miri al dimagrimento può essere sconsigliata se la persona è a rischio di andare incontro a future e rapide perdite di peso dovute alla malattia.

Durante la fase avanzata della malattia si corre seriamente il rischio di tossire, aspirare il cibo e persino soffocare. I movimenti di coordinazione insieme ai disordini della deglutizione richiedono concentrazione per masticare

sufficientemente il cibo. Ciò determina un quadro che complica ulteriormente l'assorbimento delle calorie nel tratto digestivo. In questa fase l'attenzione verso l'apporto calorico deve essere ancora più focalizzata, e potrà essere utile aumentare ulteriormente l'apporto energetico con bevande ad alto contenuto calorico. Garantire, inoltre, una giusta posizione al paziente durante i pasti può fare la differenza in quanto riduce i movimenti involontari, inibisce i riflessi e compensa i cambi di postura causati dalla distonia. Va tuttavia sottolineato che ogni paziente è diverso dall'altro, per questo motivo uno degli obiettivi del caregiver dovrà essere quello di osservare con attenzione il proprio caro mentre consuma i pasti. Questo permetterà di valutare con accuratezza le sue capacità di alimentarsi correttamente e di conseguenza di intervenire in modo selettivo sugli aspetti più critici.

Con l'avanzare della malattia e con l'aumentare dei problemi di deglutizione, mangiare solo per bocca può compromettere un adeguato nutrimento. A questo punto alcuni pazienti possono decidere di ricevere il loro nutrimento attraverso un tubo gastrostomico. Questo non significa però che non sarà più possibile mangiare per bocca, anzi, è spesso buona pratica continuare a somministrare oralmente alcuni cibi preferiti. Molte persone con la malattia di Huntington e le proprie famiglie lottano con la decisione se usare o meno il tubo per l'alimentazione artificiale. La "giusta" decisione necessita della massima informazione e la più ampia discussione di tutte le persone coinvolte.

Mangiare è uno dei principali piaceri della vita. Un caregiver preparato se dedicherà il tempo adeguato ad aiutare il paziente durante l'alimentazione, farà in modo che mangiare continui ad essere un piacere anche per lui.

Bibliografia

- Brotherton A, et al. Nutritional management of individuals with Huntington's disease: nutritional guidelines. *Degenerative Disease Management*, 2012; 2 (1): 33-43.
- Trejo A, et al. Assessment of the nutrition status of patients with Huntington's disease. *Nutrition*, 2004; 20 (2): 192-196.
- Robbins AO, et al. Letter to the Editor: Weight changes in Huntington's disease. *European Journal of Neurology*, 2006; 13: e7.
- Prattley RE, et al. Higher sedentary energy expenditure in patients with Huntington's disease. *Ann. Neurol*, 2000; 47: 64-70.
- Petersen A & Björkqvist M. Hypothalamic-endocrine aspects in Huntington's disease. *EJN*, 2006; 24(4): 961-967.
- Hamilton JM, et al. Rates and correlates of weight change in Huntington's disease. *JNNP*, 2004; 75: 209-212.
- Sciacca S, et al. Early enteric neuron dysfunction in mouse and human Huntington disease. *Parkinsonism Relat Disord*, 2017;34: 73-74.
- Costa de Miranda R, et al. Body composition and bone mineral density in Huntington's disease. *Nutrition*, 2009; 59: 145-149.
- Gaba A, et al. Energy balance in early stage Huntington's disease. *Am. J. Clin. Nutr*, 2005; 81: 1.
- Brtherton A, et al. Nutritional management of individuals with Huntington's disease: nutritional guidelines. *Neurodegen. Dis. Manage*, 2012; 2 (1): 33-34.
- Alimentazione & Huntington. Manuale di Alimentazione per persone affette da malattia di Huntington, perché mangiare rimanga un piacere. Sito internet: <https://lirh.it/sites/default/files/paragraph/allegati/Manuale%20Alimentazione%20%26%20Huntington.pdf>

Strutture diurne e brevi ricoveri di respiro

Bisogni disattesi dalla realtà delle famiglie con malattia di Huntington

Paola Zinzi

La richiesta di offerte di attività per il quotidiano o per brevi periodi per pazienti e caregiver sono bisogni che le Associazioni e i centri specialistici che si occupano della malattia di Huntington ascoltano da anni, e tra i bisogni di paziente e famiglie, sono i più disattesi e negletti.

Un problema di non facile soluzione è quello del bisogno di trascorrere del tempo di qualità e permeato di relazioni anche all'esterno delle mura domestiche, entro cui l'esistenza del malato e dei suoi familiari si restringe man mano che la malattia progredisce e le limitazioni della disabilità aumentano. **Con l'interruzione del lavoro si riducono le possibilità di socializzare, perseguire vecchi e nuovi interessi, svagarsi, isolando il nucleo familiare e inchiodandolo sempre più a routine assistenziali, coadiuvato al massimo negli stadi più avanzati da badanti professionali.** La malattia non ha cancellato i desideri, i bisogni umani e sociali, l'espressione dei propri gusti e interessi, o l'esigenza di svago e divertimento, bensì li ha acuiti; tuttavia, per questa particolare popolazione, le proposte di servizi per esaudirli mancano totalmente o non sono adeguate. I pazienti con malattia di Huntington sono in genere nella piena età adulta e sono relativamente giovani, per cui non è appropriato pensare

di inserirli presso strutture esistenti, concepite prevalentemente per una popolazione anziana molto fragile, affetta da demenze senili o malattia di Alzheimer, o per pazienti più giovani ma affetti da severa disabilità psichiatrica o da patologie del neurosviluppo. Il malato affetto da malattia di Huntington, così come i malati di qualsiasi altra malattia di tipo cronico neurodegenerativo, richiede alla propria famiglia uno sforzo assistenziale particolarmente gravoso in termini economici e di tempo.

La famiglia - e specialmente il coniuge caregiver che più si fa carico dell'assistenza - manifesta un estremo bisogno di beneficiare di un temporaneo periodo di riposo e di sollievo dalla fatica fisica e mentale che comporta l'accudire una persona affetta da malattia di Huntington tutti i giorni dell'anno per molti anni. Nel caso della malattia di Huntington l'energia richiesta ai familiari è enormemente sproporzionata rispetto alle forze e agli aiuti esterni di cui si riesce a disporre. Pertanto, la malattia di Huntington si associa non solo all'angoscia dell'inevitabile peggioramento del paziente ed alla sensazione di non poter far niente per arrestare la malattia, ma anche al rischio di ammalarsi che hanno i figli su cui grava la costante esposizione al declino fisico e cognitivo del proprio genitore, come in una tragica sfera di cristallo che predica il proprio futuro.

“Quando la malattia è peggiorata mia madre ha cominciato ad urlare anche nel pieno della notte e più volte abbiamo dovuto farla ricoverare. Ci siamo rivolti a varie strutture e per un pò è sembrata migliorare ma non abbiamo potuto tenerla sempre ricoverata, perché per quanto le fosse stata riconosciuta l'invalidità, non riuscivamo comunque a coprire tutte le spese”
Evelin



Risulta di impagabile sollievo la possibilità di affidare per alcune settimane all'anno (o per un periodo di vacanza nei mesi estivi) il proprio congiunto, ad una struttura in grado di assicurare un trattamento professionale di qualità, basato sugli standard di assistenza più elevati e aggiornati ma anche attento agli aspetti umani e

relazionali; un ambiente sicuro e capace di garantire non solo assistenza e cura specialistica ma anche opportunità di socializzazione e stimolo. Si concederebbe così, forse dopo molti anni, alla famiglia e al caregiver un tempo di sano e

“Diversamente da mio fratello, che mostrava principalmente i sintomi motori e cognitivi, il problema più evidente di mia sorella era la componente psichiatrica con crisi di panico profonde e destabilizzanti



per la famiglia che aveva voluto crearsi. Da due anni è ricoverata in una struttura dove però non si pratica

fisioterapia personalizzata, non c'è un neurologo o uno specialista per la sua malattia [...] “Bisogna migliorare queste strutture, aggiungendo personale adeguato che conosca le problematiche della malattia e si occupi dei pazienti secondo le Linee Guida, o avere strutture apposite, con tutte le figure che servono come lo psichiatra, lo psicologo, il nutrizionista, solo per dirne alcun”.
Romina

17) che consenta di effettuare attività terapeutico-riabilitative secondo un approccio integrato ai pazienti con malattia di Huntington, riunendoli in piccoli gruppi, anche con malati affetti da altre patologie ma ben selezionati sulla base delle esigenze individuali e dei deficit riscontrati e compatibili per età/

sereno distacco dall'angoscia di questa malattia e dalla fatica fisica e psicologica quotidiana dell'assistenza.

