

Cenni alla storia e ai pregiudizi sulla sindrome di Rett e ai trattamenti farmacologici al vaglio dell' evidenza scientifica

Dr Giorgio Pini

La sindrome di Rett è forse la malattia che, tra le ultime ad essere scoperta, ha avuto il più grande sviluppo di conoscenze in un tempo relativamente molto breve. I misteri che l'hanno avvolta sono stati via via svelati dalla scienza. Il primo dei misteri è come può essere stato che nella storia dell' uomo in cui esistono numerose documentazioni di malattia come la demenza, l'epilessia, le malattie mentali, ammantate spesso da interpretazioni demoniache, non esiste nessuna descrizione di un disturbo palese come quello della sindrome di Rett, che riconosce manifestazioni esteriori così tipiche, come i disturbi del respiro, disturbi del movimento, la perdita del linguaggio e dell' uso delle mani alterato da caratteristiche stereotipie. Evidentemente queste alterazioni venivano confuse con altri disturbi del sistema nervoso, scambiate per paralisi o disturbi del comportamento. Solo nel 1966, Andreas Rett, traccia un quadro clinico completo della malattia.

Altro mistero riguarda il silenzio che per altri 17 anni ha avvolto questa malattia, fino al riconoscimento internazionale avvenuto solo nel 1983 ad opera di un team europeo: svedese, portoghese e francese. Per molti anni ancora la malattia è stata ritenuta, in analogia ad altri, un quadro neurodegenerativo, al pari dei disturbi parkinsoniani o delle demenze, ma già alla fine dell' ultimo secolo molti studiosi, in assenza di lesioni anatomopatologiche specifiche di degenerazione, e convinti della eziologia genetica, puntavano sull' ipotesi di un disturbo del neurosviluppo. Appena prima degli albori del nuovo millennio Huda Zoghby dimostra la presenza di una mutazione genetica del MECP2.

Purtroppo ancora oggi la malattia è misconosciuta, siamo in presenza di diagnosi errate anche di fronte a quadri clinici eclatanti. Nei giorni scorsi ho avuto un colloquio telefonico con i parenti di una donna di 55 anni con frequenti polmoniti, la cui diagnosi è stata sospettata e confermata soltanto lo scorso anno, grazie all' intervento di una madre di una delle associazioni oggi qui presenti.

Diagnosi di Rett tardive sono poi frequentissime nel gruppo delle bambine diagnosticate erroneamente autistiche.

Dal 1989 sono iniziate una serie crescente di studi mirati alla terapia su popolazioni di persone con Sindrome di Rett (tab 1) . Nel 1986 Hass studia l'efficacia della terapia chetogena sull' epilessia, nel 1990 Zappella studia gli effetti della terapia con Parlodel (dopaminergico) sui disturbi motori, quindi nel '94 è la volta di Percy con la sperimentazione del Naltrexone. Nel '98 è la volta della lamotrigina e della melatonina. Nel '99 viene sperimentata la L Carnitina (Australia) e nel 2001 la Cerebrolisina (Russia). Quindi la stimolazione del nervo vago per le epilessie farmaco-resistenti e varie sostanze integratrici (Betaina e acido folico, omega tre e creatina). I risultati, spesso controversi o non replicati in altri studi, hanno mostrato risultati parziali e spesso relativi a singoli aspetti della malattia: l'epilessia, la crescita, l'attenzione, le funzioni cardiache etc).

Tabella 1 . Lista dei trial clinici effettuati nella popolazione Rett

Dieta chetogena	Hass 1986
Bromocriptina (dopaminergico)	Zappella 1990
Naltrexone (per disturbi respiratori)	Percy 1994
Lamotrigina (epilessia ed umore)	Stenborn 1998
Melatonina (ritmo circadiano)	Mc Arthur 1998
L carnitina	Ellaway 1999
Cerebrolisina	Gorbachevskaya 2001
Stimolazione nervo vago (epilessia)	Wilfong 2006
Folato e betaina	Glaze 2009
Creatina	Freilinger 2011
Acidi grassi Omega 3	De Felice 2012

Tabella modificata, tratta da Treating Rett Syndrome: Current approaches and new treatments. Tropea D, Wrigley S and Pini G. 2016 (ISBN 978-1-63463-920-0)

Esiste un sito, accessibile a tutti che permette di verificare quali studi sono attualmente in corso nel mondo. Il sito è www.clinicaltrials.gov . Ecco i principali (tab 2):

Tabella 2 **Trattamenti in studi controllati**

Glatiramer acetato (Copaxone) usato per Sclerosi Multipla (SM)	ClinicalTrials.gov NCT02023424 NCT02153723
Fingolimod usato per SM	NCT02061137
EPI-743	NCT01822249
Chetamina	NCT02562820
Desimipramina	NCT00990691
Sarizotan	NCT02790034
Destrometorfano	NCT01520363 (Naidu S.)
Destrometorfano e Donezepil (Aricept)	- (Naidu S.)
IGF1	NCT01777542
NNZ -2566	NCT01703533

