

ATASSIA DI FRIEDREICH

Opuscolo informativo sull'ATAXIA DI FRIEDREICH per adolescenti di 13-17 anni

Originariamente compilato da Helen Kearney - adolescente irlandese affetta da atassia di Friedreich. Ha studiato Scienze a scuola per 3 anni.

Adottato per l'uso da parte dell'ERN-RND dalla dott.ssa Mary Kearney, European Patient Advocate nel 2022.

Introduzione

L'ataxia di Friedreich (FA) è una malattia debilitante, che accorcia la vita, degenerativa, rara, neuro-muscolare, genetica. L'insorgenza dei sintomi può variare dall'infanzia all'età adulta. Inizialmente, i sintomi includono goffaggine nei movimenti, debolezza e perdita di massa muscolare, che causano un'instabilità nello stare in piedi e nel camminare che può essere scambiata per ubriachezza. È stata descritta per la prima volta nel 1863 da un neurologo e patologo tedesco di nome Nicholas Friedreich.

Il termine atassia deriva dalla parola greca "ataxis" che significa "senza ordine" o "scoordinato". La malattia inizia di solito con una certa goffaggine, con la caduta di oggetti dalle mani, con la tendenza a camminare vicino a un muro. L'ataxia può colpire le dita e le mani, le braccia e le gambe, il corpo, il linguaggio, la deglutizione o il movimento degli occhi. Esistono diversi tipi di atassia (si veda l'opuscolo del paziente ERN sull'ataxia).

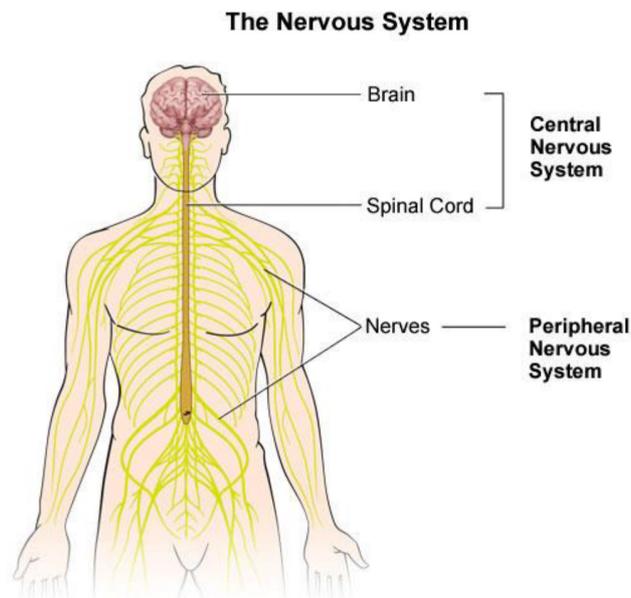


Figura 1: Dettagli del sistema nervoso Per gentile concessione della UC San Diego Health

La FA è causata dal deterioramento di:

- una parte particolare del cervello, il cervelletto,
- midollo spinale e
- nervi (noti come nervi periferici) del corpo.

Anche se la malattia è legata al cervello, non influisce sull'intelligenza. La FA è un disturbo progressivo e peggiora lentamente fino al punto in cui i pazienti hanno bisogno di una sedia a rotelle. Non esiste ancora una cura, ma la ricerca è in corso. Il test genetico per la FA è stato scoperto nel 1996. L'ataxia di Friedreich (FA) viene ereditata da entrambi i genitori ed è nota come atassia recessiva.

Che cos'è un'atassia recessiva?

Un'atassia recessiva è una condizione che si trasmette ricevendo il gene difettoso da entrambi i genitori. I genitori stessi raramente presentano sintomi, ma ciascuno è portatore di un gene recessivo.