Purtroppo, però, queste istanze continuano a rimanere neglette per la maggior parte delle famiglie coinvolte, che pure ne avrebbero disperato bisogno. **Centri diurni dove attivare dei programmi specifici di accoglienza e attività mirate per questa particolare popolazione rimangono un miraggio.**

Esperienze pensate per altre patologie più comuni, come quelle psichiatriche e le demenze, risentono dell'essere sempre poco adattabili al malato Huntington che risulta poco inquadrabile nelle strutture esistenti: troppo rara è la malattia e così multiforme e varia nella sua espressione nella sua stessa rarità da rendere impossibile pianificare localmente strutture esclusive dedicate. Si può, comunque, definire un modello di degenza diurna locale (attivo ad esempio tra le ore 9 e le

abilità. Ciò potrebbe consentire, inoltre, lo svolgimento di attività di svago e socializzazione. In aggiunta alle attività terapeutico-riabilitative (riabilitazione neuro-motoria, logopedia, riabilitazione respiratoria, terapia occupazionale, riabilitazione cognitiva) di cui si è riscontrata l'utilità nel trattamento dei pazienti con malattia di Huntington si possono sperimentare altri tipi di intervento in cui come l'arte-terapia, la musicoterapia o discipline di sport-terapia.

Potrebbe essere utile e fattibile organizzare dei ricoveri di breve respiro, magari organizzando i servizi per Regione o per macroaree dislocate sul territorio italiano. Esiste in Italia una generazione di famiglie Huntington che, a cavallo degli anni 2000, ha vissuto questa possibilità e che ancora oggi ricorda quel tempo con emozione, soddisfazione e anche rimpianto. Una delle più significative ed importanti esperienze mondiali sulla riabilitazione della malattia di Huntington fu avviata nel 1998 presso la Casa di Cura di Riabilitazione Nova Salus in Abruzzo, da un gruppo di ricercatori del Consiglio Nazionale delle Ricerche (CNR) in collaborazione con l'Università Cattolica del Sacro Cuore, il Policlinico “A. Gemelli” di Roma e con l'Associazione AICH-Roma Onlus. Questa esperienza fu la prima ad effettuare una valutazione, quantitativa e qualitativa, degli effetti della terapia riabilitativa in pazienti con malattia di Huntington attraverso un programma di trattamento, somministrato nel corso di 3 settimane intensive in regime di ricovero, che poteva essere ripetuto fino a 3 volte l'anno. Poco meno di 100 individui affetti da malattia di Huntington fino alla fine del 2010-2011 hanno effettuato i cicli di ricovero in questa casa di riabilitazione, producendo le prime evidenze scientifiche di miglioramenti sul piano motorio, funzionale ed, in parte, anche sul piano psichico dei trattamenti riabilitativi non farmacologici. **Ma accanto al lavoro svolto dai pazienti e dai fisioterapisti è stata proprio la possibilità di affidare il malato ad un centro competente residenziale, dove stringere relazioni e intessere rapporti con operatori, altri malati e famiglie che condividevano analoghe problematiche e che possono condividere esperienze e risorse, ad aver segnato una enorme svolta nel percorso di malattia delle famiglie coinvolte.** Che non solo hanno tratto beneficio da ciò ma hanno fornito ai propri figli e alle generazioni future un'immagine proattiva e forte di convivenza e di reazione alle sfide della malattia. Tutto questo si è esaurito con quella

esperienza, replicata in altri paesi ma purtroppo non perpetuata e replicata in Italia. Si è trattato di un modello di eccellenza non casuale né improvvisato ma programmato e perseguito; la formazione degli operatori significa non solo conoscenza specifica della malattia e aggiornamento scientifico (in un ambito scientificamente giovane come quello della riabilitazione per descrivere e consolidare gli esiti di specifici programmi di successo e replicarli), ma anche possibilità di sviluppare aspettative realistiche nei confronti di malati colpiti su più fronti da deterioramento progressivo, comprendendone e accettandone il comportamento.

Per singole esperienze è possibile tentare di sfruttare le strutture esistenti sul territorio. Il metodo dei passaparola efficaci, con le Associazioni a fare da filtro tra le famiglie che hanno fruito di servizi giudicati idonei, può essere proposto, col rischio però di rimanere circoscritto all'esperienza aneddotica senza possibilità di estensione o pianificazione futura. Il modello ideale potrebbe prevedere centri per Regione - o aggregati di Regioni - che dedichino posti letto, competenze e spazi a questa patologia. E che offrano servizi di qualità, personale formato ed aggiornato, contatti coi centri specialistici e con le Associazioni. Si potrebbero sperimentare modelli innovativi in molti ambiti e direttrici della ricerca riabilitativa e sulla qualità di vita. In tal modo si accompagnerebbe non solo la generazione dei questi malati in un percorso di cura e vita più accettabile ma anche le generazioni che in futuro svilupperanno la malattia.

Bibliografia

- Zinzi P, et al. Effects of an intensive rehabilitation programme on patients with Huntington's disease: a pilot study. Clin Rehabil, 2007;21(7): 603-13.
- Zinzi P, et al. Patients' and caregivers' perspectives: assessing an intensive rehabilitation programme and outcomes in Huntington's disease. J Public Health, 2009; 17, 331-338.

Curare anche chi si prende cura dei malati

Il caregiver

Marcella Solito

La Malattia di Huntington più di altre malattie cronico-degenerative colpisce il nucleo familiare in tutti i suoi componenti e proprio per questo è necessario un particolare sostegno da parte di figure specializzate. Un adeguato intervento sulla famiglia deve necessariamente considerare tre prospettive: quella oggettiva, tipica del mondo medico e orientata principalmente alla misurazione dei sintomi allo scopo di intervenire attraverso le terapie sulle manifestazioni fisiche della malattia; quella soggettiva del malato chiamato in prima persona ad orientare, sulla base delle proprie esigenze e sul personale modo di vivere la malattia, le scelte cliniche per migliorare la sua qualità di vita; quella del caregiver, ruolo quasi sempre ricoperto dal coniuge, del quale non bisogna sottovalutare le ripercussioni psicologiche ed emotive. **Se occuparsi di un paziente con malattia di Huntington vuol dire occuparsi della sua famiglia, fondamentale risulta considerare la qualità di vita del caregiver, concetto più ampio rispetto a quello di carico assistenziale, mera misurazione dell'entità dell'impegno assistenziale e delle sue ripercussioni psicologiche;** temi quali il senso di colpa di un coniuge per aver potuto contribuire alla trasmissione della malattia ai propri figli o la difficoltà di doverli informare circa il rischio impattano marcatamente sulla qualità di vita pur non rappresentando un

carico in senso stretto. All'interno della famiglia, il coniuge/caregiver deve continuamente confrontarsi con l'arduo compito di bilanciare le esigenze del malato, le proprie e quelle del resto della famiglia. Tensione, rabbia,

“Mi immagino tra qualche anno con lui malato, due bimbe piccole, costretta a lasciare il lavoro per accudirlo, senza soldi a sufficienza per le mie figlie ma, quel che è peggio, costretta a dover spiegare da sola alle mie figlie che forse un giorno potrebbe capitare anche a loro. E allora potrebbero non avere nessun vero amico con cui confidarsi, nessun parente su cui contare. Forse questa deriva è fin troppo pessimista ma ho davvero paura di come potrà diventare la nostra vita”.

Serena

dei caregiver, spesso costretti ad abbandonare attività extradomestiche che potevano avere anche funzione di svago. A tutto ciò si aggiungano i carichi economico e fisico: molti studi hanno infatti documentato un peggioramento della salute prodotto proprio dalla condizione di caregiver. La condizione di caregiver può avere aspetti positivi quali il donare sentimenti di efficacia e di vicinanza ai familiari malati ma produce anche sentimenti di solitudine, rabbia, frustrazione. Particolarmente infelici risultano i caregiver adolescenti costretti ad assumersi responsabilità da adulti dovendo occuparsi, benché figli, di un genitore. Come nel caso di molte altre malattie neurodegenerative, la qualità di vita del caregiver del paziente huntingtoniano risulta profondamente peggiorata a motivo del carico assistenziale, emotivo ed economico, dall'isolamento sociale, dalle difficoltà di fronteggiare problemi e trovare risposte dai servizi sanitari. L'essere caregiver di pazienti con malattia di Huntington ha, d'altra parte, delle peculiarità: la malattia, nella maggior parte dei casi, si manifesta

frustrazione, senso di colpa, tristezza sono le normali risposte allo stress del vivere con un grave malato cronico e accudirlo. Il progredire delle perdite funzionali psicomotorie e cognitive produce cambiamenti nelle relazioni tra i vari membri della famiglia; le modificazioni della natura delle relazioni intrafamiliari producono un carico emotivo causato prevalentemente dai cambiamenti di ruoli e dalla modificazione del rapporto con il familiare malato. Inoltre le continuative necessità assistenziali del malato possono arrivare a produrre profondi cambiamenti della quotidianità

in età adulta e i caregiver si trovano a dover svolgere attività assistenziali in un'età già gravata da responsabilità di accudimento quale quella di figli ancora piccoli; la malattia può, inoltre, durare molti anni comportando un'esperienza di caregiving prolungata nel tempo. Importante è poi la caratteristica dell'ereditarietà della malattia che può causare la presenza di più familiari affetti da assistere oltre a produrre sentimenti di ansia relativa al rischio di malattia dei propri figli. I caregiver inoltre subiscono spesso la frustrazione di relazionarsi con sanitari senza formazione adeguata sulla malattia e di verificare l'inadeguatezza dei servizi sociali. Il caregiver può, pertanto, sperimentare un sentimento di solitudine che non gli consente di sentirsi sostenuto di fronte ad una serie di scelte da compiere. Il coniuge/caregiver, principale testimone della malattia, garante dell'assistenza e della prosecuzione della vita familiare diventa la persona dimenticata della famiglia, logorato non solo dalla fatica fisica dell'accudimento ma anche dall'ansia per la sorte dei figli. La malattia di Huntington ha un pesante carattere familiare ed è, pertanto, necessario prestare attenzione alla qualità della vita del caregiver: in un team multidisciplinare che sfida la malattia non possono mancare professionisti capaci di indagare tale prospettiva sin dal momento della diagnosi.