Tabella modificata, tratta da Treating Rett Syndrome: Current approaches and new treatments. Tropea D, Wrigley S and Pini G. 2016 (ISBN 978-1-63463-920-0)

Glatiramer acetato (Copaxone) e Fingolimod (entrambi utilizzati nella sclerosi multipla), EPI -743 e, chetamina, desipramina, Sarizotan ed NNZ – 2566 (trofinetide). Infine Destrometorfano e IGF1. Nel sito, solo queste ultime due sostanze riportano anche i risultati pubblicati. Per il primo è stata accertata la sicurezza ed è ancora in corso un altro studio per valutarne l'efficacia generale, per il secondo il trial condotto a Boston, viene confermata la sicurezza, ma il confronto tra trattati con il farmaco e quelli con placebo non rivela differenze significative; sebbene, nel testo vengono citati i lavori effettuati presso il nostro Ospedale della Versilia, che riportano aspetti positivi e che inducono gli autori ad ipotizzare, a fronte di alcuni successi importanti, che la terapia sia efficace solo su alcuni e sostanzialmente inefficace su altri. Strepitosi miglioramenti sul piano cognitivo in

una bambina sono andati perduti in corso del trattamento per la comparsa di crisi convulsive, incrementi delle abilità cognitive e del coordinamento motorio in altre. Al riguardo si segnala una recentissimo lavoro in corso di pubblicazione dove l' IGF1 in associazione a melatonina e ad una formulazione orale di ribes nigro (potente antiossidante e stimolatore del cortisolo endogeno) ha prodotto miglioramenti significativi in un singolo caso clinico. Alla luce di questi risultati, in collaborazione con il Trinity College di Dublino, stiamo studiando dei marcatori neurofisiologici che potrebbero predire quali sono le pazienti che trarrebbero il massimo beneficio dal trattamento.

Sono trascorsi 50 anni dalla scoperta della sindrome di Rett

Agli inizi era in discussione se la sindrome di Rett fosse una malattia degenerativa o una malattia dello sviluppo neurologico, era considerata malattia rarissima, non si conosceva il gene implicato, si lavorava sugli alberi genealogici per capire le modalità di trasmissione, si riteneva che la mortalità fosse molto elevata e si facevano tutti gli sforzi perché gli addetti ai lavori imparassero a riconoscere la sindrome e la distinguessero finalmente dall' autismo, insieme al quale era classificata.

Oggi tutto sembra ribaltato, infatti si lavora per conoscere la connessione tra l'una e l'altro perché dalla conoscenza dell'una si possono aprire strade per la migliore comprensione dell'altro e del ruolo giocato dalla genetica.

La scoperta del gene alterato ha permesso di comprendere i meccanismi che portano una bambina sana ad attraversare gli stadi di arresto e regressione della malattia, a perdere l'uso delle parole e delle mani. Il gene è stato riconosciuto alterato in oltre il 90% delle bambine con la sindrome nella forma classica, non spiega tutti casi con diagnosi clinica. Si conoscono casi in cui la mutazione non dà segni di sé o non comporta disturbi sovrapponibili a quelli della malattia ed inoltre si sono scoperti geni diversi dal MECP2, come il FOXP1 ed il CDKL5, che giustificerebbero due varianti della sindrome, quella congenita (Rolando) e quella a comparsa precoce di epilessia farmacoresistente (Hanefeld).

Anche il dato della frequenza della malattia, grazie alla capacità di riconoscere forme atipiche e alla possibilità di fare diagnosi di certezza (test genetico) risulta aumentato: un caso su 10000 femmine contro una su 15 -20.000 del passato.

Per quanto riguarda poi l'evoluitività oggi, come detto, non si deve più parlare di malattia degenerativa ma piuttosto malattia dello sviluppo neurologico. Infatti gli studi anatomopatologici non hanno mai messo in evidenza processi infiammatori o segni di degenerazione delle cellule nervose.

Anche sulla mortalità si è cambiato giudizio: la sindrome –scriveva Alison Kerr- è compatibile con una vita lunga, sana e felice. Così come, contro vecchi pessimistici giudizi, dopo la regressione, è possibile che le bambine sviluppino una più ampia gamma di interessi, processi di apprendimento e capacità di scelta.

Queste vicende e considerazioni sono stati i presupposti per un grande incremento di studi che hanno portato ad una sensazionale scoperta fatta quasi contemporaneamente da Adrian Bird a Edimburgo e da Emanuela Giacometti a Boston relativa ad interventi genetici atti a fare regredire la malattia nel topolino Rett. Il recupero pressochè totale dei disturbi nel topo Rett ha aperto la possibilità di una cura, anche nelle bambine, dimostrando che con interventi genetici nell' animale affetto è possibile riattivare le sinapsi bloccate e riavviare lo sviluppo. La cautela è obbligatoria perché i risultati ottenuti sull'animale vanno trasferiti all' uomo, ma la speranza deve essere sostenuta dall'entusiasmo e da una sempre crescente cooperazione nazionale ed internazionale.