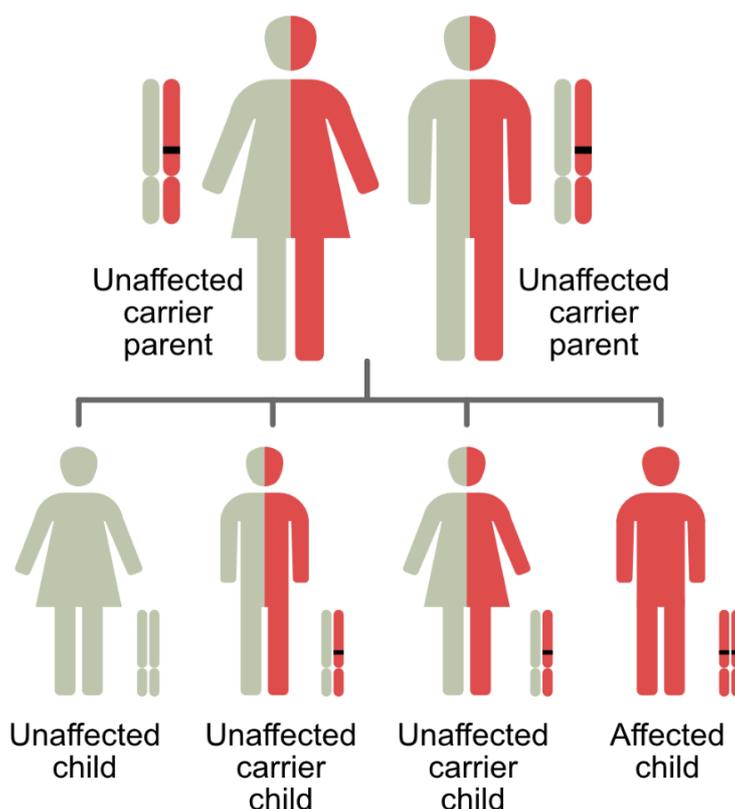


Figura 2: Come si eredita un'atassia recessiva;
per gentile concessione della Rete Europea di Ricerca,
gruppo Malattie Neurologiche Rare

Un gene recessivo può essere trasmesso per generazioni e la famiglia non si accorge di avere il gene difettoso fino a quando persone con lo stesso gene anormale non hanno figli insieme.

I figli di genitori con i geni recessivi dell'atassia hanno le seguenti probabilità genetiche per ogni figlio che potrebbero avere:

- 1) una probabilità del 25% di non avere la malattia,
- 2) una probabilità del 50% di essere portatore senza manifestare sintomi e
- 3) una probabilità del 25% di avere la malattia.

Sintomi

L'atassia di Friedreich può presentarsi in diversi modi. La presentazione più comune è la goffaggine nello svolgimento di piccoli compiti, come trasportare bevande, cadere quando si salgono le scale, inciampare nel buio, ecc. Occasionalmente, la curvatura della colonna vertebrale (scoliosi) o le difficoltà cardiache possono essere un segno di presentazione. I sintomi si manifestano solitamente tra i 5 e i 15 anni di età, ma possono presentarsi anche in età più giovane o più avanzata.

Altri sintomi precoci sono la debolezza delle gambe, l'instabilità nella posizione eretta e la difficoltà a camminare. In genere, le persone affette da FA possono allungare troppo o troppo poco le gambe quando camminano; inoltre, i piedi possono essere più alti del necessario quando si cammina e appoggiati troppo forte al suolo.

Di solito, la FA porta l'individuo a utilizzare una sedia a rotelle entro 8-10 anni dalla diagnosi. Tuttavia, con l'uso crescente di diversi ausili per la deambulazione, è possibile non avere bisogno di una sedia a rotelle per un periodo più lungo.

La FA è una condizione lentamente progressiva, senza remissioni. Gli scienziati descrivono la progressione in due fasi: la fase ambulatoria, in cui la persona è in grado di camminare, e la fase non ambulatoria, in cui il paziente non è in grado di camminare.

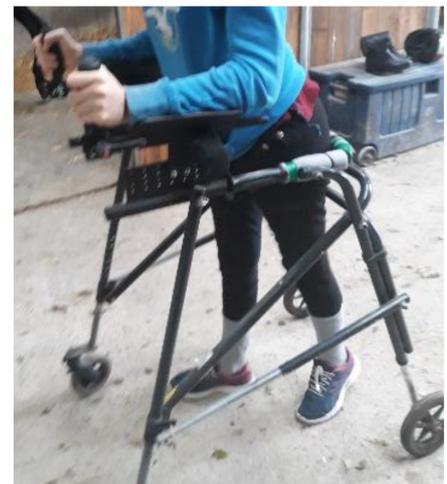


Figura 3: Camminatore posteriore

Lo stadio deambulatorio è caratterizzato da una diminuzione o assenza dei riflessi muscolari, oltre che da passi instabili durante gli spostamenti. I pazienti presentano generalmente un tallone rialzato e dita dei piedi flesse che producono una deformità del piede nota come piede di Friedreich. La perdita della sensibilità tattile può verificarsi nelle braccia e nelle gambe.