“Era sempre più ombroso, nervoso, a tratti rancoroso. Si arrabbiava spesso con me e con i bambini anche per delle inezie e non riuscivo a spiegarmi quelle sue improvvise alterazioni del tono dell'umore.

Per un pò pensai che stesse attraversando un brutto momento sul lavoro ma al termine

di una delle tante discussioni che affrontammo in quel periodo mi disse che non era una questione di stress o di affaticamento”.

Magda



“Soffrivo interamente per questa situazione che non comprendevo.

Non avevo smesso di amarlo ed ero certa che lui amasse i suoi figli”.

Magda





“Sono davvero al limite, non riesco più ad avere pace in casa da quando la malattia si è manifestata in mia moglie, mi fa impazzire con manie e pensieri ossessivi, non riesce a migliorare con i farmaci che sta prendendo. Sento che sto per impazzire io, abbiamo avuto la diagnosi da poco e non riesco ancora a parlarne con nessuno, non so come comportarmi, cosa dire, fa troppo male e penso che chi non lo vive non lo può capire”.

Testimonianza anonima

“Mio marito ora ha bisogno di me per qualsiasi cosa, lo imbocco, lo lavo, ma non basta, nonostante le terapie lui urla giorno e notte. Prima ho preso l'aspettativa, alla fine ho dovuto lasciare il lavoro, lui sta peggiorando, ma anche io, sono stanca nel corpo e nella mente, mi sento sempre sul punto di scoppiare a piangere, cerco di trattenermi almeno davanti ai miei figli. Quando ci sono loro cerco di sembrare serena, ma sono terrorizzata dal fatto che anche loro possano aver ereditato questa malattia”.

Testimonianza anonima

Lo Studio ENROLL-HD

Descrizione dello studio clinico

Giuseppe De Michele



ENROLL-HD è uno studio internazionale sulla malattia di Huntington, definito di tipo osservazionale in quanto prevede la raccolta di informazioni cliniche e di campioni biologici, ma non la somministrazione di farmaci sperimentali. Quindi, i pazienti che partecipano allo studio ENROLL-HD vengono sottoposti ai trattamenti farmacologici consueti per la malattia in base alle loro specifiche necessità. La malattia di Huntington è una malattia genetica complessa, lentamente progressiva e rara (anche se non rarissima) perciò soltanto studi condotti su molti pazienti e con visite ripetute periodicamente per molti anni possono produrre su di essa importanti informazioni. Nel 2004 è nato per iniziativa dell'European Huntington's Disease Network (EHDN), un ampio studio osservazionale europeo sulla malattia, denominato REGISTRY. Nel 2006, in 42 centri di ricerca di Stati Uniti, Canada e Australia, è stato avviato uno studio (COHORT) con caratteristiche simili, per iniziativa dell'Huntington Study Group. Nel 2010 COHORT e REGISTRY hanno deciso di unire le loro forze per dare vita a ENROLL-HD, uno studio condotto in tutti e cinque i continenti e finanziato dalla Fondazione Cure Huntington Disease Initiative (CHDI), che ha sede negli

Stati Uniti. Possono partecipare allo studio ENROLL-HD non solo i pazienti con malattia di Huntington, ma anche i loro coniugi o partner ed i familiari, che si siano o meno sottoposti al test genetico per scoprire se sono portatori del gene. I partecipanti effettuano visite con cadenza annuale e tutte le informazioni raccolte vengono associate ad uno specifico numero identificativo, in modo tale da diventare anonime, per poi confluire in un sistema informatico protetto, che si trova nel Regno Unito. Quindi i medici che hanno effettuato la visita sono le sole persone che possono ricondurre le informazioni al partecipante. I campioni biologici - resi anch'essi anonimi - vengono inviati a Milano, dove si trova BIOREP, una biobanca centralizzata.

Grazie all'attiva ed entusiastica partecipazione di pazienti, famiglie, medici e ricercatori il successo di ENROLL-HD è stato straordinario. **ENROLL-HD è il più grande studio mai condotto su una malattia rara**; attualmente sono coinvolti 180 siti clinici in 21 nazioni di tutto il mondo e sono stati arruolati oltre 20.000 partecipanti. Il fine principale di ENROLL-HD è di studiare l'evoluzione naturale della malattia, ma esso costituisce anche un'importantissima piattaforma di ricerca che raccoglie i dati di pazienti potenzialmente arruolabili all'interno di sperimentazioni cliniche farmacologiche. Tali dati sono raccolti secondo una metodologia standardizzata nei centri di tutto il mondo e la possibilità di avere una numerosa coorte di pazienti con dati omogenei è di grandissimo interesse per ricercatori che vogliano studiare particolari aspetti della malattia e per aziende farmaceutiche e biotecnologiche che intendano sviluppare nuovi trattamenti per la malattia di Huntington.

Nell'ambito di ENROLL-HD, sono state pubblicate decine di studi scientifici e sono state delineate con precisione le caratteristiche cliniche della malattia e le tappe della sua evoluzione. Sono stati, inoltre, identificati i marcatori clinici, radiologici e biochimici in grado di determinare la progressione della malattia e - aspetto di fondamentale importanza - di misurare l'effetto di potenziali trattamenti sul decorso della malattia. Sono state messe a punto Linee Guida per l'utilizzo dei trattamenti farmacologici e riabilitativi tradizionalmente disponibili e sono stati condotti numerosi studi su farmaci sperimentali. L'ultimo capitolo, iniziato nel 2015, è il più entusiasmante, perché è stato



effettuato il primo trial clinico con un farmaco progettato per ridurre nei pazienti i livelli della proteina huntingtina mutata, responsabile della neurodegenerazione e quindi della sintomatologia clinica. I risultati dello studio, pubblicati nel 2019, sono stati decisamente positivi e si spera vengano presto replicati su un più vasto numero di pazienti.

Lo studio ENROLL-HD non prevede una fase di chiusura e probabilmente accompagnerà pazienti e ricercatori ancora per un lungo cammino. I soggetti che hanno partecipato alla ricerca sono stati spinti da ragioni personali ma anche da motivazioni altruistiche. Una migliore relazione con il team medico, il contatto con altri pazienti e famiglie, una miglior conoscenza della malattia e delle prospettive della ricerca sono tutte ragioni che portano ad una valutazione ampiamente positiva di questa esperienza.

Bibliografia

- Landwehrmeyer GB, et al. Data Analytics from Enroll-HD, a Global Clinical Research Platform for Huntington's Disease. *Mov Disord Clin Pract*, 2016; 4(2): 212-224.
- Tabrizi SJ, et al. Predictors of phenotypic progression and disease onset in premanifest and early-stage Huntington's disease in the TRACK-HD study: analysis of 36-month observational data. *Lancet Neurol*, 2013; 12(7): 637-649.
- Bachoud-Lévi AC, et al. International Guidelines for the Treatment of Huntington's Disease. *Front Neurol*, 2019; 10: 710.
- Tabrizi SJ, et al. Phase 1-2a IONIS-HTTRx Study Site Teams. Targeting Huntingtin Expression in Patients with Huntington's Disease. *N Engl J Med*, 2019; 380(24): 2307-2316.
- Davies E, et al. "It's being part of the big picture, even though you're a tiny jigsaw piece" - motivations and expectations of individuals participating in the Enroll-HD observational study. *J Community Genet*, 2020; 11(4): 421-432.

Le terapie in arrivo per la malattia di Huntington

Caterina Mariotti

Negli ultimi anni la ricerca clinica per la malattia di Huntington ha compiuto progressi davvero significativi. Infatti, oltre a studiare e sperimentare nuovi farmaci che possano contenere e attenuare i sintomi della malattia, si stanno attualmente sperimentando possibili strategie terapeutiche che si propongono di contrastare la progressione stessa della malattia. **Questi due approcci terapeutici possono naturalmente essere considerati complementari nell'idea che il paziente possa sia trovare sollievo da alcuni sintomi specifici della malattia, sia beneficiare di un decorso rallentato della malattia che ne cambi, almeno in parte, la storia naturale.** I farmaci che agiscono principalmente sui sintomi sono detti "sintomatici", mentre i farmaci che hanno lo scopo di fermare o rallentare il decorso della malattia sono detti "disease modifiers" ovvero "modificatori della malattia".

