



ORGANIZZAZIONE SINDROME DI ANGELMAN

Via Bressa n° 8 31100 TREVISO

Tel. 0422411132 Fax.0422319571

C.F.94047800266

<http://www.sindromediangelman.org>

Email: orsa@sindromediangelman.org



RELAZIONE CONVEGNO NAZIONALE 2016

INDICE ARGOMENTI



**XXI
CONGRESSO
NAZIONALE
ASSISI 2016**



| Relatore | Argomento | Pag |
|------------------------|-----------------------------------|------------|
| Dr. Silvia Russo | Risultati Progetto Taurina | 3 |
| Dr. Maurizio Elia | Indicazioni Utilizzo Taurina | 6 |
| Dr. Michael Sidorov | Biomarcatori Pubb. Ben Philpot | 18 |
| Dr. Michael Sidorov | Progetto ASA 2016 - Ben Philpot | 19 |
| | Assemblea Generale OR.S.A. | 20 |
| Dr. Silvia Russo | Progetto ASA 2016 | 22 |
| Dr. Tiziana Borsello | | |
| Dr. Paolo Bonanni | Risultati Progetto Utilità R.M. | 30 |
| Dr. Paolo Bonanni | Progetto –Telemedicina | 42 |
| Dr. Sara Nappi | Gestione dei Comportamenti | 47 |
| Prof. Paolo Pavan | Sport – Inclusione | 74 |
| Prof. Anna Lisa Carbo | | |
| Dr. Michela Armando | P.D.T.A. | 75 |
| M° Rocco Peconio | Musicoterapia | 101 |
| Dr. Alessandro Chairi | CAA | 110 |
| | 20 anni di ricordi “Testimonial” | 110 |
| Prof. Andrea Dondi | I Fratelli | 111 |
| Dr. Francesco De Peppo | Scialorrea | 134 |
| Dr. Paola Michieletto | Strabismo Risultati T. Chirurgica | 162 |
| Aggiornamenti ASA | Progetto Dr. Ben Distel | 189 |
| Aggiornamenti ASA | Progetto Dr. Ype Elgersma | 190 |



ORGANIZZAZIONE SINDROME DI ANGELMAN

Via Bressa n° 8 31100 **TREVISO**

Tel. **0422411132** Fax. **0422319571**

C.F. **94047800266**

<http://www.sindromediangelman.org>

Email: orsa@sindromediangelman.org



Carissimi,

è appena terminato il XXI Congresso Nazionale dell'OR.S.A., come consuetudine, le riflessioni della sig. Anna Maria Gnudi, danno la giusta carica per gestire la quotidianità.

Eccomi qua, come tutti gli anni, a riflettere su quanto emerso nell'ultimo Congresso Nazionale sulla sindrome di Angelman e a mettere "nero su bianco" su quanto è stato detto e fatto, per non dimenticare e per mettere in pratica quanto abbiamo appreso.

Innanzitutto, è stato bello ritrovarsi ancora nella splendida cornice dell'Umbria e in un albergo dei frati francescani (Hotel Domus Pacis di Assisi) molto attrezzato e accogliente! Quando ci si rivede, è come ritrovarsi con gli amici di sempre e ci si sente sostenuti e capiti, anche senza spendere tante parole. Penso che anche i nuovi soci, quelli cioè che hanno bimbi molto piccoli o che sono venuti da poco a conoscenza della nostra associazione, si sentano da subito inseriti in una grande famiglia.

Ma adesso "bando alle chiacchiere", cerchiamo di illustrare, specialmente per chi non era presente, i principali temi trattati, che sono stati tanti e di grande importanza. Quest'anno, vista l'importanza dei risultati raggiunti e la complessità degli argomenti (in particolar modo la ricerca) abbiamo integrato le relazioni con le slides presentate al convegno.

I lavori sono stati aperti dal presidente Tommaso Prisco che ha presentato un video illustrativo dei 20 anni compiuti dalla nostra associazione, concluso con il seguente motto da tutti condiviso: **"BASTA POCO DA OGNUNO PER FARE MOLTO"**.

La dottoressa Silvia Russo, dell'Istituto Auxologico di Milano, ci ha esposto i risultati ottenuti con il progetto finanziato dall'ORSA sulla somministrazione della taurina in un modello murino con la sindrome, come dalla relazione che segue:



**Somministrazione della taurina
in un modello animale con
sindrome di Angelman**

Silvia Russo

Laboratorio di Biologia Molecolare
IRCCS Istituto Auxologico Italiano
Milano- Italy

**XXI
CONGRESSO**

7 - 8 - 9 OTTOBRE 2016

Hotel Domus Pacis- Assisi



ORGANIZZAZIONE SINDROME DI ANGELMAN

Via Bressa n° 8 31100 **TREVISO**

Tel. **0422411132** Fax. **0422319571**

C.F. **94047800266**

<http://www.sindromediangelman.org>

Email: orsa@sindromediangelman.org



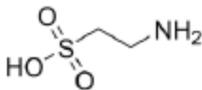
TORNA SU

Somministrazione di taurina in un modello animale di sindrome di Angelman

- Silvia Russo – Sara Guzzetti - Lucia Buccarello - Istituto Auxologico Italiano-Milano
- Valentina Cesari – Ivan Toschi- Dipartimento di Agraria- Università degli Studi di Milano
- Silvia Mazzola- Dipartimento di Veterinaria- Università degli Studi di Milano.

Il progetto, sostenuto da OR.S.A., nasce dalla volontà di valutare le possibilità migliorative di molecole già disponibili sul mercato nei confronti di alcuni sintomi della sindrome di Angelman, quali l'impaccio motorio, la capacità di concentrazione e il deficit di apprendimento. Negli ultimi anni la letteratura ha riportato evidenze circa il ruolo migliorativo della taurina nella neurogenesi. Questo dato, unito al risultato incoraggiante ottenuto da studi sul modello animale della sindrome di X fragile e di una forma di Alzheimer, sono stati alla base dell'idea di valutare l'efficacia della somministrazione della taurina ad un modello animale per la sindrome di Angelman.

La taurina, estratta per la prima volta dalla bile di toro da cui deriva il proprio nome, è un aminoacido solfonato che non viene integrato nella struttura delle proteine, ma rimane libero. E' ampiamente rappresentata nei mammiferi dove viene spontaneamente prodotta, prevalentemente dal fegato e dal cervello.



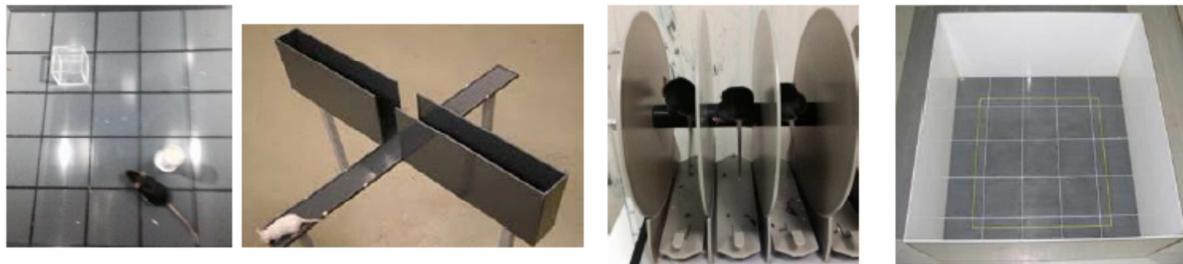
Nell'organismo la taurina partecipa a molteplici funzioni: termoregolazione, stabilizzazione della struttura proteica, ha effetti antiossidanti, ma soprattutto è uno dei più importanti osmoliti implicati nel mantenimento del volume cellulare nel cervello, specie nel periodo fetale e nelle prime fasi dello sviluppo, nel cuore e nell'occhio. La taurina regola inoltre il flusso degli ioni Calcio e Potassio a livello delle membrane cellulari di retina e miocardio. Un ruolo molto importante è quello che la taurina svolge nel sistema nervoso come neurotrasmettitore inibitorio, dove i neurotrasmettitori rappresentano flussi di informazione tra le cellule nervose. Inoltre la taurina insieme a S-adenosilmetionina e glutatione è cruciale nel metabolismo dei zolfo tra gli astrociti e neuroni, metabolismo necessario per la sintesi del glutammato nel neurone adulto





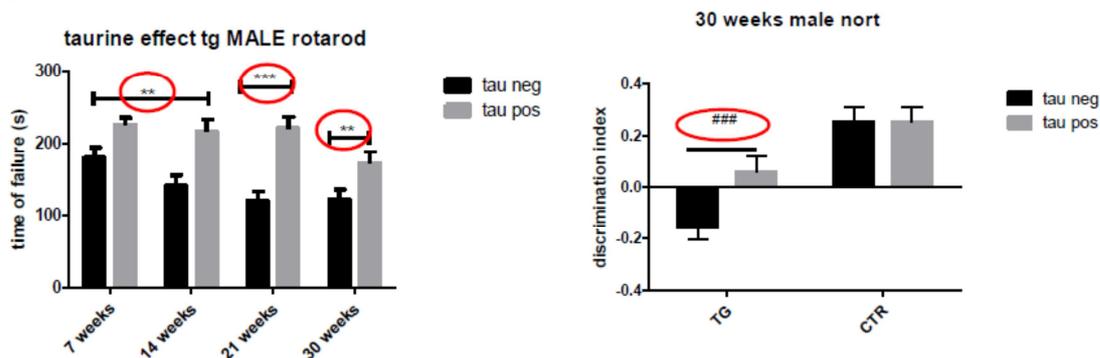
Il network tra astrociti e neuroni parrebbe avere uno scopo protettivo nei confronti dei neuroni, evitando l'esotossicità del glutammato, l'eccessivo rigonfiamento cellulare ed un aumento dell'ossidazione.

La nostra sperimentazione. Sono stati acquistati topi di un ceppo Ube3A TG generato nel laboratorio del prof Beaudet, un modello in grado di manifestare i principali difetti presenti nei pazienti, a parte l'epilessia che si manifesta solo in seguito a stimolo acustico. I topi presentano deficit motori e di apprendimento rispetto ai controlli, sono più ansiosi e hanno una marcata tendenza all'obesità nell'età adulta. Sono stati scelti test idonei a valutare questi deficit: il rotarod, per le abilità motorie e di apprendimento, l'elevated plus maze test (EPM), per valutare le capacità esplorative e l'ansia, l'open field test e l'object recognition per valutare le capacità esplorative e l'apprendimento. Nel test del rotarod, l'animale viene fatto correre su una ruota che gira ad una certa velocità, dopo un po' generalmente cade, i topini transgenici cadono molto prima. Nell'open field e nell'EPM gli animali esplorano l'arena o le braccia aperte e chiuse ed hanno diversi comportamenti. Nell'ultimo test l'animale viene messo in un'arena con oggetti da esplorare, una parte di questi oggetti viene poi sostituita. L'animale sano passerà poco tempo ad esplorare i giochi già noti e dedicherà più tempo a quelli nuovi. Invece il topino con la sindrome di Angelman, non ricordando bene rimarrà lo stesso tempo su entrambi i tipi di oggetto, oppure preferirà gli oggetti noti. I tempi vengono misurati e verrà eseguita una valutazione statistica.



Sono stati confrontati 4 gruppi sperimentali: animali sani che bevevano solo acqua e animali sani che bevevano acqua in cui era stata disciolta taurina alla concentrazione di 1mg/kg di animale, animali transgenici che bevevano solo acqua e transgenici che bevevano acqua con taurina. I risultati hanno evidenziato dei miglioramenti statisticamente significativi in tutti i test.

I test sono stati condotti alla 7, 14, 21 e 30 settimana, con i migliori risultati proprio negli animali che avevano assunto taurina dall'epoca dello svezzamento alla 30 settimana. Riportiamo qui sotto i risultati a 30 settimane nei test del rotarod e nell'object recognition dove si osserva un'inversione del comportamento





ORGANIZZAZIONE SINDROME DI ANGELMAN

Via Bressa n° 8 31100 TREVISO

Tel. 0422411132 Fax.0422319571

C.F.94047800266

<http://www.sindromediangelman.org>

Email: orsa@sindromediangelman.org



Altri effetti positivi riscontrati sono una diminuzione di peso e una maggior durata della vita.

Sono state inoltre eseguite analisi immunoistochimiche sul cervello delle diverse classi di animali. Il cervello è stato incluso in paraffina, sezionato in modo da rendere accessibili la zona corticale e la regione dell'ippocampo. Questi esperimenti hanno mostrato un miglioramento dell'infiammazione negli animali a cui era stata somministrata taurina. Non sono stati osservati effetti collaterali evidenti.

Una parte dei cervelli è stata invece analizzata mediante HPLC per valutare l'effettiva assimilazione della taurina nel cervello. La quantità di taurina assimilata da chi ha assunto taurina in acqua è incrementata in maniera statisticamente significativa, ma dovremo incrementare il numero di analisi per quantificare la percentuale di taurina che attraversa la barriera ematoencefalica.