Nella fase non deambulatoria i pazienti hanno difficoltà a camminare, tanto da dover utilizzare una sedia a rotelle o un altro ausilio ortopedico. Questo accade normalmente nella seconda o terza decade di vita. Le mani e le braccia vengono colpite, rendendo difficile la scrittura e altri compiti. Si verificano disturbi della voce, irregolarità nell'intonazione e nell'intensità e altre alterazioni della qualità della voce, come il controllo dei muscoli del linguaggio. Può diventare sempre più difficile stare seduti in posizione eretta.

Diagnosi

Quando un paziente presenta sintomi che assomigliano a quelli dell'atassia, è importante che venga visitato da un neurologo. In genere, la valutazione prevede:

1. Visita medica
2. Analisi del sangue
3. Radiografia per la ricerca di anomalie nel cervello e nel midollo spinale.

Radiografie che potrebbero essere incluse:

- a) TAC cerebrale (una sofisticata tecnica a raggi X per l'imaging del cervello e/o del midollo spinale),
- b) Risonanza magnetica cerebrale (risonanza magnetica del tessuto corporeo, compreso l'encefalo e/o il midollo spinale)

Nell'atassia di Friedreich la risonanza magnetica mostra alterazioni minori del cervelletto. L'impatto maggiore dell'atassia nella FA è dovuto all'atrofia del midollo spinale.



Figura 4: Scanner per risonanza magnetica

Condizioni associate alla FA

Esistono diverse condizioni associate alla FA. Alcune persone possono non avere nessuna di queste condizioni, mentre altre possono averne parecchie. Esse includono

- Condizioni cardiache - Sono molte le condizioni cardiache associate alla FA. Anomalie nel ritmo del battito cardiaco e diminuzione della forza del muscolo cardiaco sono state riscontrate in un'ampia percentuale di pazienti affetti da Atassia di Friedreich; palpitazioni e dispnea (mancanza di respiro) sono i sintomi più comuni.
- La scoliosi è una curvatura della colonna vertebrale. Si sviluppa nelle prime fasi della vita. Se è grave, può causare problemi di respirazione.
- Anomalia del piede - pes cavus, ovvero l'arco del piede è pronunciato
- Diabete - Livelli di zucchero nel sangue e nelle urine anormalmente elevati

Nel 2014 sono state pubblicate delle linee guida sulla gestione dell'atassia di Friedreich. Sono disponibili su www.ern-end.eu e www.curefa.org. Queste linee guida sono attualmente in fase di aggiornamento e una nuova versione sarà pubblicata nei prossimi mesi (maggio 2022).

La scienza alla base del gene FA anormale

Tutti noi iniziamo la vita come una cellula. Essa contiene 46 cromosomi, spesso indicati come 23 coppie. Ogni genitore riceve 23 cromosomi. Durante la crescita, le cellule del nostro corpo si dividono per creare nuove cellule. Ciò che inizia come una singola cellula cresce in miliardi di cellule. I cromosomi si trovano nel nucleo di ogni cellula del corpo.

I geni si trovano nei cromosomi.

Questi cromosomi sono presenti all'inizio della vita di una persona. I cromosomi sono strutture simili a fili che si trovano all'interno del nucleo delle cellule animali e vegetali.