Appartengono a questa seconda categoria tutti i nuovi farmaci che hanno come obiettivo quello di ridurre la quantità della proteina huntingtina (mHTT) mutata, ritenuta la prima causa di degenerazione neuronale. Inizialmente, si è parlato di "silenzamento genico", per indicare che questi farmaci agiscono sui meccanismi cellulari di trascrizione del DNA, e riescono a modulare i livelli di produzione

della proteina dannosa. Non si tratta, tuttavia, di un vero e proprio silenziamento del gene, ma piuttosto di una parziale riduzione nella produzione della proteina. Sembra più corretto, quindi, definire questa strategia terapeutica regolazione o modulazione genica, ovvero "gene lowering".

A questa nuova categoria di farmaci appartengono diverse molecole il cui meccanismo d'azione si esplica nell'intervento selettivo sull'RNA messaggero (mRNA) dell'huntingtina allo scopo di ridurne la quantità. Pertanto, le principali strategie di intervento sono:

- Gli Oligonucleotidi antisenso (ASO)
- La terapia genica tramite un vettore virale
- Piccole molecole somministrate per via orale ad azione diretta sull'mRNA

1. Oligonucleotidi antisenso

Gli ASO sono molecole studiate per essere in grado legarsi in maniera complementare al precursore dell'RNA messaggero (pre-mRNA) di una specifica proteina. Il pre-mRNA trascrive l'informazione genetica presente in un determinato gene e serve a guidare la produzione della proteina corrispondente. Il legame dell'ASO all'mRNA della proteina huntingtina causa la degradazione dell'mRNA stesso e quindi riduce la produzione della proteina.

Essendo la malattia di Huntington una forma ereditaria autosomica dominante, vengono prodotti nelle cellule dei pazienti due tipi di mRNA: uno codifica per la proteina mutata e quindi patologica, e uno per la proteina con funzioni normali. Fino a poco tempo fa erano in corso due studi clinici, uno sponsorizzato da Roche e uno da Wave Life Sciences, per la valutazione dell'effetto terapeutico di molecole ASO. I candidati farmaci erano tra loro diversi. In particolare, la molecola prodotta da Roche (Tominersen) non era in grado di distinguere il pre-mRNA della proteina huntingtina patologica dal pre-mRNA di quella normale (entrambi prodotti dalle cellule dei pazienti con malattia di Huntington). In questo caso, l'effetto del farmaco avrebbe comportato una riduzione sia della proteina

mutata sia di quella normale, ma poteva essere somministrato indistintamente a tutti i pazienti. Al contrario, le molecole prodotte dall'azienda farmaceutica Wave Life Sciences, avevano la caratteristica di poter agire selettivamente solo sul pre-mRNA della proteina mutata. Il vantaggio di questo secondo approccio stava nel fatto di ridurre unicamente la proteina dannosa e conservare quella normale. Tuttavia, perché il trattamento potesse essere efficace doveva essere somministrato solo a una percentuale di pazienti che presentavano nel loro DNA un polimorfismo specifico necessario per distinguere le due molecole.

Purtroppo entrambi gli studi sono stati interrotti, in maniera indipendente e quasi nello stesso momento (primi mesi del 2021), per mancanza di efficacia clinica. Le analisi complete dei dati sono ancora in corso e bisognerà attendere questi risultati, per capire in quale direzione si muoverà la ricerca nel prossimo futuro.

1a. Lo studio clinico GENERATION-HD1 (Roche)

La sperimentazione con la molecola ASO Tominersen (RG6042, Roche) è iniziata nel 2019. Lo studio di Fase III era rivolto ad un grande numero di soggetti (791 pazienti seguiti in oltre 100 centri clinici in tutto il mondo). Lo stesso ASO, era già stato testato in studi di Fase I e II su un numero più piccolo di pazienti per verificarne la sicurezza (assenza di effetti collaterali gravi), e l'effettiva capacità di ridurre i livelli della proteina huntingtina mutata nel liquido cefalorachidiano dei soggetti trattati. Il trattamento con Tominersen aveva portato ad una riduzione dose-dipendente della concentrazione della proteina mHTT nel fluido cerebrospinale (la riduzione di huntingtina è arrivata al 42% nel gruppo a cui è stato somministrato il farmaco alla dose di 90 mg).

Lo studio, che inizialmente avrebbe dovuto avere una durata 2 anni, è stato interrotto a Marzo 2021, per decisione del Comitato Indipendente di Monitoraggio dei Dati (iDMC). Questo comitato è composto da esperti che hanno il compito di rivedere e controllare periodicamente i dati dei pazienti arruolati nella sperimentazione - ai quali Roche non ha accesso - per garantire la supervisione sulla salute dei pazienti e valutare l'effettivo rapporto tra

i rischi e i benefici della partecipazione allo studio. Infatti, tominersen è stato somministrato per via intratecale mediante puntura lombare ogni 2 mesi. I pazienti arruolati nello studio venivano assegnati in maniera casuale e in doppio cieco a tre diversi gruppi: un gruppo di pazienti riceveva una dose di farmaco ogni 2 mesi, un gruppo riceveva una dose di farmaco ogni 4 mesi e un gruppo riceveva soltanto placebo (le punture lombari venivano eseguite ma senza somministrazione di farmaco). Tale suddivisione aveva lo scopo di confrontare l'efficacia del trattamento nei pazienti che assumevano il farmaco rispetto ai pazienti che assumevano placebo. La locuzione "studio in doppio cieco" indica che i pazienti (e anche i medici) non possono sapere fino alla fine del trial clinico se hanno assunto il farmaco oppure no. Inoltre, poiché la somministrazione del farmaco avveniva per via intratecale, non era possibile somministrare il farmaco a domicilio o in altro luogo al di fuori dei Centri Clinici coinvolti nello studio.

La progressione della malattia nei pazienti è stata valutata tramite apposite scale neurologiche, immagini ottenute alla risonanza magnetica dell'encefalo, e dosaggi dei livelli di huntingtina mutata misurati nel fluido cerebrospinale. Il monitoraggio è stato eseguito anche con strumenti del tutto innovativi, come ad esempio l'utilizzo di un orologio in grado di registrare i movimenti del paziente durante l'arco della giornata e uno smartphone, per eseguire prove cliniche a casa, nel periodo tra una visita e l'altra. La raccomandazione diramata dall'iDMC non riguarda la sicurezza di tominersen e perciò i pazienti coinvolti nel programma di sviluppo del farmaco sono stati invitati a proseguire nelle visite di controllo anche senza la somministrazione del farmaco, in modo da completare la raccolta delle informazioni cliniche, assolutamente fondamentali per le ricerche future.

1.b Gli Studi clinici PRECISION HD (Wave Life Sciences)

Gli studi clinici PRECISION-HD1 e PRECISION-HD2 di Wave Life Sciences utilizzavano per la prima volta un approccio allele-selettivo, che mirava al silenziamento esclusivo del pre-mRNA dell'allele mutato mantenendo attivo quello sano. In essi erano in valutazione due nuove molecole silenzianti, WVE-

120101 e WVE-120102, che si riferivano a due distinti polimorfismi, cioè due varianti del DNA che non hanno un significato patologico e possono o meno essere presenti nei pazienti. Se presenti, questi polimorfismi permettono di distinguere l'mRNA della proteina mutata da quello della proteina sana. La somministrazione del farmaco avveniva sempre per via intratecale tramite puntura lombare. Purtroppo, a poca distanza dalla notizia dell'interruzione del trial clinico di Roche anche Wave Life Sciences ha comunicato lo stop ai programmi di ricerca PRECISION-HD1 e -HD2.

In entrambi i casi si trattava di protocolli di Fase Ib/IIa perciò allo stadio iniziale nei quali si testava soprattutto la sicurezza e i dosaggi di queste due nuove molecole ASO. Una prima analisi dei dati ha messo in evidenza che non vi sono cambiamenti significativi nei livelli di huntingtina mutata nei pazienti trattati con diversi dosaggi di ASO rispetto a quelli che hanno ricevuto il placebo. Wave Life Science ha, tuttavia, annunciato che non rinuncerà all'impegno contro la malattia di Huntington, puntando su una terza molecola con struttura innovativa rispetto alle precedenti, WVE-003, che sarà testata in uno studio clinico di Fase Ib/IIa.

2. Terapia genica tramite vettore virale

Si tratta di una strategia terapeutica simile a quella delle molecole ASO, in quanto l'obiettivo è sempre quello di ridurre la produzione dell'huntingtina mutata, agendo sull'mRNA necessario all'avvio delle reazioni chimiche ed enzimatiche che portano alla formazione della proteina. In questo caso, però la molecola complementare utile per il legame con l'mRNA non è un oligonucleotide bensì un micro-RNA.