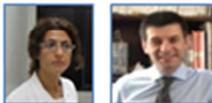
In conclusione lo studio ha evidenziato valide potenzialità terapeutiche per la taurina che speriamo possano, in collaborazione con un medico di riferimento, essere efficacemente trasferite ai pazienti.

Lo studio è ancora in corso. Stiamo somministrando ad un piccolo campione una dose ridotta di taurina, per avvicinarci alle concentrazioni che sono effettivamente utilizzabili nell'uomo e verificare se vi sono ancora miglioramenti così rilevanti.

Inoltre faremo un'analisi biochimica sui cervelli dei 4 gruppi sperimentali per valutare l'espressione di proteine importanti per l'attività sinaptica e notoriamente deregolate in presenza di un deficit di Ube3a.

Silvia Russo-Lucie Buccarello, Sara Guzzetti
Laboratorio di Biologia Molecolare
IROCS Istituto Auxologico Italiano
Milano- Italy

Ivan Toschi, Valentina Cesari
Dipartimento Scienze Agrarie
Università degli Studi
Milano- Italy



Silvia Mezzola
Dipartimento Scienze Veterinarie
Università degli Studi
Milano- Italy

Stefania Cattaldo, Alessandro Meuro
IROCS Istituto Auxologico Italiano
Clinica San Giuseppe Dept Neurologia
Piancavallo (NO)- Italy

GRAZIE PER L'ATTENZIONE



I genitori di Orsa



ORGANIZZAZIONE SINDROME DI ANGELMAN

Via Bressa n° 8 31100 TREVISO

Tel. 0422411132 Fax.0422319571

C.F.94047800266

<http://www.sindromediangelman.org>

Email: orsa@sindromediangelman.org



TORNA SU

Il dott. **Maurizio Elia**, Istituto Oasi Maria SS. Di Troina (Enna), ha presentato gli aspetti pratici per l'avvio del trial, il questionario da adottare per le valutazioni, ha evidenziato alcuni aspetti relativi alla somministrazione della taurina. Per esempio, le dosi per i topi sono diverse da quelle per gli esseri umani. Non sono emersi sostanziali effetti collaterali. Un anno e mezzo di somministrazione costerebbe circa 120 euro. Con la somministrazione della taurina ci si attende i seguenti miglioramenti: epilessia, disturbi comportamentali, del sonno e motori; Si consiglia di provare il farmaco anche nel paziente adulto, almeno per un anno. Sul sito dell'ORSA a breve sarà disponibile tutte le indicazioni per accedere allo studio, il questionario da adottare nel corso dello studio, indicazioni di come e dove acquistare la melatonina. Concludendo, possiamo affermare che la taurina produce un miglioramento della qualità della vita.

**Trial in aperto sulla
somministrazione di taurina in
soggetti con sindrome di Angelman**

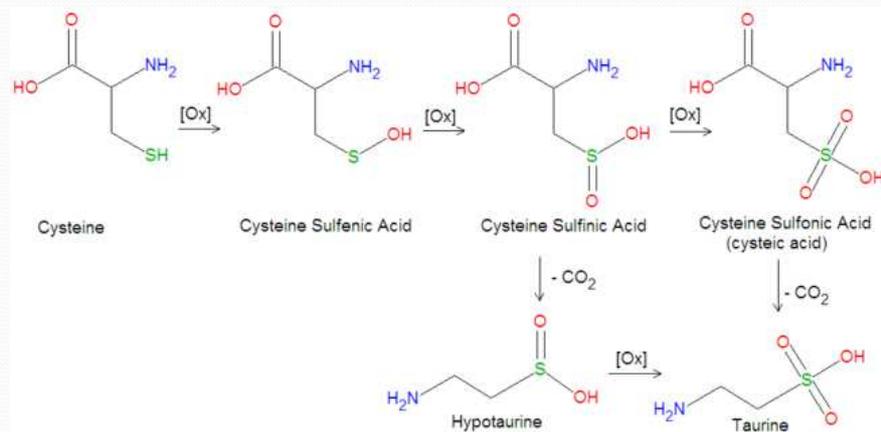
Maurizio Elia
UOC di Neurologia e Neurofisiopatologia Clinica e
Strumentale
IRCCS "Associazione Oasi Maria SS"
Troina (EN)

**XXI
CONGRESSO**

Hotel Domus Pacis Assisi

7 - 8 - 9 OTTOBRE 2016

Biosintesi della taurina



Taurina: proprietà

- La **taurina** (dal latino *taurus*, toro, dato che originariamente è stata isolata dalla bile del toro da Friedrich Tiedemann e Leopold Gmelin) o **acido 2-amminoetanossolfonico**, è una sostanza chimica acida abbondante in molti tessuti di diversi animali, uomo incluso
- Non è incorporata nelle proteine, ma si ritrova libera nei tessuti; le più alte concentrazioni di taurina si riscontrano nei neutrofili e nella retina e i pool più abbondanti nel muscolo scheletrico e cardiaco
- L'escrezione della taurina avviene attraverso le urine o la bile (come sali biliari)
- La taurina è coinvolta in diversi processi fisiologici che includono la coniugazione degli acidi biliari, l'osmoregolazione, la detossificazione degli xenobiotici, la stabilizzazione della membrana cellulare, la modulazione del flusso di calcio cellulare, la modulazione dell'eccitabilità neuronale



www.sindromediangelman.org

info@sindromediangelman.org



Taurina: indicazioni cliniche (1)

- **Disturbi cardiovascolari:** riduzione dei livelli di colesterolemia, regolazione dei livelli di calcio intracellulare (prevenzione della morte cellulare e del danno miocardico), prevenzione delle aritmie, riduzione della pressione arteriosa, proprietà antiossidanti (prevenzione del danno da ri-perfusione), riduzione dei segni dell'insufficienza cardiaca congestizia
- **Degenerazione retinica:** il deficit di taurina causa danno ai fotocettori (coni), determinando degenerazione retinica, anomalie del metabolismo della taurina possono essere associate con retinite pigmentosa; la taurina retinica regola la pressione osmotica, stabilizza le membrane cellulari e le concentrazioni di calcio, inibisce la perossidazione lipidica (eliminazione dei radicali liberi)

Taurina: indicazioni cliniche (2)

- **Crescita e sviluppo:** la taurina agisce come "modulatore" della crescita e un precoce deficit della stessa può determinare disturbi neurologici o ritardo di crescita
- **Diabete:** la taurina è in grado di alleviare alcune complicazioni del diabete insulino-dipendente, influenza i livelli ematici di glucosio e insulina, aumenta la sintesi di glicogeno, può essere coinvolta nel funzionamento e nell'integrità delle cellule beta pancreatiche
- **Fibrosi cistica:** riduzione degli acidi grassi fecali
- **Disturbi epatici:** in pazienti con epatite acuta la taurina riduce la bilirubina, gli acidi biliari totali e il rapporto glicina:taurina biliare, in pazienti con calcoli contenenti colesterolo trattati con acido ursodeossicolico la taurina può essere di beneficio



www.sindromediangelman.org

info@sindromediangelman.org



Taurina: indicazioni cliniche (3)

- **Malattia di Alzheimer:** un alterato metabolismo della taurina può contribuire ai disturbi mnesici tipici della MA, i livelli liquorali della taurina sono ridotti nella MA avanzata, la supplementazione con taurina nei modelli animali aumenta i livelli di Ach nel tessuto cerebrale
- **Alcolismo:** la taurina è clinicamente utile nel trattamento della dipendenza da alcool, riduce gli episodi psicotici nella sindrome da astinenza

La taurina è efficace nel controllo delle crisi epilettiche? – Uomo

SI

- in pazienti con epilessia severa, farmacoresistente, efficacia della taurina a dosi variabili: 200 mg-21 g/die (Barbeau and Donaldson, 1973, 1974; Bergamini et al., 1974; Pennetta et al., 1977; Takahashi and Nakane, 1978)
- su 9 pazienti con epilessia farmacoresistente, scomparsa delle crisi in 5 dopo 2 settimane di taurina alla dose di 1,5-7,5 g/die (König et al., 1977)
- efficacia su una ragazza di 21 anni con epilessia mioclonica progressiva (Rumpl et al., 1977)
- su 10 pazienti con epilessia mioclonica progressiva, epilessia generalizzata idiopatica e sintomatica, trattati con taurina (300 mg/die per 7 giorni), 3 significativamente migliorati (Airaksinen et al., 1980)

NO

- in 6 pazienti con epilessia farmacoresistente, inefficacia della taurina alla dose di 375 mg-8 g/die (Mantovani and DeVivo, 1979)
- su 19 pazienti con epilessia (Ospedale Psichiatrico di Agrigento!), tutti peggiorano all'EEG, ma migliora la cenestesi (?) (Mongioli, 1978)



www.sindromediangelman.org

info@sindromediangelman.org



Taurina ed epilessia: meccanismi d'azione

- la taurina riduce il rilascio di D-aspartato, l'analogo dell'L-glutammato, in fettine corticostriatali (Molchanova et al., 2006)
- la taurina protegge probabilmente i neuroni dall'eccitotossicità neuronale indotta dal glutammato, abbassando il livello intracellulare di Ca^{2+} libero (El Idrissi and Trenkner, 1999; Chen et al., 2001)
- la taurina protegge i neuroni dall'eccitotossicità da glutammato prevenendo la depolarizzazione della membrana indotta dal glutammato, probabilmente attraverso un meccanismo di apertura dei canali al cloro (Oja et al., 1990)
- la taurina può avere un ruolo nello stabilire un equilibrio tra i processi eccitatori ed inibitori nel cervello (Maciejak et al., 2009); preferenzialmente, interagisce con i recettori GABA A (Malminen and Kontro, 1986), attivandoli, ma meno efficacemente del GABA stesso (del Olmo et al., 2000; Frosini et al., 2003)
- la taurina agisce come più forte agonista per i recettori che contengono la subunità β_2 presente nel giro dentato, nella substantia nigra, nello strato molecolare del cervelletto, nei nuclei mediali del talamo e nel campo ippocampale CA₃ (Bureau and Olsen, 1991)
- durante lo sviluppo, il target recettoriale della taurina subisce uno shift dai recettori per la glicina a quelli per il GABA A (Tang et al., 2008)
- il rilascio di taurina dai neuroni può anche ridurre il rigonfiamento cellulare e così aiutare i neuroni ad osmoregolare sotto condizioni eccitotossiche (Eppler et al., 1999)

Taurina: dosi terapeutiche

- adulti: per os, 500 mg-3 g/die, in dosi refratte
- bambini: per os, 250 mg-1 g/die, in dosi refratte
- epilessia: 100-500 mg/die (fino a 1,5 g/die)



www.sindromediangelman.org

info@sindromediangelman.org



Taurina: effetti avversi

- prurito, intenso, transitorio (pazienti con psoriasi, trattati con 2 g/die)
- nausea, cefalea, vertigini, disturbi della marcia (pazienti con epilessia trattati con 1,5 g/die)
- ipotermia e iperkalemia (pazienti con insufficienza surrenalica scompensata)

Disegno del trial - 1

- Studio in aperto
- Centro coordinatore: IRCCS "Associazione Oasi Maria SS", Troina (EN)
- Soggetti di sesso maschile e femminile dai 3 anni in su in grado di completare lo studio
- Consenso informato scritto firmato dai genitori o dai legali rappresentanti
- Obiettivo primario: valutare l'impatto della taurina sull'adattamento, sui disturbi motori e comportamentali, sull'epilessia nella sindrome di Angelman
- Obiettivo secondario: valutare la tollerabilità della taurina



www.sindromediangelman.org

info@sindromediangelman.org



Disegno del trial - 2

- *Criteri di inclusione:* 1) soggetti con sindrome di Angelman geneticamente confermata di età superiore a 3 anni; 2) consenso informato firmato dai genitori o dai legali rappresentanti
- *Criteri di esclusione:* 1) soggetti con sindrome di Angelman non confermata geneticamente; 2) età inferiore ai 3 anni; 3) assenza di consenso informato firmato; 4) presenza di insufficienza renale o di iperkaliemia; 5) assunzione nelle 4 settimane precedenti di taurina; 6) allergia accertata alla taurina; 7) presenza di patologie internistiche gravi o di altre condizioni in grado di inficiare lo svolgimento dello studio

Disegno del trial - 3

- Numero di soggetti previsti: 10-20
- Durata: 18 mesi
- Schema di trattamento: *3-17 anni:* 500-1.000 mg/die, in due dosi (a giudizio dell'esaminatore); *> 18 anni:* 1.000-2.000 mg/die, in due dosi (a giudizio dell'esaminatore)
- Durata della titolazione: 1-2 mesi
- Durata del mantenimento: 16-17 mesi



Disegno del trial - 4

- Procedure*:
 - ✓ *t0* (prima dell'inizio del trattamento): esami ematici di routine, questionario generale, CGI-S, ABAS, ABC
 - ✓ *t6* (a sei mesi dall'inizio del trattamento): esami ematici di routine, CGI-S, CGI-C, CGI-EI, ABAS, ABC
 - ✓ *t12* (a 12 mesi dall'inizio del trattamento): esami ematici di routine, CGI-S, CGI-C, CGI-EI, ABAS, ABC
 - ✓ *t18* (a 18 mesi dall'inizio del trattamento): esami ematici di routine, questionario generale, CGI-S, CGI-C, CGI-EI, ABAS, ABC

* (questionario e scale saranno compilati dai genitori o dai caregiver)

Costi

- 120 cpr da 1.000 mg = circa 13 euro
- 500 mg/die x mese = circa 1,63 euro (18 mm = ~30 euro)
- 1.000 mg/die x mese = circa 3,25 euro (18 mm = ~60 euro)
- 2.000 mg/die x mese = circa 6,5 euro (18 mm = ~120 euro)



www.sindromediangelman.org

info@sindromediangelman.org



**VALUTAZIONE DEGLI EFFETTI DELLA TAURINA
PER LA CURA DI ALCUNI ASPETTI PROBLEMATICI
IN SOGGETTI CON SINDROME DI ANGELMAN**

- Epilessia
- Disturbi comportamentali
- Disturbi del sonno
- Disturbi motori
- Problematiche mediche (RGE, scoliosi, stipsi, obesità, disturbi visivi)
- Eventi avversi

CLINICAL GLOBAL IMPRESSIONS (CGI)

Patient Information

| | | | | | | | |
|---------|------|-----|------|------|------|------|-----|
| Patient | Date | Day | Mth. | Year | Time | Hour | Min |
|---------|------|-----|------|------|------|------|-----|

Personal notes

1. Severity of Illness

Considering your total clinical experience with this particular population, how mentally ill is the patient at this time?