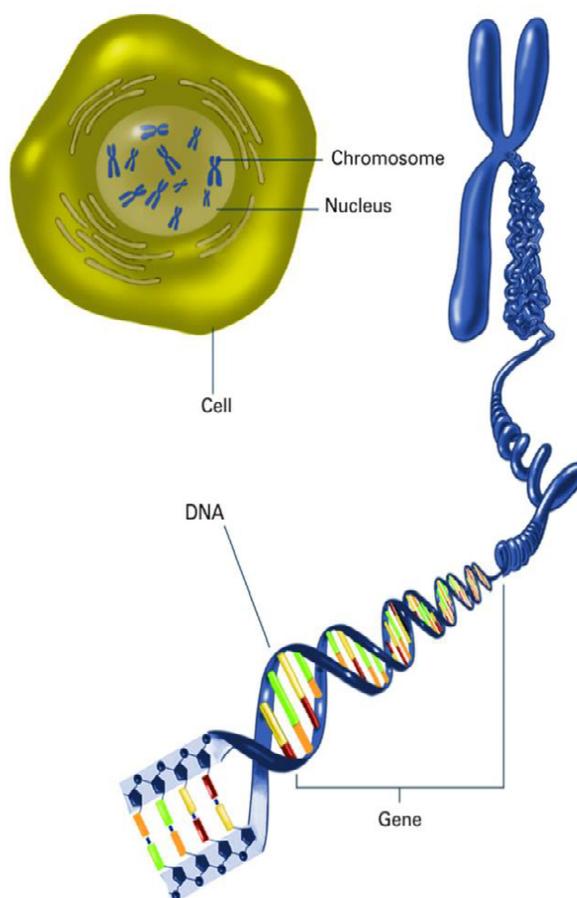
Su ogni cromosoma ci sono circa 4000 geni. In totale abbiamo circa 100.000 geni. Tutti noi abbiamo fino a 20 geni difettosi nel nostro corpo.

Il più delle volte non siamo consapevoli dei geni difettosi. Una persona affetta da FA ha un gene difettoso su ciascuno dei suoi 9 cromosomi, che causa lo sviluppo dell'atassia di Friedreich.

I geni sono costituiti dall'acido desossiribonucleico (DNA), detto anche DNA, che rende unica ogni persona (ad esempio, il DNA determina il colore dei nostri occhi, dei capelli, ecc.)

Diverse sezioni di DNA formano un gene. L'atassia di Friedreich (e altre atassie ereditarie) è causata da un difetto nel DNA.

I geni sono troppo piccoli per essere visti anche con il microscopio più potente. Per quanto minuscoli, i geni svolgono un ruolo potente.



Source: National Institute of General Medical Sciences (CC BY-NC-SA3.0)

Figura 5: Nucleo della cellula che mostra dove sono conservati i cromosomi e i dettagli di un gene

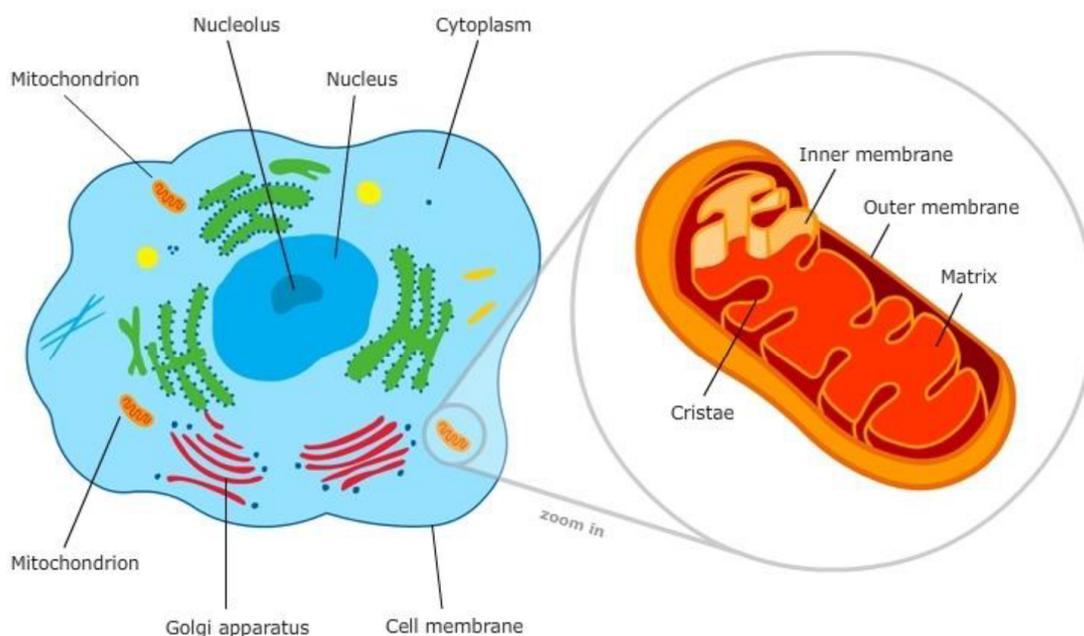
Dettaglio scientifico dell'anomalia del DNA nell'atassia di Friedreich:

I 46 cromosomi (23 coppie) sono catene di DNA strettamente arrotolate che contengono milioni di sostanze chimiche chiamate basi. Queste basi sono l'adenina, la timina, la citosina e la guanina, abbreviate in A, T, C e G. Alcune basi si accoppiano sempre insieme, come "A con T; C con G". Le coppie di basi, in gruppi di tre, si uniscono per formare messaggi codificati. Questi messaggi codificati sono come "ricette" per la produzione di aminoacidi. Le coppie di basi indicano all'organismo come assemblare le diverse proteine. Le proteine costituiscono le cellule, i tessuti e gli enzimi specializzati di cui il nostro corpo ha bisogno per funzionare normalmente.