Un interessante progetto di studio per la malattia di Huntington è stato predisposto da UniQure Biopharma, biotech olandese che ha sviluppato AMT-130, un prodotto di terapia genica attualmente in sperimentazione solo negli Stati Uniti all'interno di un trial clinico di Fase I/II.

AMT-130 è costituito da un vettore virale adeno-associato di tipo 5 (AAV5) in cui è inglobato un micro-RNA (miRNA) in grado di legarsi in maniera complementare al filamento di RNA specifico per la produzione dell'huntingtina mutata. In questa maniera la forma mutata - perciò tossica - dell'huntingtina non può più essere prodotta e danneggiare l'organismo.

La sperimentazione sui pazienti è iniziata a settembre 2019. Lo studio, condotto in doppio cieco, ha lo scopo di valutare la sicurezza e la tollerabilità di due diverse dosi di AMT-130 in pazienti con malattia di Huntington in fase iniziale. A differenza degli ASO che necessitano di somministrazioni ripetute, il protocollo di trattamento con un vettore virale richiede una sola somministrazione all'interno del tessuto cerebrale. Una volta all'interno delle cellule nervose, la molecola trasportata dal vettore virale garantisce la continua produzione di micro-RNA che serve per abbassare la quantità di huntingtina prodotta dalle cellule.

La somministrazione del vettore virale richiede però una delicata operazione neuro-chirurgica che viene eseguita sotto il controllo della risonanza magnetica, al fine di raggiungere le strutture del cervello maggiormente colpite dalla malattia di Huntington cioè i nuclei caudati. Tale modalità di somministrazione del farmaco è permanente e, dunque, e preclude ai pazienti trattati la partecipazione a qualsiasi altra sperimentazione clinica sulla malattia.

Il protocollo di studio è iniziato a giugno del 2020 negli Stati Uniti e prevede l'arruolamento di 26 pazienti da destinarsi a tre bracci di studio, uno con la dose più alta, uno con la dose più bassa e uno di controllo. Al momento della stesura di questo volume l'arruolamento della prima coorte di pazienti si è concluso in anticipo sui tempi stabiliti. Questa prima coorte di dosaggio è composta da 10 pazienti, 6 dei quali hanno ricevuto il trattamento con AMT-130 e 4 hanno ricevuto un intervento chirurgico fittizio. È prevista anche una seconda coorte che prevede l'arruolamento di 16 pazienti, 10 dei quali riceveranno un trattamento con AMT-130 e 6 un intervento chirurgico senza somministrazione di farmaco. Il monitoraggio dei pazienti sta proseguendo presso strutture specializzate nella gestione dei malati di Huntington ed i risultati definitivi dello studio sono previsti per il 2026.

3. Piccole molecole somministrate per via orale

Alcuni studi si stanno focalizzando sull'identificazione di piccole molecole che, analogamente agli ASO, agiscono riducendo l'mRNA della proteina huntingtina e abbassandone la produzione. Il vantaggio di queste molecole è che sono in grado di arrivare a tutti gli organi, compreso il cervello, anche tramite somministrazione per via orale, cioè come una comune compressa.

PTC Therapeutics ha avviato la sperimentazione su una molecola, chiamata PTC518, che agisce sull'espressione dell'huntingtina. Data la necessità di indirizzare efficacemente ogni regione del cervello, la molecola è stata progettata per attraversare la barriera emato-encefalica ed evitare efflussi, un vantaggio significativo per il trattamento di malattie neurodegenerative. Il farmaco di PTC Therapeutics è altamente selettivo, e agisce favorendo la degradazione dell'mRNA che porta alla produzione dell'huntingtina (HTT mRNA), riducendo così i livelli della proteina stessa. Nei modelli di studio pre-clinici basati sull'uso di cellule isolate dai pazienti con malattia di Huntington, PTC518 ha confermato la riduzione dell'HTT mRNA e nei modelli murini di malattia si è visto che tale abbassamento coinvolge le cellule di tutto il corpo.

PTC518 è attualmente oggetto di studio in un trial clinico di Fase I che prevede la somministrazione in volontari sani di dosi singole e multiple, a dosaggio crescente. La concentrazione del farmaco sarà oggetto di monitoraggio sia nel liquido cerebrospinale che nel sangue, e saranno misurati i livelli di HTT mRNA e delle proteine nelle cellule del sangue. Se i risultati saranno favorevoli, si prevede una sperimentazione del farmaco per valutarne l'efficacia nei pazienti con malattia di Huntington.

Un'altra molecola che potrebbe essere somministrata per via orale e causare la riduzione dei livelli di proteina huntingtina, è la molecola prodotta da Novartis e denominata Branaplam (LMI070). Branaplam è attualmente in fase di studio per il trattamento dell'atrofia muscolare spinale (SMA), una malattia genetica rara e progressiva, caratterizzata dalla perdita dei motoneuroni responsabili della funzione muscolare. In tale contesto il farmaco viene somministrato una volta

alla settimana e lo stesso regime di dosaggio può essere prevedibile anche per i pazienti affetti da malattia di Huntington per cui Novartis prevede di avviare uno studio di Fase II-b già nel 2021.

4. Altre sperimentazioni terapeutiche in corso

Una molecola, già sperimentata in passato, e che attualmente è tornata di interesse per i pazienti con malattie della malattia di Huntington, è la pridopidina. Si tratta di una molecola di piccole dimensioni che ha un'elevata affinità ed è un agonista selettivo del recettore Sigma-1 (S1R). Questo recettore è una proteina del reticolo endoplasmatico situata principalmente alla membrana mitocondrio-associata (MAM) che modula vari processi cellulari, tra cui la segnalazione del calcio, l'attività dei canali ionici e la risposta allo stress del reticolo endoplasmatico stesso. La pridopidina ha dimostrato di avere proprietà neuroprotettive mediate da S1R in numerosi modelli di malattia di Huntington in vivo e in vitro, incluso un chiaro effetto neuroprotettivo dose-dipendente contro la morte cellulare indotta dalla huntingtina mutata (mHTT). Nonostante sia un farmaco sperimentale (cioè non ancora approvato per la vendita al pubblico da alcuna autorità regolatoria in alcun Paese), la pridopidina è già stata sperimentata in diversi studi clinici nei quali ha suscitato un effetto positivo sulle capacità globali dei pazienti trattati in confronto al gruppo dei non trattati.

Attualmente ha preso avvio negli Stati Uniti, in Canada e in diversi paesi Europei uno studio clinico, sponsorizzato da Prilenia, nel quale saranno arruolati circa 480 partecipanti. Si tratta di PROOF-HD (PRidopidine Outcome On Function in Huntington Disease), un trial clinico di Fase III randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, a bracci paralleli, multicentrico, volto a valutare l'efficacia e la sicurezza della pridopidina in pazienti con malattia di Huntington in stadio precoce. Da studi precedenti i ricercatori hanno notato una possibile efficacia del farmaco nel rallentare la malattia particolarmente in pazienti che si trovano negli stadi iniziali di malattia (stadio I e II), favorendo quindi una stabilizzazione iniziale del quadro clinico. Tramite PROOF-HD medici e ricercatori intendono valutare ulteriormente l'effetto della pridopidina sulla capacità

funzionale, nonché sulle funzioni motorie e comportamentali negli individui con malattia di Huntington in stadio precoce. In questo studio di ricerca, la pridopidina sarà somministrata per via orale in compresse da 45 mg due volte al giorno per un totale di 90 mg al giorno. Il trattamento previsto è di almeno 65 settimane. Nei pazienti arruolati sarà osservata e studiata la quotidianità, valutando la capacità di continuare a lavorare, gestire le proprie finanze, svolgere le faccende domestiche e prendersi cura della propria persona.

In Italia i centri coinvolti in questo studio sono: l'IRCCS Casa Sollievo della Sofferenza di San Giovanni Rotondo (Foggia), la Fondazione IRCCS Istituto Neurologico Carlo Besta di Milano, l'Università degli studi Federico II di Napoli, l'Azienda Ospedaliero-Consorziale Policlinico di Bari e l'IRCCS Istituto delle Scienze Neurologiche di Bologna.

La difficile situazione mondiale dominata dalla pandemia suscitata dal virus SARS-CoV-2 ha fatto sì che alcune delle visite dello studio siano state svolte anche da remoto, tramite telefono. Lo scopo delle visite virtuali è di consentire ai partecipanti che non sono in grado di presentarsi all'appuntamento presso il centro di reclutamento di continuare lo studio. Le visite virtuali (ad esempio in telemedicina) saranno consentite per le procedure dello studio nelle stesse modalità delle visite eseguite di persona.

Infine, altre molecole con modalità di somministrazione in vena al momento in corso di studio sono: ANX005, un anticorpo monoclonale sviluppato da Annexion e attualmente in Fase II, VX15, un anticorpo monoclonale sviluppato da Vaccinex, diretto contro la semaforina4D, e in grado di interferire con la progressione dei processi neuro-infiammatori, e la valbenazina, un inibitore del trasportatore vescicolare delle monoamine di tipo II (VMAT2), sul quale risulta in corso lo studio clinico di Fase III KINECT HD, promosso da Neurocrine Biosciences e Huntington Study Group i cui risultati sono attesi nel 2021.