Normal, not at all ill
 Borderline mentally ill
 Mildly ill
 Moderately ill
 Markedly ill
 Severely ill
 Among the most extremely ill patients

2. Global Improvement

Rate total improvement whether or not in your judgment it is due entirely to drug treatment. Compared to his condition at admission to the project, how much has he changed?

Very much improved
 Much improved
 Minimally improved
 No change
 Minimally worse
 Much worse
 Very much worse

3. Efficacy Index

| | None | Do not significantly interfere with patient's functioning | Significantly interfere with patient's functioning | Outweigh therapeutic effect |
|--|----------|---|--|-----------------------------|
| Therapeutic effect | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 4. Marked Vast improvement. Complete or nearly complete remission of all symptoms | 4.00 | 2.00 | 1.33 | 1.00 |
| 3. Moderate Decided improvement. Partial remission of symptoms. | 3.00 | 1.50 | 1.00 | 0.75 |
| 2. Minimal Slight improvement which doesn't alter status of care of patient | 2.00 | 1.00 | 0.67 | 0.50 |
| 1. Unchanged or Worse | 1.00 | 0.50 | 0.33 | 0.25 |

(Guy, 1976)



www.sindromediangelman.org

info@sindromediangelman.org



ABAS II
Adaptive Behavior Assessment System
seconda edizione
Patti L. Harrison e Thomas Oakland
Adattamento italiano a cura di
Rose Ferri, Arturo Orsini e Monica Rea

Scheda di valutazione per genitore/caregiver
0-5 anni

INFORMAZIONI SUL BAMBINO

Nome e cognome: _____
 Scuola e classe: _____ Città: _____
 Sesso: Femmina Maschio
 Il bambino ha qualche difficoltà? Sì No
 Se sì, specificare: _____

| | Area | Matr | Quart |
|----------------------|------|------|-------|
| Data di compilazione | | | |
| Data di nascita | | | |
| Età | | | |

INFORMAZIONI SUL GENITORE/CAREGIVER

La sua relazione con il bambino che sta valutando:
 Genitore Nonno Tutore Altro, specificare: _____
 Madre: Nome e cognome: _____
 Età: _____ Tipo di lavoro: _____
 Titolo di studio: _____
 Padre: Nome e cognome: _____
 Età: _____ Tipo di lavoro: _____
 Titolo di studio: _____
 Numero di fratelli che il bambino ha:
 nessuno 1 2 3 o più

Copyright © 2003 by Western Psychological Services. Translated and reprinted by permission of the publisher, Western Psychological Services. Not to be reproduced in any form without written permission of Western Psychological Services, 12031 Wilshire Boulevard, Los Angeles, California 90025, USA. All rights reserved.
 Copyright © 2006 Western Psychological Services. Tradotto e stampato su autorizzazione dell'editore, Western Psychological Services. Non può essere riprodotto in alcuna forma senza autorizzazione scritta dell'editore, Western Psychological Services, 12031 Wilshire Boulevard, Los Angeles, California 90025, USA. Tutti i diritti riservati.

GIUNTO.S.
Organizzazioni Speciali

ABAS II
Adaptive Behavior Assessment System
seconda edizione
Patti L. Harrison e Thomas Oakland
Adattamento italiano a cura di
Rose Ferri, Arturo Orsini e Monica Rea

Scheda di valutazione per genitore
5-21 anni

INFORMAZIONI SUL BAMBINO/RAGAZZO

Nome e cognome: _____
 Scuola e classe: _____ Città: _____
 Sesso: Femmina Maschio
 Il bambino/ragazzo ha qualche difficoltà? Sì No
 Se sì, specificare: _____

| | Area | Matr | Quart |
|----------------------|------|------|-------|
| Data di compilazione | | | |
| Data di nascita | | | |
| Età | | | |

Occupazione: _____
www.sindromediangelman.org
info@sindromediangelman.org

INFORMAZIONI SUL GENITORE

La sua relazione con il bambino/ragazzo che sta valutando:
 Genitore Nonno Tutore Altro, specificare: _____
 Madre: Nome e cognome: _____
 Età: _____ Tipo di lavoro: _____
 Titolo di studio: _____
 Padre: Nome e cognome: _____
 Età: _____ Tipo di lavoro: _____
 Titolo di studio: _____
 Numero di fratelli che il bambino/ragazzo ha:
 Nessuno 1 2 3 o più

Copyright © 2003, 2006 by Western Psychological Services. Translated and reprinted by permission of the publisher, Western Psychological Services. Not to be reproduced in any form without written permission of Western Psychological Services, 12031 Wilshire Boulevard, Los Angeles, California 90025, USA. All rights reserved.
 Copyright © 2006 Western Psychological Services. Tradotto e stampato su autorizzazione dell'editore, Western Psychological Services. Non può essere riprodotto in alcuna forma senza autorizzazione scritta dell'editore, Western Psychological Services, 12031 Wilshire Boulevard, Los Angeles, California 90025, USA. Tutti i diritti riservati.

GIUNTO.S.
Organizzazioni Speciali



www.sindromediangelman.org

info@sindromediangelman.org



ABAS II
Adaptive Behavior Assessment System
SECOND EDITION
Patti L. Harrison e Thomas Oakland
Adattamento italiano a cura di
Rosa Ferri, Arturo Orini e Monica Rea

**Scheda di valutazione
per adulto
16-89 anni**

INFORMAZIONI SULL'ADULTO

Nome e cognome: _____
 Sesso: Femmina Maschio
 Istruzione (in anni): _____
 Occupazione: _____
 L'adulto ha qualche condizione di difficoltà o disabilità? Sì No
 Se sì, specificare: _____
 Occupazione: Lavoro part-time Lavoro a tempo pieno Nessuna occupazione
 Altro: _____

| | Adatto | Non | Non |
|---------|--------|-----|-----|
| Gravità | | | |
| Gravità | | | |
| Gravità | | | |

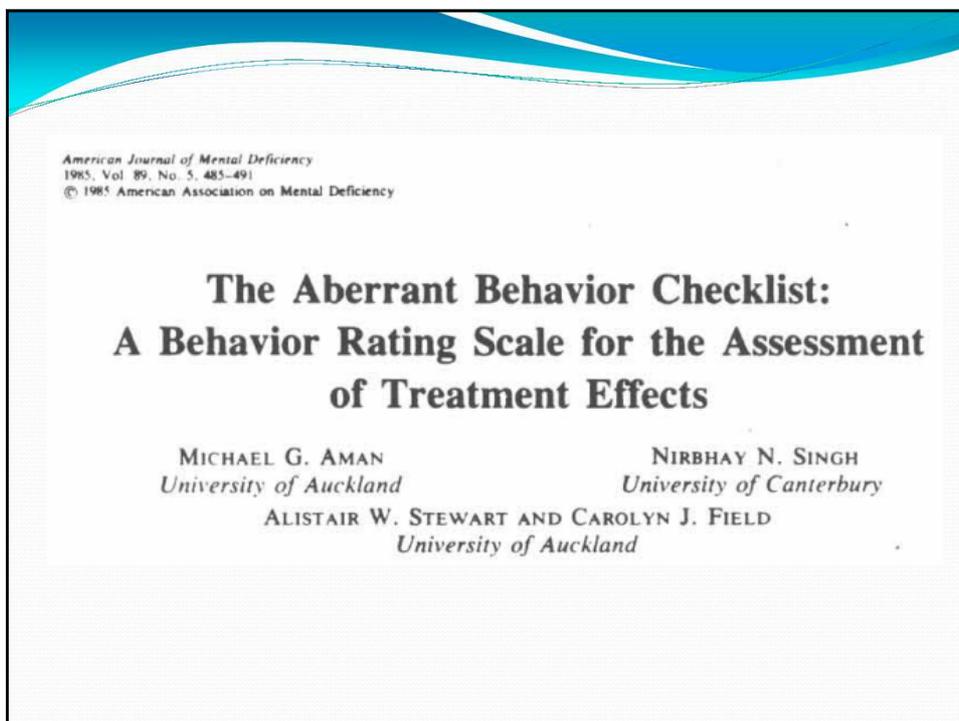
INFORMAZIONI SUL VALUTATORE

Nome e cognome: _____
 Età: _____ Occupazione: _____

La sua relazione con la persona che sta valutando:
 Autovalutazione Genitore Coniuge Partner
 Fratello/sorella Figlio Altro parente: _____
 Compagno di stanza/casa Amico Insegnante Supervisore Tutore
 Altro: _____

Copyright © 2001, 2007 by Western Psychological Services. Traduzione e ristampa per permesso dell'editore, Western Psychological Services, 3601 La Jolla Village Drive, San Diego, California 92161, USA. All rights reserved.
 Copyright © 2000, 2003 Western Psychological Services. Tradotto e ristampato su autorizzazione dell'editore, Western Psychological Services, 12051 Wilshire Boulevard, Los Angeles, California 90025, USA. Tutti i diritti riservati.

GIUNTO.S.
Organizzazione Speciali





| TABLE 2 | | | TABLE 2 continued | | |
|--|----------|---------|---|----------|---------|
| ITEMS AND THEIR FACTOR LOADINGS FOR SUBSCALES OF THE ABERRANT BEHAVIOR CHECKLIST | | | LOADINGS | | |
| Factor/Item | Loadings | | Factor/Item | Loadings | |
| | Stage 1 | Stage 2 | | Stage 1 | Stage 2 |
| Factor I (Irritability, Agitation, Crying) | | | Factor III (Stereotypic Behavior) | | |
| 2. Injures self | .44 | .65 | 6. Meaningless, recurring body movements | .76 | .76 |
| 4. Aggressive to other patients and staff | .32 | .64 | 11. Stereotyped, repetitive movements | .73 | .71 |
| 8. Screams inappropriately | .76 | .59 | 17. Odd, bizarre in behavior | .43 | .47 |
| 10. Temper tantrums | .67 | .81 | 27. Moves or rolls head back and forth | .62 | .54 |
| 14. Irritable ("grizzly" & "whiny") | .71 | .70 | 35. Repetitive hand, body, or head movements | .76 | .78 |
| 19. Yells at inappropriate times | .57 | .48 | 45. Waves or shakes the extremities repeatedly | .60 | .63 |
| 25. Depressed mood | .47 | .44 | 49. Rocks body back and forth | .60 | .62 |
| 29. Demands must be met immediately | .30 | .70 | Factor IV (Hyperactivity, Noncompliance) | | |
| 34. Cries over minor annoyances and hurts | .48 | .50 | 1. Excessively active on ward | .51 | .61 |
| 36. Mood changes quickly | .50 | .64 | 7. Boisterous (inappropriately noisy and rough) | .55 | .37 |
| 41. Cries and screams inappropriately | .69 | .57 | 13. Impulsive (acts without thinking) | .54 | .32 |
| 47. Stamps feet while banging objects or slamming doors | .31 | .49 | 15. Restless, unable to sit still | .44 | .60 |
| 50. Deliberately hurts himself/herself | .59 | .68 | 18. Disobedient, difficult to control | .67 | .47 |
| 52. Does physical violence to self | .57 | .68 | 21. Disturbs others | .65 | .44 |
| 57. Throws temper tantrums when he/she does not get own way | .48 | .78 | 24. Uncooperative | .64 | .47 |
| Factor II (Lethargy, Social Withdrawal) | | | 28. Does not pay attention to instructions | .60 | .61 |
| 3. Listless, sluggish, inactive | .67 | .62 | 31. Disrupts group activities | .75 | .57 |
| 5. Seeks isolation from others | .48 | .56 | 38. Does not stay in seat during lesson period | .69 | .63 |
| 12. Preoccupied; stares into space | .48 | .43 | 39. Will not sit still for any length of time | .45 | .71 |
| 16. Withdrawn, prefers solitary activities | .50 | .64 | 44. Easily distractible | .61 | .47 |
| 20. Fixed facial expression; lacks emotional reactivity | .54 | .41 | 48. Constantly runs or jumps around the room | .41 | .67 |
| 23. Does nothing but sit and watch others | .70 | .62 | 51. Pays no attention when spoken to | .45 | .54 |
| 26. Resists any form of physical contact | .43 | .45 | 54. Tends to be excessively active | .47 | .67 |
| 30. Isolates himself/herself from other patients | .56 | .59 | 56. Deliberately ignores directions | .68 | .46 |
| 32. Sits or stands in one position for a long time | .58 | .63 | Factor V (Inappropriate Speech) | | |
| 37. Unresponsive to ward activities (does not react) | .69 | .63 | 9. Talks excessively | .68 | .71 |
| | | | 22. Repetitive speech | .74 | .81 |
| | | | 33. Talks to self loudly | .55 | .68 |
| | | | 46. Repeats a word or phrase over and over | .77 | .77 |



ORGANIZZAZIONE SINDROME DI ANGELMAN

Via Bressa n° 8 31100 TREVISO

Tel. 0422411132 Fax.0422319571

C.F.94047800266

<http://www.sindromediangelman.org>

Email: orsa@sindromediangelman.org



TORNA SU

Il dott. Michael Sidorov, del laboratorio americano di Ben Philpot ha presentato e discusso i risultati di un recente studio pubblicato *“La perdita di un gene specifico di un tipo neuronale è legata alle crisi epilettiche della sindrome di Angelman”*, riportiamo qui di seguito l’articolo già tradotto e pubblicato in precedenza da ORSA.