Il codice alterato nella FA si chiama GAA. Normalmente viene ripetuto da 7 a 22 volte per una persona normale, ma per una persona con FA può essere ripetuto da 300 a 1000 volte. Come risultato di questo gene espanso, la proteina frataxina è significativamente ridotta.

Il ruolo della frataxina nella FA

La frataxina agisce nei mitocondri delle cellule. I mitocondri sono uno dei piccoli, ma importantissimi, elementi del citoplasma delle cellule. I mitocondri possono essere a forma di bastoncino, sferici, ramificati o ad anello. Contengono geni e ribosomi. I ribosomi sono coinvolti principalmente nella produzione di proteine.



© 2007-2011 The University of Waikato | www.sciencelearn.org.nz

Figura 6: Immagine della cellula che mostra i mitocondri e il loro dettaglio

I mitocondri sono le centrali energetiche delle cellule. Si è scoperto che la carenza di frataxina nei mitocondri porta a un accumulo tossico di ferro. Quando questo ferro tossico reagisce con

l'ossigeno, produce radicali liberi. I radicali liberi distruggono le cellule. Nell'atassia di Friedreich questi radicali liberi vengono prodotti e causano danni al sistema nervoso. Una volta che i radicali liberi distruggono le cellule nervose, queste non possono essere sostituite.

Trattamento

Attualmente non esiste una cura comprovata per la FA. Tuttavia, sono in corso numerose ricerche e studi clinici per cercare di trovare una cura per l'FA (vedi sezione successiva). Di seguito sono elencate le cose importanti da fare quando si è affetti da FA.

Mantenersi attivi

Si raccomanda di mantenersi attivi il più possibile, soprattutto nelle prime fasi della diagnosi, per rallentare la progressione della FA. Si ritiene che mantenere l'attività fisica consenta di mantenere i muscoli più a lungo. In particolare, il nuoto e l'equitazione sono attività particolarmente indicate, poiché l'azione ripetuta stimola il sistema nervoso e previene la perdita di forza, nella speranza che l'individuo possa conservare la capacità di camminare.

Con il progredire della malattia, è più difficile continuare a fare esercizio fisico, ma è molto importante rimanere il più possibile attivi. Sebbene si possa raccomandare la partecipazione alla fisioterapia, nessun Paese ha le risorse per finanziare la fisioterapia settimanale per le persone con FA. L'esercizio fisico deve essere integrato nello stile di vita della persona con FA.

Particolare enfasi viene posta sul mantenimento della mobilità del tendine d'Achille, in modo che la persona possa muovere la caviglia "su e giù". La capacità di muovere la caviglia è importante perché svolge un ruolo fondamentale nell'aiutare la persona con FA a spostarsi dalla sedia, alla toilette, al letto ecc.

Mangiare una dieta sana

Una buona dieta sana e povera di "zuccheri veloci" è importante per cercare di mantenere i livelli di energia e prevenire il diabete mellito.

Organizzare una revisione periodica della FA e delle condizioni ad essa associate.

Molte delle condizioni associate possono essere trattate in quanto esistono cure per esse. I problemi alla schiena e ai piedi possono essere risolti con iniezioni o interventi chirurgici. I problemi cardiaci possono essere esaminati dal medico.