Ci sono due considerazioni principali che si possono fare al momento attuale e alla luce delle sperimentazioni in corso, appena interrotte, o ancora da cominciare: la prima è che i passi della scienza non sono mai predefiniti e

prevedibili. Bisogna cercare in tante direzioni possibili per trovare infine la strada giusta. In questi anni si è fatto tanto per le malattie neurodegenerative, e in particolare per la malattia di Huntington. Molte scoperte hanno permesso di portare idee nuove per tentare di raggiungere il traguardo tanto sognato di avere a disposizione una cura. **I pazienti e i medici impegnati nelle sperimentazioni cliniche hanno la possibilità di provare e condividere un'avventura unica fatta di sacrifici, di entusiasmo, e purtroppo a volte anche di delusioni.** Sono lunghi mesi in cui si lavora fianco a fianco (famigliari, pazienti, personale sanitario) con uno scopo che va al di là della singola persona, guidati dalla consapevolezza di avere sulle spalle il futuro di tutta la comunità dei pazienti e delle loro famiglie.

La seconda considerazione è quella che da tentativi ed errori sempre si impara. Nella ricerca una battuta d'arresto corrisponde sempre a un nuovo inizio e alla definizione di nuove prospettive. Questo capitolo "fortunatamente" è destinato a diventare obsoleto in pochissimo tempo. Siamo ansiosi di conoscere e decifrare i risultati di tutti gli studi in corso, con la speranza e la certezza di nuove prospettive, nuove idee, nuovi traguardi e, presto, anche nuove buone notizie.

Bibliografia

- Kwon D. Genetic therapies offer new hope against incurable brain diseases. Pubblicato online il 6 aprile 2021: <https://www.nature.com/articles/d41586-021-00870-x>
- Link al sito ClinicalTrials.gov: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03761849?term=Generation+HD1&draw=2&rank=1>
- Link al sito ClinicalTrials.gov: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03225833?term=Precision+HD&draw=2&rank=2>
- Link al sito ClinicalTrials.gov: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03225846?term=Precision+HD&draw=2&rank=1>
- Link al sito ClinicalTrials.gov: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04120493?term=AMT-130&draw=2&rank=1>
- Tabrizi SJ, et al. Targeting Huntingtin Expression in Patients with Huntington's Disease. N Engl J Med, 2019; 380(24): 2307-2316.
- Saudou F & Humbert S. The Biology of Huntingtin. Neuron, 2016; 89(5): 910-926.



CAPITOLO 6

Il futuro della malattia di Huntington. Speranze riposte nelle nuove frontiere della medicina

Elena Cattaneo

Obiettivo della ricerca clinica: quando dare inizio alle nuove terapie nel corso della vita?

Ferdinando Squitieri

Il futuro della malattia di Huntington

Speranze riposte nelle nuove frontiere della medicina

Elena Cattaneo

È pressoché impossibile prevedere oggi quali saranno le conquiste della scienza dei prossimi anni, da dove arriveranno e quali nuove frontiere di studio permetteranno di aprire. Le conquiste che nell'ultimo decennio hanno rivoluzionato la ricerca biomedica, ad esempio, sono nate grazie a risultati imprevisti di ricerche indirizzate su obiettivi spesso anche molto distanti.

Mi riferisco in particolare a due "scoperte per caso": il CRISPR-Cas9, tecnica che consente di intervenire sul DNA a un livello di precisione prima inimmaginabile, nata da anni di studi su frammenti di DNA "estraneo" nel genoma di un batterio e che è valsa il Premio Nobel per la Chimica 2020 a Emmanuelle Charpentier e Jennifer Doudna; e il silenziamento genico, scoperta nata mentre alcuni ricercatori interessati a studiare le piante volevano mettere a punto una strategia per rendere più viola una petunia. Ci provarono iniettando il gene per le antocianine, pigmenti responsabili dell'intensità di quel colore. Ma il fiore divenne bianco. Da qui arrivò la scoperta del meccanismo usato dalle cellule per riconoscere l'eccesso di gene-viola e "silenziarlo" con altre molecole (prodotte dal fiore stesso) di DNA complementari. Si è poi studiato come riprodurre quel meccanismo in laboratorio, in maniera mirata, cioè come costruire "pezzetti"

di DNA complementari ai geni da colpire che, riconoscendoli e legandosi ad essi, impedissero in tutto o in parte di esprimere le loro funzioni (o disfunzioni), "silenziandoli". Queste modalità di silenziamento genico sono da alcuni anni alla base di protocolli di terapie sperimentali per diverse malattie tra cui l'Huntington, malattia a cui il nostro laboratorio universitario di ricerca è interamente dedicato. Si mira a "spegnere" il gene Huntington che è mutato nelle persone che presentano la malattia. Essendo ad oggi impossibile "rimuoverlo" da ciascuno dei nostri neuroni, gli studi in corso stanno tentando di "silenziarlo" per renderlo incapace di trasformarsi nella proteina Huntington tossica. La via del "silenziamento genico" che sta catalizzando l'interesse della ricerca, dell'industria biotecnologica e farmaceutica si presenta con enormi potenzialità proprio perché mira a intervenire sulla causa primaria della malattia, cioè il gene mutato. Riuscirci con una malattia significa immaginare di poter intervenire in modo analogo su altre, causate da altri geni mutati. Studiosi di diversi enti e luoghi del mondo hanno quindi lavorato per produrre un piccolissimo pezzo di DNA a singolo filamento, complementare al gene Huntington mutato che si vuole colpire e silenziare.

Ed è il 2012 quando i ricercatori producono le prime prove su uno di questi silenziatori genici, un "oligonucleotide antisense" (ASO), contro il gene Huntington. Il suo effetto viene valutato per anni attraverso la somministrazione in topi e scimmie. Nel 2016, l'ASO denominato *HTT_{rx}*, sviluppato grazie all'alleanza tra ricerca accademica, IONIS e il colosso farmaceutico e scientifico Hoffmann-La Roche, diventa il "primo prodotto specifico per l'Huntington" iniettato nei pazienti. Attenzione: *HTT_{rx}* riconosce e colpisce sia il gene Huntington mutato che il gene Huntington sano. Ciascuno di noi ha infatti due copie dello stesso gene: la malattia si presenta quando uno dei due è mutato. Idealmente, dunque, si vorrebbe colpire solamente la "copia" mutata del gene, lasciando operativa l'altra copia di gene sano che sappiamo - anche dai nostri studi - essere importante per la funzione cerebrale. Ma un farmaco molecolare che distinguesse tra il gene Huntington mutato e quello sano, capace cioè di legarsi solo a 1 gene mutato per silenziarlo, non sembrava possibile all'inizio, in quanto le differenze tra i due geni sono strutturalmente minime e risiedono in quelle poche lettere CAG di cui si è parlato nei capitoli

precedenti. Si procede quindi con il farmaco HTTrx, il primo a fare davvero da apripista di una nuova e rivoluzionaria strategia che vuole portare ai nostri neuroni un pezzo di DNA silenziatore del gene malato. La possibilità che il farmaco riduca anche, parzialmente, l'attività e la funzione benefica del gene sano è un rischio calcolato (anche perché alcuni studi condotti su primati non umani dimostrano che la riduzione del gene sano indotta dalla somministrazione di HTTrx non causa gravi danni all'animale). Tuttavia queste considerazioni non vengono mai totalmente accantonate dalla comunità degli studiosi e delle aziende farmaceutiche che decidono di avviare altre strategie mirate alla produzione di farmaci molecolari selettivi per il gene mutato.

Intanto, gli enti regolatori autorizzano la sperimentazione clinica di Fase I mirata a valutare l'assenza di effetti collaterali ma anche a capire se HTTrx, silenziando il gene Huntington, riduca i livelli di proteina mutata tossica. Sono 46 i malati coinvolti. Abbiamo atteso con il fiato sospeso i risultati fino alla loro pubblicazione, nel 2019, sulla rivista scientifica *New England Journal of Medicine*. Le figure mostravano come all'aumentare della dose di farmaco HTTrx iniettato nei pazienti, cioè passando da 10 a 30, 60, 90, 120 milligrammi di HTTrx, si misurava una progressiva diminuzione dei livelli di proteina mutata. Non era la cura. Ma in 150 anni di storia della malattia un simile risultato non si era mai visto: si dimostrava che HTTrx, iniettato per via intratecale e quindi nel liquido spinale, aveva agito sul bersaglio giusto, cioè sul gene Huntington, "silenziandolo" e producendo una minor quantità di proteina mutata. Questo risultato, associato all'assenza di effetti collaterali sulle persone esposte al trattamento nella Fase I ha spinto le agenzie regolatorie ad approvare rapidamente il salto allo studio clinico di Fase III, con 660 pazienti reclutati in diversi centri clinici del mondo, anche del nostro Paese.