I risultati suggeriscono ulteriori linee di ricerca correlate con gli effetti di geni critici per lo sviluppo del sistema nervoso centrale su altri tipi di neuroni;

Il gene UBE3A gioca un ruolo critico nello sviluppo precoce del sistema nervoso centrale. Se UBE3A è sovra-espresso o se la funzione enzimatica della proteina UBE3A è iperattiva – si determina l’autismo. Una perdita di UBE3A funzionale causa la sindrome di Angelman (AS), un disturbo del neurologico caratterizzato da ritardo severo dello sviluppo, deficit motori, assenza di linguaggio e, nella maggior parte dei casi, epilessia. La prevenzione delle crisi nei modelli murini di AS, ripristinando l’UBE3A dopo la nascita, si è dimostrata ampiamente fallimentare, indicando che il timing dell’espressione del gene è anche importante. E cosa si sa su dove UBE3A è espresso? Questa è stata la domanda alla quale i ricercatori della Scuola di Medicina dell’Università del North Carolina (USA) hanno cercato di rispondere. Nella rivista *Neuron* Ben Philpot, PhD, professore di biologia e fisiologia cellulare, ha pubblicato una ricerca del suo laboratorio che ha analizzato i fattori determinanti spaziali per la perdita di UBE3A nello sviluppo delle crisi epilettiche e di altri fenotipi di ipereccitabilità nel cervello. Il gruppo di Philpot ha usato nuovi modelli murini per dimostrare che la perdita selettiva di UBE3A dai circuiti GABAergici cerebrali – comprendenti neuroni che rilasciano il neurotrasmettitore GABA – conduceva agli stessi tipi di crisi e di anomalie elettroencefalografiche (EEG) riscontrabili nel modello murino di AS, che presenta perdita di UBE3A in tutti i neuroni. Matt Judson, PhD, primo autore dello studio e ricercatore associato nel laboratorio di Philpot, ha dichiarato che i risultati aprono la porta ad ulteriori investigazioni sugli specifici effetti della perdita di UBE3A in altri tipi di neuroni. “Il nostro studio ha aiutato a determinare che la perdita di UBE3A, nello specifico dai neuroni GABAergici, è l’elemento fondamentale per le crisi epilettiche nei pazienti Angelman”, ha detto Judson. “Ma la perdita di UBE3A da altri tipi neuronali può portare ad altri fenotipi associati con la condizione. Questo rimane ancora da esplorare”. Considerata la funzione inibitoria dei neuroni GABAergici, i risultati sono apparentemente non sorprendenti. I neuroni GABAergici trasmettono segnali inibitori che sono necessari per bilanciare gli impulsi eccitatori mediati in gran parte dai neuroni glutamatergici. Quando questo equilibrio si sposta troppo in favore dell’eccitazione, si possono determinare epilessia e altre conseguenze patologiche.

Studi precedenti hanno indicato che i neuroni glutamatergici potrebbero giocare un ruolo maggiore nello sviluppo delle crisi e dell’epilessia nell’AS. Il laboratorio di Philpot ha dimostrato che non è così. La perdita di UBE3A nei neuroni glutamatergici compromette la loro abilità di ricevere determinati segnali inibitori. Poiché questi neuroni sono tipicamente



ORGANIZZAZIONE SINDROME DI ANGELMAN

Via Bressa n° 8 31100 TREVISO

Tel. 0422411132 Fax.0422319571

C.F.94047800266

<http://www.sindromediangelman.org>

Email: orsa@sindromediangelman.org



TORNA SU

associati con l'eccitazione, questa disfunzione promuoverebbe presumibilmente l'ipereccitabilità. Invece, i ricercatori dell'Università del North Carolina hanno trovato che la perdita di UBE3A nei neuroni glutamatergici da sola non è sufficiente a produrre ipereccitabilità. "I nostri dati indicano che i neuroni glutamatergici compromessi non producono l'ipereccitabilità", ha affermato Judson. "Comunque, i deficit dei neuroni glutamatergici potrebbero essere correlati con altri fenotipi AS". Chiarire le funzioni di UBE3A in specifici tipi di neuroni può fornire ai ricercatori una comprensione più chiara dei circuiti molecolari, sia a monte che a valle, e può rivelare nuove strategie terapeutiche.

"Comprendere i tipi cellulari e le regioni rilevanti per specifici tipi cellulari dovrebbe consentirci di imparare di più su circuiti cellulari importanti per trovare nuovi target farmacologici", ha affermato Philpot, membro del Centro di Neuroscienze dell'Università del North Carolina. Mentre ripristinare la funzione di UBE3A nei neuroni GABAergici sembra essere la strategia terapeutica più diretta per la prevenzione delle crisi nell'AS, è ancora possibile abolire tali sintomi con altre modalità. "Studi precedenti hanno mostrato che è molto meglio ripristinare la funzione di UBE3A più precocemente che tardivamente, poiché quanto prima si ripristina UBE3A, tanti più fenotipi si normalizzano", ha detto Philpot. "Comunque, sappiamo anche che vi sono altri modi per curare fenotipi che non sono legati al ripristino di UBE3A. Ad esempio, le crisi epilettiche possono ancora essere trattate negli adulti con i farmaci antiepilettici".

Il dott. Michael Sidorov, del laboratorio americano di Ben Philpot ha presentato anche il nuovo progetto vincitore del bando 2016 ASA Angelman Syndrome Alliance

Titolo: Quantificare anomalie EEG e identificare biomarcatori nella Sindrome di Angelman;

L'epilessia è molto comune nei pazienti con sindrome di Angelman (90%) e le alterazioni neuronali che la sottendono possono essere valutate in modo non invasivo mediante l'EEG (elettroencefalografia). Il tracciato EEG dei pazienti Angelman ha un profilo caratteristico che consente una valutazione qualitativa, ma non una misura quantitativa che possa essere valutata rigorosamente con metodi analitici. C'è la necessità insoddisfatta ad oggi di quantificare i profili EEG negli individui con sindrome di Angelman e di approfondire i circuiti di base coinvolti in queste anomalie attraverso studi paralleli nel modello del topo AS. Noi ipotizziamo che uno studio in parallelo dell'EEG sull'uomo e sul topo nella sindrome di Angelman, utilizzando metodi quantitativi renderà disponibili nuovi biomarcatori clinici e allo stesso tempo utili per comprendere i meccanismi. In collaborazione con due clinici dedicati alla sindrome di Angelman negli Stati Uniti, ci proponiamo l'obiettivo di migliorare i trials clinici identificando biomarcatori oggettivi ed imparziali.



ORGANIZZAZIONE SINDROME DI ANGELMAN

Via Bressa n° 8 31100 TREVISO

Tel. 0422411132 Fax.0422319571

C.F.94047800266

<http://www.sindromediangelman.org>

Email: orsa@sindromediangelman.org



TORNA SU

A conclusione del pomeriggio del venerdì, il presidente, **Tommaso Prisco**, ha tenuto l'Assemblea Nazionale dell' OR.S.A. Il presidente ha illustrato le attività fatte da OR.S.A. nel 2015/2016 tra le quali le giornate informative, organizzate in diverse città italiane, come Pisa, Roma, Milano Brescia, e Siracusa. Ha parlato dell' importanza della collaborazione con A.S.A. (Angelman Syndrome Alliance), ed ha relazionato sul convegno internazionale di Lisbona. E' stato pubblicato l'elenco delle famiglie che parteciperanno al progetto triennale della DYNAMO CAMP; tale partecipazione è stata possibile grazie all'intervento dalla dottoressa Aurelia Rivarola del Centro Benedetta D' Intino di Milano, a cui vanno i nostri ringraziamenti. Il presidente e la sig. Irene Auletta di Milano hanno presentato il libro "FIGLI CON LE ALI", scritto dalla sig.ra Fiorella Acanfora del quale, parte del ricavato dalla vendita, sarà devoluto all'OR.S.A. In occasione dei venti anni dell'OR.S.A. è stato presentato il primo Bilancio Sociale, realizzato con la collaborazione del dott. Maurizio Catalano, che ha illustrato all'assemblea questa nuova forma di rendicontazione. Il dott. Catalano ha evidenziato che al di là dei numeri e dei risultati monetari, il Bilancio Sociale, misura e valuta i risultati sociali delle attività svolte, gli interessi e le attese di tutti i soggetti che fanno parte dell' OR.S.A. o che con essa si relazionano. Una volta completata anche la parte grafica, il Bilancio Sociale verrà stampato e pubblicato sul sito web. Il tesoriere Ivano Pillon ha presentato il bilancio annuale che ha registrato un avanzo di euro 21.000, illustrando la provenienza (fra cui il 5 x 1000) e la destinazione delle risorse economiche. L'assemblea ha deliberato per l'aggiornamento e riammodernamento del sito web. La quota sociale è stata confermata in euro 50 ed è stato chiarito che è importante, all'atto del versamento, specificare "PER QUOTA SOCIALE". Il bilancio è stato poi sottoposto al voto dell'assemblea che lo ha approvato all'unanimità. Tutte le famiglie che hanno partecipato sono state coinvolte ed hanno avuto l'opportunità di esporre le proprie idee. Si è discusso come organizzare le nuove attività, come creare aggregazione, facendo molta attenzione all'ascolto delle nuove famiglie. In questa occasione abbiamo avuto il piacere di conoscere Stefania La Rosa di Siracusa, attuale presidentessa dell' ISAAC, l'associazione internazionale per la C.A.A.. Vista la storica collaborazione tra OR.S.A. e ISAAC, ci sarà una maggiore presenza di OR.S.A. in occasione delle conferenze nazionali ed internazionali organizzate da ISAAC. Si organizzeranno in Italia giornate formative ed informative sulla sindrome di Angelman. Si cercherà di inserire la C.A.A. negli studi universitari e il 5/6 novembre si terrà la prima giornata nazionale di approfondimento sulla C.A.A.. Durante tutto il convegno i nostri ragazzi hanno avuto la possibilità di sperimentare la Sensory Room.



ORGANIZZAZIONE SINDROME DI ANGELMAN

Via Bressa n° 8 31100 **TREVISO**

Tel. **0422411132** Fax. **0422319571**

C.F. **94047800266**

<http://www.sindromediangelman.org>

Email: orsa@sindromediangelman.org





ORGANIZZAZIONE SINDROME DI ANGELMAN

Via Bressa n° 8 31100 **TREVISO**

Tel. **0422411132** Fax. **0422319571**

C.F. **94047800266**

<http://www.sindromediangelman.org>

Email: orsa@sindromediangelman.org



TORNA SU

Sabato 8 Ottobre - dopo che i ragazzi sono partiti con i volontari in pulman, abbiamo iniziato i lavori con la dott.ssa Silvia Russo dell'Istituto Auxologico di Milano e la Prof.ssa Tiziana Borsello dell'Istituto Mario Negri di Milano che ci hanno presentato il nuovo progetto di ricerca finanziato da ASA.