Prendersi cura della propria salute mentale

Una diagnosi di FA cambia la vita di una persona e della sua famiglia. È destinata a influenzare l'umore e la capacità di affrontare le sfide significative che la FA pone. I problemi di salute mentale possono influire sul benessere fisico, emotivo e sociale. Strategie che possono aiutare una persona affetta da atassia di Friedreich che ha problemi di salute mentale:

- a) I farmaci sono spesso efficaci per il trattamento della depressione, l'ansia sarebbe un grande beneficio per l'individuo, quindi potrebbe valere la pena di provare. Si dovrebbero prendere in considerazione modi per limitare gli effetti collaterali indesiderati (come vertigini o peggioramento dell'equilibrio), che probabilmente avrebbero un impatto maggiore sui soggetti con atassia di Friedreich rispetto ad altre persone.
- b) La consulenza, a differenza dei farmaci, non avrebbe effetti indesiderati. Se la consulenza è efficace, il beneficio sarebbe notevole.
- c) Cambiamenti nello stile di vita: mantenetevi attivi, mantenete i contatti con gli amici, prendete in considerazione l'idea di unirvi a un'organizzazione di pazienti con l'Atassia di Friedreich o ad altre organizzazioni simili. Cercate di fare il più possibile per voi stessi. Considerate la possibilità di andare all'università, di lavorare a tempo parziale, di imparare a guidare.

Incoraggiate la vostra famiglia allargata a sottoporsi al controllo del gene FA o a richiedere una consulenza genetica.

Se una persona ha un'atassia genetica, è utile che i pazienti e le loro famiglie si sottopongano a una consulenza genetica. I fratelli e le sorelle di persone affette da FA si preoccupano di avere la FA. È importante che i fratelli e le sorelle abbiano qualcuno con cui parlarne in modo confidenziale. Poiché non esiste ancora un trattamento per la FA, non c'è particolare fretta di fare il test genetico per vedere se i fratelli o le sorelle hanno la FA.

Rischio di portatore e rischio di prole affetta per i soggetti affetti da FRDA e i loro parenti

Relazione con un individuo affetto da Atassia di Friedreich (FA)	Rischio di essere portatore	rischio di avere un figlio affetto
Genitori	1 in 1	1 su 4
Fratello	1 su 2	1 su 680
Zia/zio	1 su 2	1 su 680
Cugino di primo grado di una persona con FA	1 su 4	1 su 1360
Cugino di primo grado	1 su 8	1 su 2720
Cugino di secondo grado	1 su 16	1 su 5440

Tabella 1: Rischio di sviluppare la FA

La Tabella 1 aiuta a rispondere alle domande che le famiglie possono avere sulle probabilità che altri membri della famiglia si ammalino di FA. Il test di portatore dovrebbe essere effettuato prima sul parente più prossimo, poiché un risultato negativo significa che il test genetico su parenti più lontani potrebbe non essere necessario.

Ricerca

La FA è una patologia che progredisce lentamente, quindi è difficile valutare la risposta a un farmaco in poche settimane. Pertanto, tali sperimentazioni potrebbero richiedere anche più di 2 anni. La progettazione della sperimentazione è molto difficile. La maggior parte degli scienziati concorda sul fatto che la sperimentazione clinica debba essere "in doppio cieco". Una sperimentazione in doppio cieco significa che ai pazienti vengono somministrate pillole apparentemente simili, ma in realtà con dosaggi diversi. Alcune pillole non contengono affatto il farmaco attivo in sperimentazione.

A livello internazionale, ci sono diverse organizzazioni, laboratori, università e ospedali coinvolti nella ricerca sulla FA (vedi figura 7 - pipeline FARA). Di fatto, è difficile tenersi aggiornati su tutti gli sviluppi. Il sito web dell'organizzazione americana di pazienti Friedreich's Ataxia research Alliance (nota come FARA) fornisce informazioni aggiornate sugli studi clinici internazionali sulla FA. Sul loro sito, hanno una pipeline di ricerca che mostra tutte le diverse sperimentazioni in corso al momento, vedi www.curefa.org.

Ad agosto 2022, il farmaco omaveloxolone (OMAV) ha mostrato alcuni buoni risultati nella FA. Il farmaco è stato inizialmente reso disponibile nell'ottobre 2020, nei primi giorni della pandemia di COVID. L'Oma non è ancora stato approvato negli Stati Uniti (agosto 2022) dalla Food and Drugs Administration (FDA). In Europa si sa che sono in corso colloqui con l'Agenzia Europea per i Medicinali (EMA) per ottenere l'approvazione in Europa, ma potrebbe essere necessario uno studio randomizzato in doppio cieco, che potrebbe includere alcuni bambini, prima che l'EMA o la FDA prendano in considerazione la revisione di Oma come trattamento per la FA.

Riferimenti

www.ern-rnd.eu

www.curefa.org