Quasi in parallelo con la sperimentazione di questo farmaco, anche l'azienda Wave ha sviluppato e avviato la sperimentazione su un nuovo ASO silenziatore per iniezione intratecale. Il candidato farmaco è disegnato per essere specifico per il gene Huntington mutato. Un importante passo avanti. Le prove della sua specificità per il gene malato sono tuttavia limitate ad alcune misurazioni in cellule in vitro. Manca una vera analisi preclinica in vivo, nell'animale

sperimentale. Tuttavia, su cellule in vitro, il farmaco si dimostra in grado di "silenziare" il gene mutato senza modificare l'attività del gene sano. L'azienda ottiene l'autorizzazione a procedere alle fasi cliniche sull'uomo. Molte altre aziende ed enti di ricerca si sono poi aggiunti, con strategie costruite anche grazie a queste prime strade esplorate da IONIS-Roche e Wave. Oggi sono in campo diversi colossi farmaceutici, moltissimi laboratori di ricerca, enti finanziatori, tutti impegnati su strategie diverse per rendere il silenziamento genico una strada terapeutica perseguibile.

Come spesso succede nella scienza, però, lungo la salita verso la vetta da conquistare, si è presentato un ostacolo. Nelle scorse settimane, infatti, le sperimentazioni cliniche condotte con i candidati farmaci Roche e Wave sono state interrotte quasi in contemporanea. Nella medicina moderna, l'iter verso l'auspicata registrazione e commercializzazione del prodotto (laddove si dimostri efficace) prevede che ogni sperimentazione clinica si avvalga di un Comitato Indipendente di esperti qualificati e autorevoli, che ne valuta ogni aspetto e che ha accesso ad ogni singolo dato. Il loro lavoro consiste nel valutare efficacia, effetti avversi e rapporto rischi/benefici di un trattamento sperimentale. Si tratta di un lavoro a tutela prima di tutto di malati e familiari, condotto a prescindere dagli aspetti economici e di investimento da parte delle aziende proprietarie dei candidati farmaci. Nelle fasi più avanzate dell'iter subentrano le agenzie regolatorie, come la Food and Drug Administration (FDA) negli Stati Uniti oppure la European Medicine Agency (EMA) in Europa, per valutare ogni dossier, incluse le analisi di questi comitati, prima di autorizzare l'immissione in commercio di un nuovo farmaco.

Nel caso della sperimentazione del candidato farmaco Roche e di quello Wave lo stop è arrivato lo scorso marzo, a stretto giro di posta, dai due comitati indipendenti. La sintesi delle valutazioni dei due comitati parla di "assenza di effetti collaterali" - non vi è quindi tossicità del trattamento - però informa che il rapporto "rischi/benefici" non giustifica la continuazione del trattamento. Quali sono i problemi? Forse di dose? Di insufficiente spegnimento del gene mutato in vivo? Di spegnimento indesiderato del gene sano? Di reazioni infiammatorie al trattamento? Di scarsa accessibilità del farmaco al tessuto nervoso? O di scarsa

diffusione nel tessuto bersaglio? Non lo sappiamo. Bisognerà attendere i dati – prossimi ad essere resi pubblici – che hanno indotto i due comitati a decidere il blocco delle sperimentazioni, e quindi studiarli per capire come e se sia possibile migliorare le molecole in studio o la strategia di somministrazione per proseguire la sperimentazione. Oppure se si debba tornare ai nastri di partenza con un nuovo prodotto e nuovi test.

Questo blocco è stato un duro colpo per tutti, per i malati e i loro familiari, per tutti coloro che dedicano ogni energia alla ricerca della cura e al sostegno delle persone affette dalla malattia. Ma sappiamo anche che non è affatto “la fine” e che il silenziamento genico continuerà ad essere una delle strade maestre della ricerca. Centinaia di studiosi, ricercatori, enti, anche grazie alle tante competenze delle aziende farmaceutiche, proprio ora sono in campo per capire, discutere, ricercare, modificare questo percorso che in tanti avevamo abbracciato.

La sperimentazione clinica rappresenta la fase finale di decenni di ricerca. È il momento che più di tutti accende le speranze. Ma non dobbiamo dimenticare che si tratta sempre e comunque di “una sperimentazione” il cui esito non è mai garantito a priori. Anche noi ci entusiasmiamo ogni giorno nella speranza di vedere trasformato un risultato di ricerca di base in una cura. Anche noi esultiamo nei nostri laboratori ad ogni conquista che ci avvicini al risultato finale. Anche noi soffriamo per le cadute. Ma sappiamo rialzarci, sempre. Oggi siamo chiamati ad accettare una dura realtà. Il miglior modo per farlo è affrontarne ogni dettaglio insieme, ed è quello che succederà nei prossimi giorni e settimane. Poi troveremo un nuovo binario su cui ripartire. Forse questa volta il processo sarà più veloce, forse no, ma si potrà contare sul tanto lavoro già fatto alle nostre spalle, fallimenti compresi. Il percorso verso il trattamento della malattia di Huntington continua. Contribuiremo con nuove idee, alleanze, esperimenti, lavoro incessante, reagiremo – se servirà – ai prossimi fallimenti. Ma non ci fermeremo.

Obiettivo della ricerca clinica

Quando dare inizio alle nuove terapie nel corso della vita?

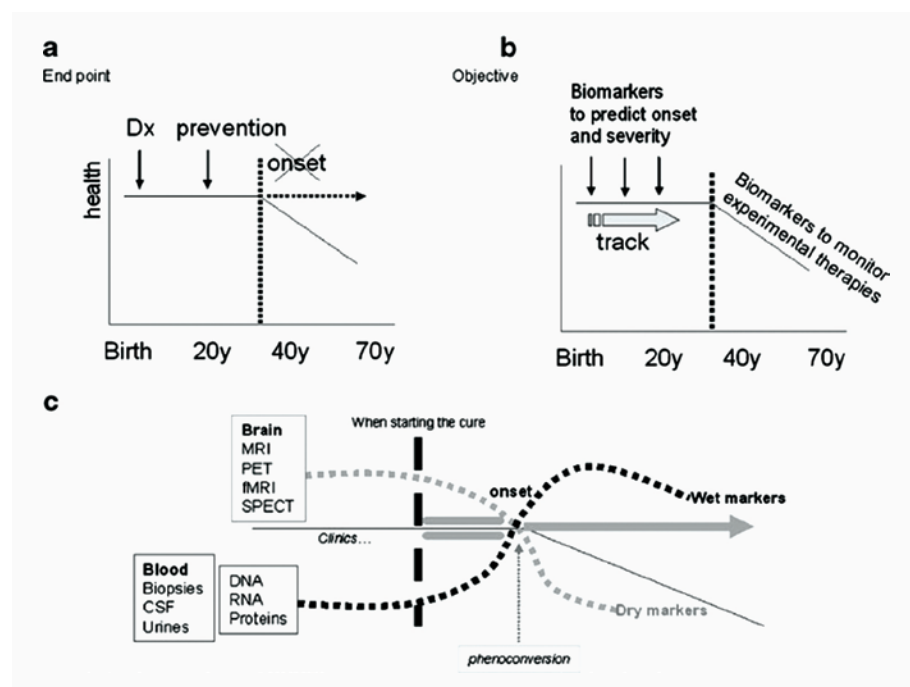
Ferdinando Squitieri

Per poter rispondere a questo quesito, una volta disponibili terapie in grado di modificare il decorso della malattia di Huntington, occorrerà migliorare le conoscenze essenzialmente su due fronti:

1. Disporre di affidabili indicatori di malattia;
2. Avere sufficiente garanzia sugli effetti tossici, a lungo termine, dei farmaci.

La ricerca mondiale sta investendo risorse significative per identificare biomarcatori, ovvero indicatori biologici capaci di fornire informazioni sulla rapidità con cui il processo patologico si sviluppa nel corso della vita, attraverso progetti che coinvolgono network di ricercatori da ogni parte del mondo. ENROLL-HD ed HDClarity, sono due esempi importanti di ricerca osservazionale, sostenuti dalla fondazione americana Cure Huntington Disease Initiative (CHDI), che includono, tra gli altri, anche questo ambizioso obiettivo ed a cui alcuni ricercatori contribuiscono. La possibilità di dosare, nei tessuti umani, i livelli della proteina huntingtina o di prodotti di degradazione delle cellule nervose come i neurofilamenti, solo per citare alcuni esempi, rappresentano alcuni dei tentativi più recenti, che hanno già evidenziato modifiche biochimiche fino a 24

anni prima che sintomi diventino visibili nei pazienti. L'uso di sofisticati strumenti di imaging (Risonanza Magnetica ad alta risoluzione, Tomografia ad Emissione di Positroni, Spettroscopia) rappresenta un altro valido esempio che identifica, già oggi, modifiche delle strutture e delle funzioni cerebrali in largo anticipo. **Tutti questi approcci dovranno essere validati, nel corso degli anni, per ottenere le conferme necessarie dal mondo scientifico.** La figura sottostante mostra una simulazione di ciò che ci si potrebbe aspettare: intervenire quanto più precocemente possibile, per modificare il decorso del processo patologico già in fase presintomatica, ritardando l'insorgenza e rallentando la severità del decorso della malattia (Fig A), grazie a biomarcatori in grado di prevedere l'inizio, ma anche la severità dell'evoluzione (Fig B). Idealmente, un insieme di biomarcatori di diversa natura potranno, un giorno, aiutarci a monitorare sia l'evoluzione della malattia che la risposta terapeutica (Fig C).