Presentazione Progetto:

Potenziale approccio terapeutico per il deficit sinaptico nella
Sindrome di Angelman: il peptide inibitore di JNK

Ricercatore : Silvia Russo, PhD

Istituto Auxologico Italiano Milano

Laboratorio Biologia Molecolare

Ricercatore : Tiziana Borsello, PhD

Neuroscience Department

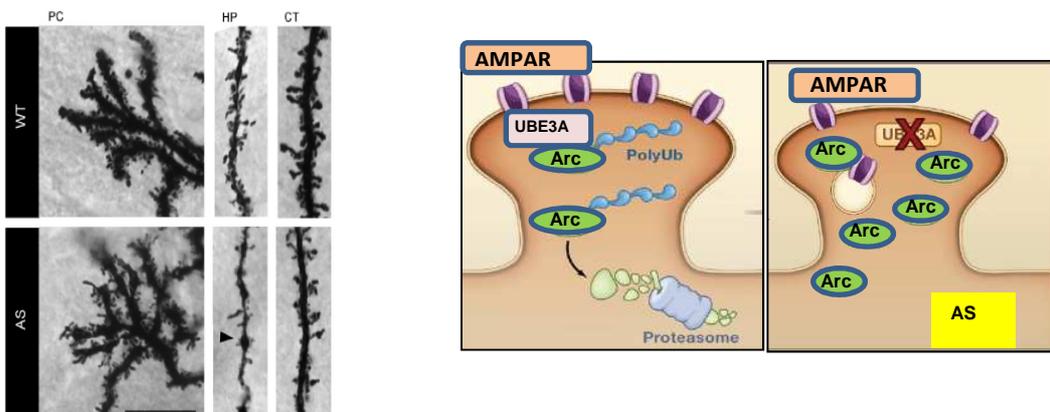
IRCCS-Istituto Di Ricerche Farmacologiche

"Mario Negri" Milano

**Ricercatore : Silvia Russo PhD****Modello In Vitro neuroni derivati dalle cellule staminali pluripotenti indotte (iPSCs)**

La sindrome di Angelman (AS) è una malattia del neurosviluppo caratterizzata da ritardo cognitivo medio grave, assenza di parola, atassia, un peculiare tracciato EEG associato spesso ad epilessia oltre ad una serie di sintomi meno frequenti. I pazienti manifestano un'ampia eterogeneità nel grado di severità e nella presenza dei diversi segni clinici con cui esprimono la malattia, spiegata solo in parte dai diversi meccanismi genetici. A livello cellulare la AS è data dal deficit della proteina E6AP, codificata da un gene che si trova sul cromosoma 15, il gene UBE3A, un gene la cui attività è controllata in modo tessuto specifico da un meccanismo definito "imprinting". Significa che nel cervello solo l'allele materno è attivo, quindi un difetto genetico che comporta la perdita o il cattivo funzionamento del gene UBE3A sul cromosoma 15 ereditato dalla mamma ne comporta l'insorgenza. E6AP svolge molteplici ruoli nella fisiologia dell'organismo: coinvolta nella tumorigenesi del papilloma virus, nei processi infiammatori, nel controllo del riparo del DNA, della qualità delle proteine. In particolare rappresenta un elemento importante della ubiquitinazione delle proteine, un processo che permette di eliminare le proteine che non sono più funzionanti o comunque da rimuovere. Tale degradazione avviene in maniera selettiva e, ad oggi, solo alcuni dei bersagli di E6AP sono noti, ma si può supporre che una minor degradazione di queste proteine nel sistema nervoso, una delle sedi elettive per l'espressione in condizioni fisiologiche, determini un alterato funzionamento delle cellule del sistema nervoso ed in particolare delle loro sinapsi.

Il progetto presentato si basa proprio sul presupposto che i sintomi neurologici della sindrome di Angelman siano, almeno in parte, conseguenza di una sinaptopatia. Con questo termine si intende un'alterazione delle sinapsi, strutture che pongono i neuroni in comunicazione gli uni con gli altri, mediando la trasmissione di segnali elettrici eccitatori o inibitori, e che sono in grado di modificarsi in seguito a stimoli interni ed esterni alla cellula. Non entrerà nel merito di come le sinapsi permettano le comunicazioni tra i neuroni e quindi siano alla base dell'apprendimento, perché è sicuramente spiegato nella relazione della collega dott.ssa Borsello, ma è importante ricordare che già nel 2008 era stato osservato in neuroni delle cellule del Purkinje di un topo transgenico con AS, la presenza di un ridotto numero di spine dendritiche di un'alterata morfologia ed efficienza, un riscontro che stava emergendo anche per altre malattie del neurosviluppo, come la sindrome della X fragile.



Tale evidenza è diventata più consistente quando è stato possibile dimostrare che uno dei bersagli diretti o indiretti di E6AP, (probabilmente entrambi) è una proteina, chiamata ARC (actin-regulated cytoskeleton-associated protein) che ha la funzione di regolare, portandoli all'interno della terminazione nervosa, un sottotipo di recettori del glutammato, molto importante per il funzionamento delle sinapsi eccitatorie, i recettori AMPA. Nei modelli animali con la sindrome di Angelman, si



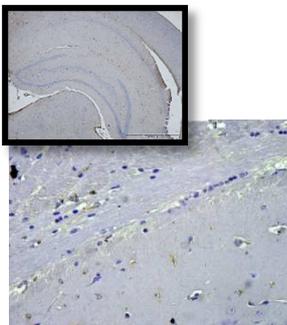
osserva un aumento della quantità di ARC e una diminuzione conseguente dei recettori AMPA. Questo dato è un elemento importante per sostenere l'ipotesi di un deficit sinaptico.

Obiettivo del progetto è studiare su un modello animale “in vivo”, nel nostro caso un topo transgenico deficitario per il gene Ube3a e in un modello “in vitro” di neuroni derivati dalle cellule staminali pluripotenti indotte (iPSCs) dai pazienti, la disregolazione delle sinapsi e dei pathway correlati e l'efficacia di un trattamento con il peptide D-JNKI1, un inibitore delle molecole JNK (anche MAPK), enzimi che si attivano quando è in atto un processo di degenerazione delle spine sinaptiche.

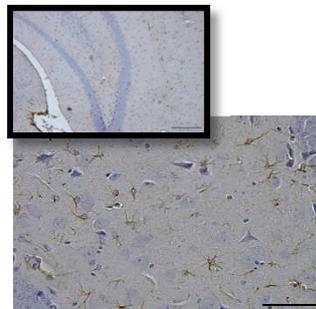
L'interazione tra le MAPK e le molecole coinvolte nella sindrome di Angelman è stato riferita (Filonova, 2014) in un recente lavoro dove si riporta l'attivazione di una chinasi chiamata ERK, la cui attività è correlata a quella di JNK, che viene attivata in presenza di attività neuronale, questo perché molte proteine espresse a livello delle sinapsi si “accendono” quando il cervello sta compiendo un'attività; è stata anche riferita l'interazione delle molecole di questo pathway con i recettori AMPA (Stornetta et al 2011) e della cascata che coinvolge il signaling di TrkB-PSD95 e la sindrome di Angelman (Cao, 2013). Tale dato è rilevante in quanto PSD95 rappresenta uno dei target di JNK.

Date queste prime evidenze abbiamo verificato sul modello animale e sui controlli, disponibili presso la nostra istituzione per lo svolgimento di un altro progetto, se il pathway di JNK fosse attivato, misurando il rapporto tra la forma fosforilata e totale di c-jun una molecola che rappresenta il bersaglio elettivo di JNK in topi controllo e topi transgenici alla 7 e 30 settimana. La valutazione eseguita su omogenato totale e ippocampo ha evidenziato un'attivazione nelle proteine ottenute da ippocampo alla 30 settimana.

CTR M 30 W



TG M 30 W

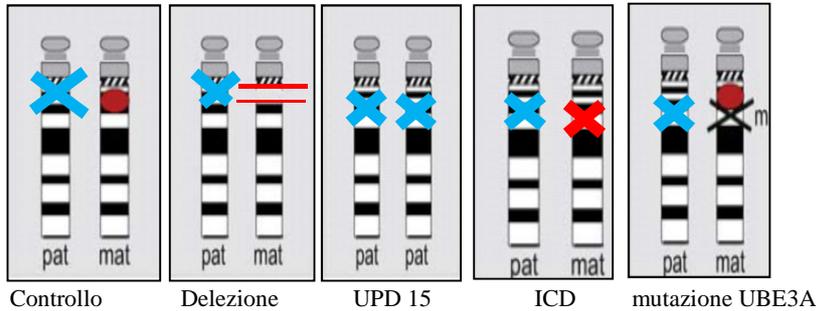


Un secondo dato preliminare ci è fornito dalla valutazione dell'infiammazione sempre in cervelli alla 30 settimana, dove il marcatore astrocitario GFAP, appare molto espresso nell'animale transgenico (si noti il numero dei granuli di colore bruno della fettina esaminata). Questo è un indice di infiammazione che favorisce l'attivazione delle MAPK.

Il progetto si pone ha tra i suoi obiettivi lo studio dettagliato della disregolazione sinaptica dovuta al deficit di Ube3a e l'effetto del trattamento con il peptide D-JNKI-1. I meccanismi con cui il peptide esercita la sua funzione inibitoria e quindi terapeutica sono spiegati nell'altra relazione.

Presso l'istituto Auxologico ci occuperemo di generare il modello in vitro di neuroni derivati da iPSCs dei pazienti.

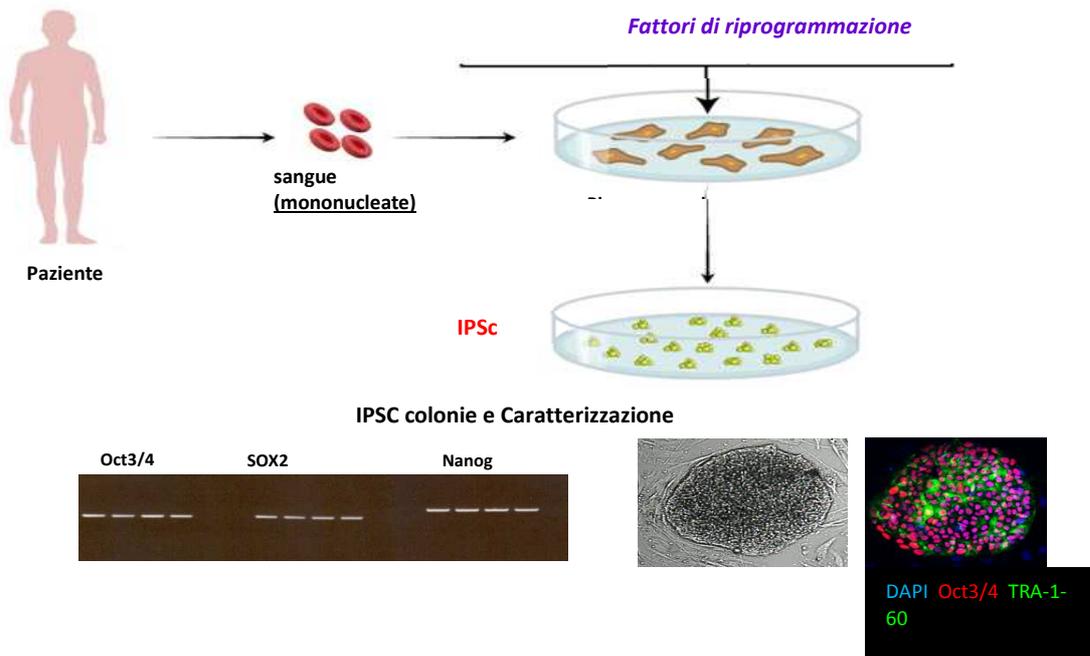
Sappiamo che i difetti genetici responsabili del deficit di E6AP sono 4 : la delezione della regione 15q11-q12 che può avere estensione variabile da 4Mb fino a 10 Mb rappresenta il meccanismo più frequente (fino al 60% dei casi), la disomia uniparentale dell'allele paterno dove sono presenti entrambi i cromosomi 15 ma sono entrambi paterni (3-7% dei casi), i difetti dell'imprinting (2-9%), in questo caso il gene materno c'è ma è spento, ed infine le mutazioni nella sequenza del gene UBE3A (5-10%).



I meccanismi genetici nella sindrome di Angelman

In modo da avere un campione di cellule che sia rappresentativo di tutti i meccanismi, selezioneremo da un'ampia casistica di 167 pazienti diagnosticati presso il Laboratorio, due pazienti per ciascun tipo di difetto, cercando di differenziare anche i quadri clinici. L'idea è quella di indagare se ad un diverso profilo cognitivo e tipo di impaccio motorio, corrisponde un deficit neuronale.

La generazione delle cellule staminali prevede l'induzione dell'espressione dei marcatori di staminalità in cellule selezionate del sangue, che verranno arricchite e quindi trasfettate mediante metodi non integranti. Le cellule a questo punto perderanno le loro caratteristiche di cellule differenziate per tornare ad essere cellule pluripotenti che possono essere successivamente differenziate in altri tessuti, nel nostro caso in neuroni. Utilizzeremo un doppio approccio per la trasfezione, in modo da garantire il risultato e da verificare che il metodo non abbia influito sul risultato. Una volta ottenute, le cellule staminali vengono caratterizzate per la presenza dei marcatori di staminalità e si esclude analizzando la mappa cromosomica e l'array CGH che siano insorte in fase di riprogrammazione delle alterazioni cromosomiche, non presenti nel sangue del paziente. Si dovranno recuperare almeno 3 cloni idonei per paziente.

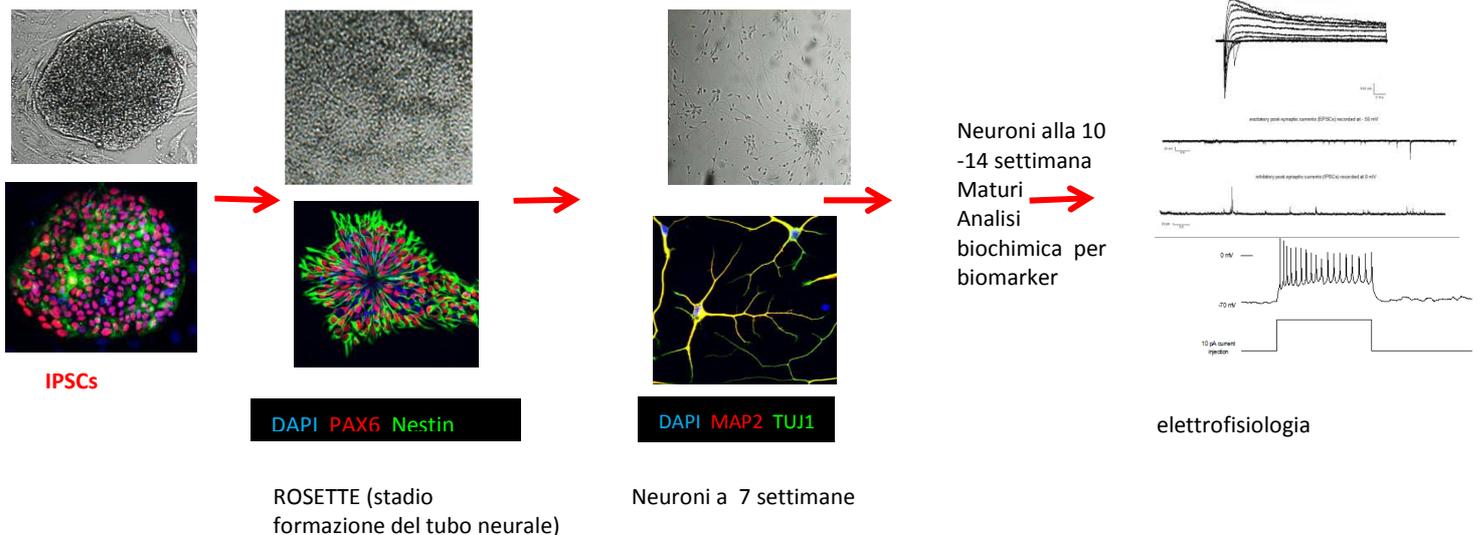




Le cellule verranno poi differenziate a neuroni corticali e ippocampali, caratterizzati per quei marcatori che indicano lo stadio di differenziamento del neurone, la sua maturità e confrontati con quelle di individui di controllo, che saranno scelti tra i familiari. In particolare speriamo di ottenere il prelievo di 2 pazienti che presentano mosaicism, ossia cellule con il difetto genetico e cellule sane in diversa percentuale. In questo caso il controllo della mutazione è perfettamente identico per tutto il genoma e quindi è un perfetto controllo della mutazione. Questo tipo di controllo si chiama **CONTROLLO ISOGENICO**.

Tutta questa parte sperimentale che ha dei tempi molto lunghi, pensiamo ci voglia un anno almeno, costituisce il punto di partenza del nostro lavoro. Confrontando cellule sane e malate con un opportuno numero di repliche che consenta di essere confidenti dei risultati ottenuti, identificheremo dei **BIOMARCATORI** della malattia, studiando sia l'attività dei neuroni (elettrofisiologia) sia i marcatori biochimici e di espressione di proteine coinvolte con il pathway di ARC, AMPAR e altri marcatori di funzionalità sinaptica.

A questo punto sarà possibile somministrare ai neuroni di controlli e pazienti, il peptide D-JNKII e verificare o meno la reversione dei biomarcatori neuronali della malattia nei neuroni dei pazienti.



Sul modello di derivazione umana, cercheremo di comparare l'effetto del tipo di difetto genetico sulla disregolazione a livello neuronale e valuteremo un'eventuale differenza nella risposta al farmaco.

Allo stato attuale delle conoscenze i neuroni derivati da IPSCs con questo metodo, seppure sicuri, non possono essere utilizzati a scopo di terapia per la sindrome di Angelman, come invece avviene per la medicina rigenerativa.

Compareremo i risultati ottenuti sul modello animale per valutare l'efficacia del peptide D-JNKII.

Ricercatore: Prof.ssa Tiziana Borsello

Modello animale “in vivo”, topo transgenico deficitario per il gene Ube3a

La sindrome di Angelman (AS) è un disordine neurologico, di origine genetica, caratterizzato da grave ritardo mentale, assenza del linguaggio, microcefalia, atassia e attacchi epilettici associati ad anomalie specifiche all'elettroencefalogramma (EEG; attività delta trifasica con picchi nelle regioni frontali). La sua prevalenza è stimata tra 1/10.000 e 1/20.000. Le basi molecolari della malattia consistono nel mal funzionamento della proteina ubiquitina ligasi a trasmissione materna E3 (UBE3A), E6-AP, in specifici neuroni maturi, in cui la copia ereditata dal gene paterno viene silenziata. E6-AP è una proteina multifunzionale che favorisce l'interazione dell'ubiquitina con i suoi substrati proteici (Sheffner M, 1993). Inoltre E6-AP svolge un ruolo nella plasticità sinaptica, nella regolazione cellulare ed è un co-attivatore trascrizionale di recettori degli ormoni steroidei (Nawaz Z, 1999, Kuhnle S, 2013). La creazione di diversi modelli animali con la mutazione principe di AS (UBE3A) ha permesso di indagare meglio i meccanismi correlati ai deficit cognitivi tipici in questa patologia, evidenziando un difetto nelle sinapsi, sia inibitorie che eccitatorie. La perdita di UBE3A coinvolge principalmente neuroni ippocampali e neocorticali (Wallace 2012). Questo problema genera importanti difetti nel fenomeno della plasticità sinaptica (ovvero il potenziamento a lungo termine (LTP) che nella depressione a lungo termine (LTD) un fenomeno a carico delle spine dendritiche fenomeno fondamentale nell'apprendimento. Inoltre il gene UBE3A regola l'espressione di diverse proteine, la maggior parte delle quali coinvolte nel processo di plasticità sinaptica.

Per questo motivo la sindrome di Angelman può essere annoverata nella categoria delle malattie definite sinaptopatie.

Inoltre è stato evidenziato come il danno sinaptico, primo evento neurodegenerativo che si manifesta nelle sindromi del neurosviluppo, sia un processo dinamico caratterizzato da una fase iniziale reversibile, durante la quale la funzione sinaptica è danneggiata, ed una fase irreversibile associata alla perdita di spine, morte neuronale e conseguente danno cognitivo. Intervenire in questa prima fase reversibile sviluppando strategie in grado di proteggere le sinapsi dalla neurodegenerazione potrebbe rappresentare un modo efficace nel prevenire i deficit cognitivi tipici dell'AS.

Tra le tante proteine coinvolte nel funzionamento e regolazione della sinapsi, è stato evidenziato come la chinasi c-jun-N-terminale (JNK) abbia un ruolo centrale per molti processi fisiologici, tra cui la plasticità sinaptica (Fig. 1).

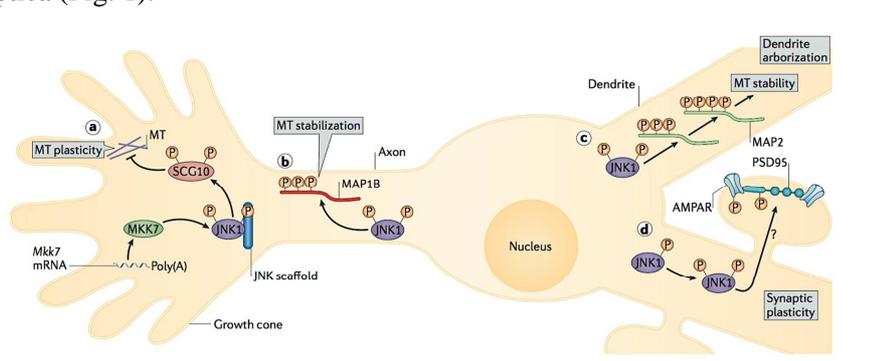


Fig. 1: Ruolo di JNK nella plasticità sinaptica

JNK è una protein-chinasi appartenente al signalling pathway che è regolata dallo stress e media processi importanti come la **morte neuronale, l'eccitotossicità, l'epilessia e l'infiammazione** (sia a livello gliare che microgliare). In particolar modo JNK all'interno del Sistema nervoso regola, oltre al processo di morte neuronale, anche la formazione dell'assone, l'arborizzazione dei dendriti e la funzionalità della spina dendritica.



Numerose evidenze in letteratura hanno mostrato come vi siano differenze nella funzionalità sinaptica e, conseguentemente, nelle spine dendritiche in modelli murini di AS comparati ad animali controllo, anche se ancora poco si conosce sui meccanismi alla base dell'alterazione di questi fenomeni (Fig. 2).

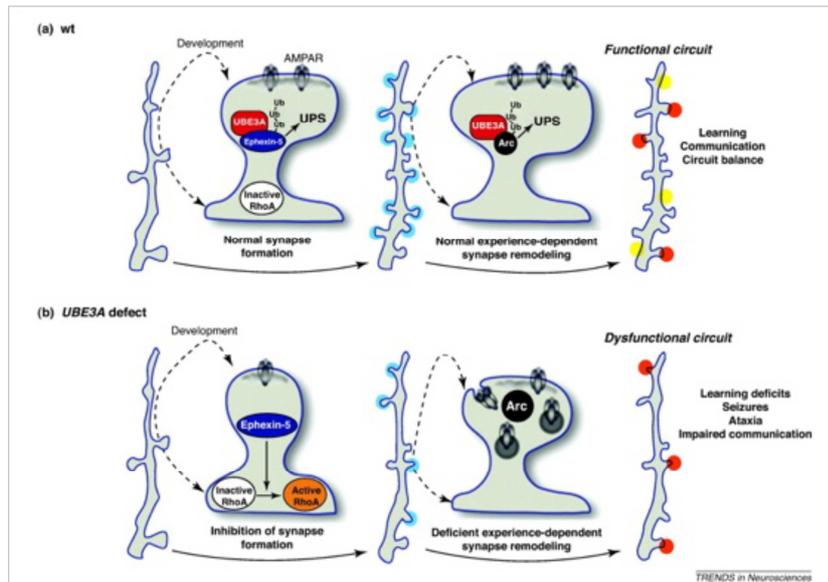


Fig. 2: Spine dendritiche in topi UBE3A ed in topi controllo

La Prof.ssa Borsello, che da anni studia i meccanismi alla base delle sinaptopatie, focalizzando la sua ricerca nello studio del JNK signalling, ha sviluppato un peptide **DJNKI1** in grado di inibire l'attività di JNK e di determinare un recupero della funzionalità delle spine dendritiche e delle abilità cognitive in modelli murini di Alzheimer (Sclip et al 2011, 2013, 2014) e di Rett Syndrome (dati in fase di pubblicazione). **D-JNKI1** è un inibitore cellula-permeabile di JNK (Bonny, Oberson et al., 2001) costituito da frammenti di 20-50 amminoacidi, composti da un peptide CARGO collegato ad un peptide effettore. Il peptide CARGO è un frammento ricco in residui basici in grado di attraversare la membrana cellulare plasmatica (Fischer, Fotin-Mleczek et al., 2005) e rendere biodisponibile molecole attive all'interno delle cellule in tutti i tessuti, compreso il cervello. L'effettore invece, è un peptide che, bloccando un'interazione proteina-proteina, è responsabile della risposta fisiologica. Uno dei più noti inibitori cellula-permeabile di JNK è D-JNKI1 (Bonny, Oberson et al., 2001). Esso modula allostericamente l'accesso di JNK ai suoi bersagli senza interferire con l'attivazione della chinasi stessa (vedi figura 3 e Repici e Borsello, 2006). D-JNKI1 è stato disegnato sul dominio di JIP1 in grado di legare JNK. Tale dominio, definito "JNK binding domain" (JBD) è presente anche su c-Jun, principale bersaglio di JNK, e su altri substrati di JNK.

Per questo motivo aggiungendo un eccesso molare di D-JNKI1, è possibile impedire l'accesso di JNK ai suoi bersagli cellulari con un meccanismo di tipo substrato competitivo (Borsello e Bonny, 2004; Borsello, Clarke et al., 2003; Borsello, Croquelois et al., 2003) (Fig. 3).