Tuttavia, la natura ambigua ed imprevedibile dell'eterogeneità delle manifestazioni cliniche e la mancanza di riscontro di una sicura correlazione tra la biologia e la clinica nelle fasi iniziali, non consentono ancora di determinare con certezza se si sia, o meno, in una fase della vita ove la malattia comincia ad affacciarsi in una maniera subdola e non necessariamente riconoscibile. In questo scenario, la fase che precede le manifestazioni cliniche evidenti può rappresentare una condizione di fragilità per le persone portatrici di una mutazione che ancora oggi rimane poco riconoscibile e, pertanto, trascurata dal mondo medico, dalla società e dalle istituzioni. In questo senso, questa condizione rappresenta una fragilità irrisolta sia sul piano assistenziale che sociale ed amplifica il senso di stigma di chi vi si ritrova. Nel momento in cui saranno disponibili terapie in grado di modificare il decorso della malattia, ci si aspetterà di intervenire abbastanza in anticipo rispetto a queste condizioni cliniche poco riconoscibili, ma comunque dalla ricaduta penalizzante sulla vita delle persone a rischio.

È proprio qui che si apre il secondo fronte essenziale da considerare: la garanzia sugli effetti tossici dei farmaci a lungo termine ed il rapporto costo beneficio delle diverse cure neuroprotettive. Esse saranno, presumibilmente, combinate tra di loro e necessariamente associate anche a terapie sintomatiche. Sarà improbabile che una sola terapia possa rappresentare la cura risolutiva di una patologia così complessa. **Pertanto, nell'ottica di un inizio quanto più precoce possibile, non si potrà prescindere dalla tossicità dei farmaci a lunghissimo termine, trattandosi, nel caso della malattia di Huntington, di una patologia cronica.** Qualsiasi terapia, farmacologica, genica o genetica, che intendesse ritardare l'insorgenza della malattia o rallentarne il decorso, andrà somministrata molto prima dei sintomi iniziali con un'aspettativa di molti anni di monitoraggio. Questa è sicuramente la più difficile scommessa della ricerca scientifica mondiale, dove gli aspetti legati al costo dei farmaci, agli effetti collaterali potenziali (non sempre chiaramente evidenziati durante le sperimentazioni), ai benefici attesi a medio e lungo termine si incrociano tra di loro e richiederanno il confronto tra industria, comunità dei pazienti, mondo della ricerca ed istituzioni. Tutto ciò determinerà nuove Linee Guida terapeutiche che dovranno necessariamente indicare quando iniziare una cura nella vita di

un paziente (alla nascita? poco prima dell'inizio dei sintomi?), quali associazioni terapeutiche consentire e con quale rischio sulla qualità della vita. Nel frattempo, d'accordo, almeno su questo, con Ippocrate: primum non nocere.

Bibliografia

- Tabrizi S, et al. Huntington disease: new insights into molecular pathogenesis and therapeutic opportunities. *Nat Rev Neurol*, 2020;16(10): 529-546.
- Scahill RI, et al. Biological and clinical characteristics of gene carriers far from predicted onset in the Huntington's disease Young Adult Study (HD-YAS): a cross-sectional analysis. *Lancet Neurol*, 2020; 19(6): 502-512.
- Squitieri F. & Ciarmiello A. Key role of nuclear medicine in seeking biomarkers of Huntington's disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2010; 37: 1124-1127.

Postfazione

Raccontare le malattie rare, cogliere i bisogni che ci sono attorno, capire come si evolve la percezione e la sensibilità nell'opinione pubblica, e dunque anche nelle istituzioni, è sempre una sfida difficile. Ogni persona vive la sua malattia, ogni famiglia la sua storia, ogni epoca è fortemente influenzata dai progressi della scienza, e dai successi, dalle prospettive e anche dai fallimenti della medicina. E se raccontare 8.000 diverse malattie rare - come OMAR cerca di fare da 11 anni - è complicato, lo è ancor di più quando ci si trova di fronte ad una malattia che rappresenta, essa stessa, solo nel nome, la complessità.

La malattia di Huntington è un paradigma di questa complessità. Con i suoi mille volti tutti diversi, con variabilità macroscopiche nell'età di insorgenza e nella complessa sintomatologia, con forti implicazioni sul piano psicologico e relazionale, tanto impattanti quanto complesse da visualizzare, con il suo decorso spesso lento e silenzioso nelle prime fasi che la rende incomprensibile ai più. Per non parlare delle implicazioni etiche, che da sole potrebbero meritare non un capitolo, bensì un altro libro. Così complessa da diventare difficile da raccontare. L'emblema più evidente di questa incapacità di comunicarla è quello stigma che accompagna da secoli la malattia e che fatica a ridursi anche nelle

civiltà più evolute ed educate. Perché la malattia di Huntington è senza dubbio patologia fisica, talvolta così evidente da essere identificata con una danza, 'il ballo di San Vito', ma anche, ed in maniera drammatica, malattia della psiche, al punto da far registrare un tasso altissimo di suicidi: un mix che in passato dava addirittura adito a parlare di possessioni demoniache.

Huntington significa malattia dell'individuo - uomo o donna in egual misura - ma senza alcun dubbio anche malattia della famiglia, tramandata di generazione in generazione e non di rado trattata come 'affare di famiglia': qualcosa da tenere dentro, in un misto di stigma, paura e vergogna.

Le persone e le famiglie che vivono questa patologia sono portatrici, anche nel nostro mondo civilizzato e nonostante il sistema sanitario universalistico del nostro Paese, di enormi bisogni insoddisfatti: bisogni medici, certamente, ma anche assistenziali, sociali, lavorativi, di inclusione. Poco avremmo potuto fare per risolvere il forte bisogno di una terapia, che vogliamo sperare possa arrivare in un prossimo futuro, ma abbiamo pensato che fosse invece possibile, con l'aiuto delle Associazioni e delle stesse famiglie Huntington, attrarre uno sguardo su tutti gli altri bisogni, quelli che potrebbero trovare soddisfazione già oggi.

Per la malattia di Huntington, certamente, ma non solo. La malattia di Huntington può rappresentare un caso di studio e, a vario titolo, un modello per altre malattie complesse, in modo particolare per quelle con una forte componente psichiatrica, poiché è lì che spesso si celano stigma, vergogna e paura, che costituiscono l'anticamera di modelli di presa in carico ancora oggi quasi totalmente fondati sull'impegno dei familiari e dei caregiver, figure che spesso coincidono. Un ruolo, quello dei familiari, che è certamente importante, che viene svolto con amore e dedizione, ma che in nessun caso può essere motivo per lo Stato di ritirarsi; la tendenza al 'farsi carico' delle famiglie non può essere giustificazione per il tenersi in disparte del sistema socio sanitario.

Per questo riteniamo che la malattia di Huntington, così come altre malattie ad alta complessità e forte impatto - psicologico, sociale ed anche economico - debbano necessariamente uscire oggi dalla dimensione familiare e diventare,

finalmente, una questione pubblica, di cui ci si faccia carico a tutti i livelli e non solo in ambito sanitario, ma anche in quelli inerenti al lavoro, all'integrazione, e non da ultima anche la comunicazione, perché la diffusione di idee corrette è il miglior supporto alla realizzazioni di azioni valide.

Ci auguriamo di aver saputo affrontare questa sfida e che questo Libro Bianco possa diventare un mattoncino in più nella costruzione di una nuova e migliore realtà.

Francesco Macchia

Osservatorio Malattie Rare

O.Ma.R. - Osservatorio Malattie Rare rappresenta la prima e unica agenzia giornalistica, in Italia e in Europa, interamente dedicata alle malattie rare e ai tumori rari. Da circa un decennio, l'intuizione editoriale della giornalista Ilaria Ciancaleoni Bartoli è diventata la più affidabile fonte di informazione sul tema della rarità in sanità. La testata giornalistica è consultabile gratuitamente online e si rivolge a tutti gli stakeholder del settore. La mission dell'Osservatorio è produrre e far circolare una informazione facilmente comprensibile, ma scientificamente corretta, su tematiche ancora poco note, mettendo le proprie competenze a disposizione degli altri media, dei pazienti e di tutti gli stakeholder del settore. La correttezza scientifica è assicurata da un accurato vaglio delle fonti e dal controllo di un comitato scientifico composto dai maggiori esperti del settore.