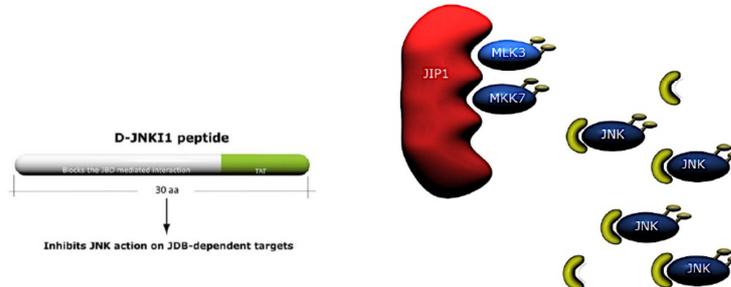


Fig.3: Struttura di D-JNK11 e interferenza nell'interazione proteina-proteina da parte di D-JNK11

L'efficacia e l'efficienza del peptide D-JNK11 è stato supportata non solo da dati preclinici, che hanno evidenziato il passaggio del peptide attraverso la barriera ematoencefalica e l'assenza di effetti collaterali, ma anche da studi clinici in quanto tale peptide ha raggiunto **la fase 3 di sperimentazione clinica** e non manifesta tossicità a dosi terapeutiche somministrate.

Razionale della proposta ASA

L'idea di studiare le potenzialità terapeutiche di questo peptide nell'AS si è basata su alcuni presupposti:

- la sindrome di Angelman può essere definita una sinaptopatia, in quanto l'analisi della morfologia dei dendriti nei modelli animali ha evidenziato una riduzione del numero e della forma delle spine dendritiche;
- JNK è una molecola chiave nella regolazione delle funzioni sinaptiche - JNK è coinvolta nella cascata dei signalling regolati da UBE3A
- Dati preliminari ottenuti su un modello murino di UBE3A hanno evidenziato un'attivazione di JNK in corrispondenza delle aree cerebrali maggiormente danneggiate in AS (Fig. 4).

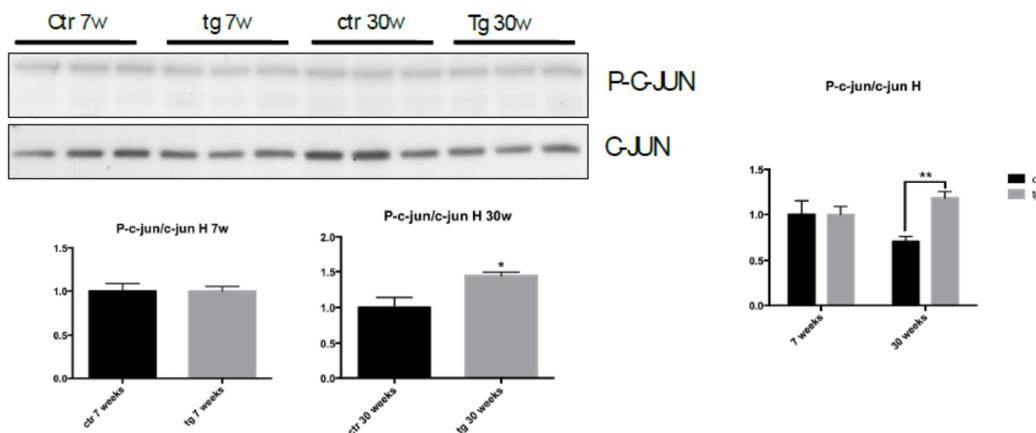


Fig. 4: Western blot di ippocampo a 7 e 30 settimane di topi UBE3A e CTR. Gli istogrammi evidenziano come a 30 settimane di età vi sia un'attivazione di JNK altamente significativa in topi UBE3A rispetto ai CTR ($P < 0.01$, Two-way ANOVA and Tukey's post-hoc).



ORGANIZZAZIONE SINDROME DI ANGELMAN

Via Bressa n° 8 31100 TREVISO

Tel. 0422411132 Fax.0422319571

C.F.94047800266

<http://www.sindromediangelman.org>

Email: orsa@sindromediangelman.org



TORNA SU

Si evidenzia inoltre che esperimenti condotti nel laboratorio della Prof.ssa Borsello hanno dimostrato come D-JNKI1 prevenga la tossicità da over-attivazione dell'NMDA (eccitotossicità) e l'ischemia cerebrale in modelli murini di neurodegenerazione (Borsello et al 2003 e altri).

Recentemente è stato finanziato dall'ASA lo studio per permetterà di testare le potenzialità del peptide D-JNKI1 come neuroprotettore nella sindrome di Angelman. Tale studio si propone due principali obiettivi:

1) approfondire i meccanismi molecolari alla base della sinaptopatia nella sindrome di Angelman ed il ruolo di JNK utilizzando un modello murino di AS.

2) testare il peptide cellula-permeabile D-JNKI1, con un trattamento in acuto e in cronico, al fine di valutarne l'effetto in vivo e nello stesso tempo comprendere, in maniera più approfondita, gli eventi patologici che conducono alla sinaptopatologia nell'AS.

Questo progetto presenta inoltre tre aspetti innovativi:

1-Un obiettivo innovativo: JNK è un bersaglio promettente, inesplorato ed innovativo contro l'AS

2-Ridurre i disturbi associati all'epilessia: inibire JNK somministrando D-JNKI1 potrebbe ridurre l'iperexcitabilità nel circuito neuronale e i disturbi associati agli attacchi epilettici, rappresentando un valido coadiuvante per la riduzione dei numerosi effetti collaterali associati ai farmaci antiepilettogenici.

3-Reale opportunità farmacologica: D-JNKI-1 è già in fase II e III di sperimentazione clinica, <http://www.xigenpharma.com/clinical-trials> e <http://www.aurismedical.com/product-candidates/pipeline> descrivere gli studi clinici. Inoltre la responsabile del progetto (Prof. Borsello) ha partecipato alla scoperta e caratterizzazione di D-JNKI1 come agente neuroprotettivo nonché ai successivi sviluppi AM-111 (AurisMedical) e XG102 (Xigen) per *clinical trials*. Nell'arco di due anni D-JNKI1 potrebbe già essere somministrato ai pazienti dati gli scarsi effetti collaterali associati

alla sua somministrazione ed, essendo la Prof. Borsello una partecipante dello sviluppo di questo peptide, essere disponibile ad un prezzo accessibile a tutte le famiglie dei pazienti.

Il dott. **Paolo Bonanni**, del centro La Nostra Famiglia di Conegliano Veneto, ha presentato i risultati degli studi fatti, in collaborazione con OR.S.A., sulla utilità della risonanza magnetica cerebrale nella Sindrome di Angelman , pubblicato su :

<http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0162817>;



Utilità della risonanza magnetica nella sindrome di Angelman

Paolo Bonanni

UO Epilessia e Neurofisiologia Clinica – IRCCS E. Medea, Conegliano (TV)

Tutti gli autori dichiarano l'assoluta autonomia dei contenuti scientifici del seguente intervento e la completa assenza di conflitti di interesse.



OUTLINE

Dalle anomalie corticali e sottocorticali di sostanza grigia al fenotipo clinico della AS: Studio di morfometria voxel-based in risonanza magnetica

Correlazioni anatomo-elettro-cliniche in pazienti con AS e pattern EEG atipico

Utilizzo della telemedicina nell' approccio di Comunicazione aumentativa alternativa (CAA) AS: studio prospettico pilota



PLOS ONE

RESEARCH ARTICLE

From Cortical and Subcortical Grey Matter Abnormalities to Neurobehavioral Phenotype of Angelman Syndrome: A Voxel-Based Morphometry Study

Gayane Aghakhanyan¹, Paolo Bonanni², Giovanna Randazzo², Sara Nappi², Federica Tessarotto², Lara De Martin², Francesca Frijia¹, Daniele De Marchi¹, Francesco De Masi², Beate Koppers³, Francesco Lombardo¹, Davide Caramella⁴, Domenico Montanaro^{1*}

CrossMark

¹ Unit of Neuroradiology, Fondazione CNR/Regione Toscana G. Monasterio, Pisa, Italy, ² Epilepsy and Clinical Neurophysiology Unit, E. Medea Scientific Institute, Conegliano (TV), Italy, ³ Division of Anesthesiology and Intensive Care, University Hospital of Pisa, Pisa, Italy, ⁴ Diagnostic and Interventional Radiology, Department of Translational Research and New Technologies in Medicine and Surgery, University of Pisa, Pisa, Italy

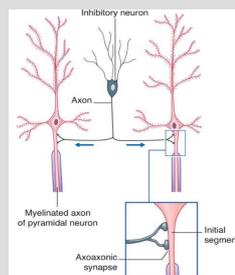
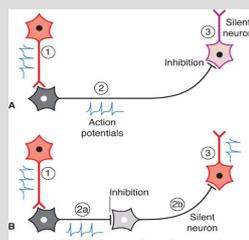
* dmont@figm.it

Acknowledgments

This research was partially supported by the Italian Ministry of Health granted to P.B. (RC 2015) and the Organization of Angelman Syndrome, OR.S.A. (Organizzazione Sindrome di Angelman—<http://www.sindromediangelman.org>). We would like to show our immense gratitude to OR.S.A organization and to thank all children and their parents for participating in this study. We are also grateful to Ilaria Tonazzini, NEST Institute of Neuroscience-CNR, Pisa, for her valuable comments and proofreading of the article.

RAZIONALE

- AS è determinata dalla perdita di funzione del gene UBE3A di origine materna
- Modello murino: UBE3A di origine materna è, completamente o in modo predominante, espresso nelle regioni dell'ippocampo, cervelletto (cellule di Purkinje), bulbo olfattorio, corteccia, striato, mesencefalo, ipotalamo
- Modello murino: ruolo fondamentale di UBE3A nello sviluppo, funzione e plasticità delle sinapsi





- Umano: pochi studi di risonanza magnetica → MRI standard evidenzia anomalie minori (atrofia corticale, anomalie di segnale della SB); trattografia mostra una connettività aberrante nella SB del lobo temporale
- Ipotesi → tecniche avanzate di neuroimaging possano contribuire alla comprensione del fenotipo della AS, in particolare studiando la SG
- Obiettivo → utilizzo della *Voxel-Based Morphometry (VBM)* nello studio della SG corticale e sottocorticale in AS

METODI

Casistica → 26 pazienti

- 21 con delezione
- 5 altri meccanismi

Esclusi 4 pazienti per età e 1 per la presenza di una malformazione →
reclutati 16 pazienti con delezione

Assessment clinico e neurofisiologico

epilessia
tremore
equilibrio

Assessment neuropsicologico

Scale Bayley

Assessment motorio

Gross motor function measure

Protocollo per MRI

sedazione

Acquisizione MRI

3.0 T system (GE)

immagini tridimensionali ad alta risoluzione T1- pesate

MRI score

per classificare anomalie strutturali grossolane della SB e SG

Post-processing

SIENAX per la valutazione volume totale cerebrale

FSL-VBM per studiare differenze quantitative nel volume/topografia di SG

Analisi statistica

RISULTATI

Table 1. Demographic and clinical/radiological profiles of children with Angelman syndrome and controls.

| | | Angelman <i>N</i> = 16 | Control <i>N</i> = 21 | P-values |
|--------------------------------|-----------------|------------------------|-----------------------|----------------------|
| Age | years | 7.9 (8.5 ± 3.3) | 6.6 (7.7 ± 3.6) | 0.31 ¹ |
| Gender: Male | | 52% (11) | 69% (11) | 0.32 ² |
| MRI score | | 2.9 (1.9 ± 3) | 0 | < 0.001 ¹ |
| Ventricular CSF | cm ³ | 27.4 (33.2 ± 18.6) | 21.1 (22.3 ± 8.1) | 0.038 ¹ |
| Total GM | cm ³ | 930 (947 ± 81) | 989 (1015 ± 77) | 0.008 ¹ |
| Total WM | cm ³ | 628 (635 ± 50) | 707 (712 ± 33) | < 0.001 ¹ |
| Total brain | cm ³ | 1579 (1585 ± 111) | 1720 (1726 ± 82) | < 0.001 ¹ |
| Volume of GM cluster | cm ³ | 16.2 (16.6 ± 1.1) | 21.5 (22.3 ± 1.9) | < 0.001 ¹ |
| Delay sitting | months | 7.5 (13.0 ± 11.2) | - | - |
| Delay walking | years | 2.9 (3.5 ± 1.9) | - | - |
| Seizure onset | months | 26.5 (27.6 ± 11.2) | - | - |
| Bayley III | | | | |
| • cognitive | months | 16.5 (15.56 ± 5.14) | - | - |
| • expressive communication | months | 12 (11.12 ± 4.53) | - | - |
| • receptive communication | months | 17 (15.75 ± 5.32) | - | - |
| • fine motor | months | 12.5 (13.25 ± 5.45) | - | - |
| • gross motor | months | 17.25 (14.66 ± 4.5) | - | - |
| GMFM | | | | |
| • lying and rolling | % | 100 (92.65 ± 11.5) | - | - |
| • sitting | % | 85 (80 ± 18.9) | - | - |
| • crawling and kneeling | % | 46.4 (40.2 ± 32.4) | - | - |
| • standing | % | 55.1 (46.3 ± 27.9) | - | - |
| • walking, running and jumping | % | 29.2 (30.56 ± 20.5) | - | - |

Abbreviations: GM, grey matter; GMFM, gross motor function measure; CSF, cerebrospinal fluid; MRI, magnetic resonance imaging, WM, white matter; a (x ± s) represents Median (Mean ± 1 SD). Numbers after percents are frequencies.

Tests used:

¹ Wilcoxon test;

² Pearson test

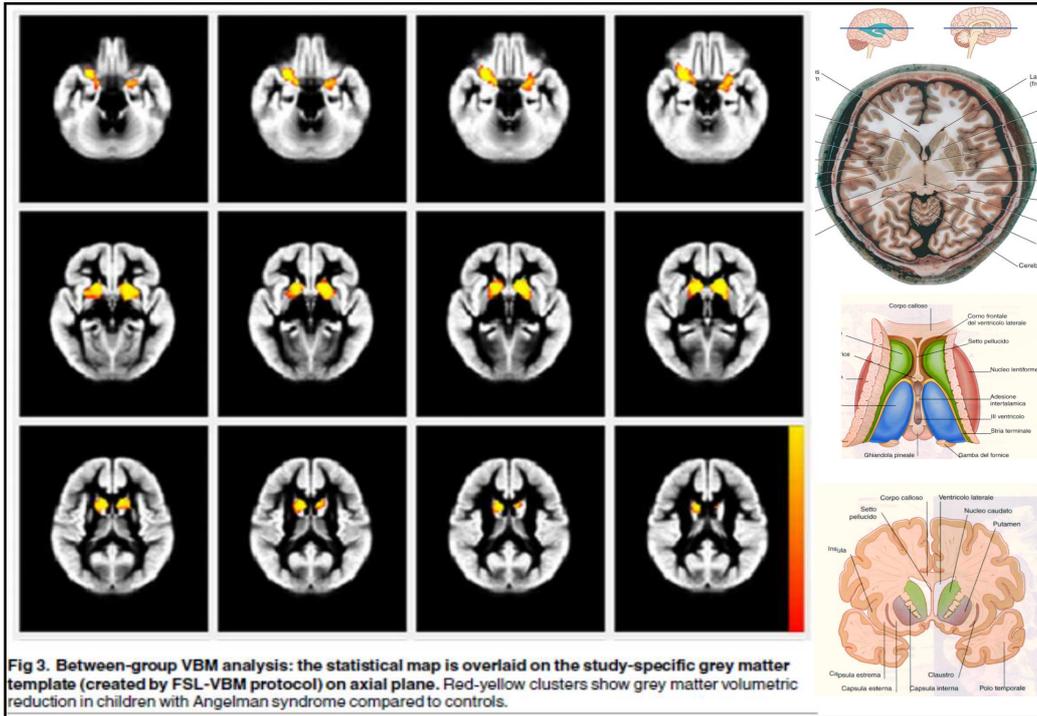


Table 3. Size and labelled anatomical structures of the significant clusters ($p < 0.05$, corrected). The voxel coordinates (in millimeter) in MNI standard space for the location of the maximum intensity are presented. The probability values are scaled from 0 to 100 and indicate the probability of the cluster being a member of the different labelled regions within the atlas.

| Cluster index | Voxels | Location of maximum | | | Anatomical structures | Probability (%) |
|---------------|--------|---------------------|----|-----|-------------------------------|-----------------|
| | | x | y | z | | |
| 1 | 1840 | 28 | 12 | -26 | caudate right | 19.1 |
| | | | | | putamen right | 12.9 |
| | | | | | pallidum right | 2.3 |
| | | | | | amygdala right | 2.3 |
| | | | | | accumbens right | 1.8 |
| | | | | | insular cortex, right | 2.8 |
| | | | | | temporal pole, right | 2.5 |
| | | | | | frontal orbital cortex, right | 11.1 |
| | | | | | parahippocampal gyrus, right | 2.7 |
| | | | | | caudate left | 17.6 |
| 2 | 1737 | -14 | 14 | -2 | putamen left | 16.4 |
| | | | | | pallidum left | 3.04 |
| | | | | | amygdala left | 11.1 |
| | | | | | accumbens left | 3.4 |
| | | | | | frontal orbital cortex, left | 2.1 |
| | | | | | parahippocampal gyrus, left | 2.1 |

DISCUSSIONE

- Riduzione di volume dei nuclei della base, amigdale, cortex orbito-frontale
- Riduzione complessiva di volume della SB e SG
- Alterazione degli striati → **disturbo del movimento (tremore, deambulazione a basi allargate, incoordinazione) → trattamento con L-DOPA**



- I nuclei della base sono implicati nell' **inter-ruzione e modulazione delle crisi epilettiche**
- Gli striati (collegati strettamente con i lobi frontali) sono implicati nei **processi cognitivi** (memoria di lavoro, funzioni esecutive, piani-ficazione, rispetto delle regole, processamento del linguaggio)
- Perdita di volume nel network OFC → **disturbo comportamentale, disinibizione, funzioni esecutive**
- Perdita di volume dell'amigdala → **parossismi di riso, alterazione del comportamento emozionale**



LIMITAZIONI DELLO STUDIO

- Limite dello studio → “solo” 16 pazienti con delezione di età variabile
- Esclusi i pazienti con altri meccanismi genetici
- Difficile attualmente stabilire il legame tra i dati di patofisiologia molecolare e il nostro dato di RM

CONCLUSIONI

- 1° studio che riporta in vivo un dato di alterazione della SG specifico corticale e sottocorticale che correla con il fenotipo neurocomportamentale
- Allargare la popolazione sia con pazienti con delezione che con altri meccanismi genetici
- Utilizzare altre metodiche avanzate di RM come spettroscopia, fMRI etc



Unità di Epilessia e Neurofisiologia Clinica

Centro LICE per l'Epilessia e Centro di Riferimento Regionale per l'Epilessia

Medici NPI/Neurologi

- Bonanni Paolo
- Danieli Alberto
- Negrin Susanna
- Osanni Elisa
- Privato Fiorenza

Fisiatra

- Nogarol Anita

Pediatra

- D'Andrea Nicola

Oculista

- Micheletto Paola

•Medici NPI in formazione

- Randazzo Giovanna
- Sarcona Valeria

•Neuropsicologi

- Da Rold Martina
- Nappi Sara
- Tessarotto Federica

GRAZIE

Tecnici NFP

- Antoniazzi Lisa
- Carandente Teresa
- Casanova Vanessa
- Perin Sara

Assistente Sociale

- Chiusso Alessio

Ortottista

- Gigante Silvia

Logopedista

- Moret Ornella

Terapisti occupazionali

- Ciot Claudia
- Nadal martina
- Pasini Paola

Neuropsicomotricista

- Tavian Francesca

Fisioterapiste

- Armellin Teresa
- Facchin Dina
- Santin Michela

Tecnico CED

- Rosolen Jgor



Correlazioni anatomo-elettro-cliniche in pazienti con sindrome di Angelman e pattern EEG atipico

Paolo Bonanni , Giovanna Randazzo

UO Epilessia e Neurofisiologia Clinica – IRCCS E. Medea, Conegliano (TV)

Tutti gli autori dichiarano l'assoluta autonomia dei contenuti scientifici del seguente intervento e la completa assenza di conflitti di interesse.

RAZIONALE: la Sindrome di Angelman (AS) è una malattia rara, causata da mancanza funzionale del singolo gene *UBE3A*, caratterizzata da:

- grave deficit cognitivo
- atassia
- discrepanza tra linguaggio espressivo (assente) e ricettivo (discreto)
- epilessia (> 80% pazienti) è caratterizzata da crisi toniche, atoniche, miocloniche, assenze atipiche, focali (Ve), GTC

-EEG presenta pattern tipici:
attività delta-ritmica (2-3 Hz), a predominanza anteriore
ritmo theta (4-6 Hz) diffuso
attività theta/delta posteriori

OBIETTIVO: studiare le correlazioni anatomo-elettro-cliniche tra **pattern EEG atipici e peculiarità alla MRI**

METODI: sulla nostra casistica di 100 pazienti, ne abbiamo selezionati 22 per i quali era disponibile una risonanza magnetica (MRI); dalla revisione di tutti i referti video-EEG o EMU, abbiamo selezionato 10 pazienti i cui EEG mostravano elementi atipici



| Caso | genetica | clinica | EEG | MRI |
|------|------------------------|---|----------------------------------|---|
| 1 | Mutazione <i>UBE3A</i> | Crisi emicloniche sx | P e SW C4 | negativa |
| 2 | Del 15q11-13 | Cluster prolungati crisi focali + componente vegetativa | P e SW F-C dx e indip T sx | Anomalia sulcazione F bilat; cisti aracnoidea T sx; |
| 3 | Difetto IC | Crisi focali versive prolungate + componente vegetativa resistenti a DZP er | P e SW C-T sx | Cisti aracnoidea Tsx, mega cisterna magna, ipotrofia ippocampo sx, displasia focale frontale sinistra |
| 4 | Del 15q11-13 | Crisi focali | P-SW T sx | Anomalia focale di girazione T sx |
| 5 | Del 15q11-13 | Crisi focali + componente vegetativa; SEC resistente a DZP er -ev | P e SW T dx | Sclerosi mesiale dx |
| 6 | Del 15q11-13 | Crisi tonico-vibratorie generalizzate in cluster | P – SW – attività inabituali Tdx | Anomalie di sulcazione T dx |
| 7 | Del 15q11-13 | Cluster crisi focali + componente vegetativa; SEC | SW P-O bilat dx>sx | Leucomalacia periventric. ipotrofia corpo calloso mega cisterna magna |
| 8 | Del 15q11-13 | Crisi focali motorie; assenze atipiche | SW T-O sx>dx | Leucomalacia periventricolare con dilataz ventricolare > sx |
| 9 | Del 15q11-13 | Crisi emicloniche; assenze atipiche | P e SW C-T dx | Leucomalacia periventricolare |
| 10 | Del 15q11-13 | HHE | Asimmetria | Atrofia emisfero sx |

RISULTATI: per 22/100 pazienti era disponibile una MRI,

45% (10/22): anomalie focali persistenti e di morfologia inabituale

41% (9/22): anomalie focali EEG compatibili con quadro MRI

54% (12/22): EEG tipico-MRI negativa

CONCLUSIONI: anomalie del pattern EEG possono indicare la presenza di alterazioni strutturali e/o cliniche e dare eventualmente indicazione all'esecuzione di MRI



Unità di Epilessia e Neurofisiologia Clinica

Centro LICE per l'Epilessia e Centro di Riferimento Regionale per l'Epilessia

Medici NPI/Neurologi

- Bonanni Paolo
- Danieli Alberto
- Negrin Susanna
- Osanni Elisa
- Privato Fiorenza

Fisiatra

- Nogarol Anita

Pediatra

- D'Andrea Nicola

Oculista

- Micheletto Paola

•Medici NPI in formazione

- Randazzo Giovanna
- Sarcona Valeria

•Neuropsicologi

- Da Rold Martina
- Nappi Sara
- Tessarotto Federica

GRAZIE

Tecnici NFP

- Antoniazzi Lisa
- Carandente Teresa
- Casanova Vanessa
- Perin Sara

Assistente Sociale

- Chiusso Alessio

Ortottista

- Gigante Silvia

Logopedista

- Moret Ornella

Terapisti occupazionali

- Ciot Claudia
- Nadal martina
- Pasini Paola

Neuropsicomotricista

- Tavian Francesca

Fisioterapiste

- Armellin Teresa
- Facchin Dina
- Santin Michela

Tecnico CED

- Rosolen Jgor



Utilizzo della telemedicina nell' approccio di Comunicazione aumentativa alternativa (CAA) nella Sindrome di Angelman: studio prospettico pilota

PREMESSE

Sindrome di Angelman e CAA

- la comprensione del linguaggio verbale risulta quasi sempre migliore rispetto alle capacità espressive
- i soggetti con AS non acquisiscono un linguaggio funzionale sufficiente ai loro bisogni
- scarsa efficacia dell'intervento logopedico "classico"

La **CAA** è l'insieme di conoscenze, strategie, tecniche e tecnologie usate per integrare, aumentare o sostituire il linguaggio orale di bambini ed adulti con grave disabilità comunicativa. L'aggettivo *aumentativa* indica come le modalità di comunicazione utilizzate siano tese non a sostituire, ma ad accrescere la comunicazione naturale esistente

Telemedicina

Modalità di erogazione di servizi di assistenza sanitaria, tramite il ricorso a tecnologie innovative, in particolare alle Information and Communication Technologies (ICT), in situazioni in cui il professionista della salute e il paziente (o due professionisti) non si trovano nella stessa località

RAZIONALE

Come centro di riferimento per la AS ad oggi seguiamo più di un centinaio di pazienti provenienti da tutta Italia.

Il progetto riabilitativo di ciascun paziente viene steso da un'equipe multidisciplinare

Per l'esperienza fatta in questi anni abbiamo visto come per la riabilitazione motoria o per il raggiungimento di obiettivi trasversali che possono essere portati avanti da diverse figure professionali, si ottengano discreti risultati, almeno in età scolare o fino al compimento dei 18 anni, invece, anche nelle fasce d'età che risultano più coperte sul territorio per la riabilitazione, le maggiori difficoltà le abbiamo riscontrate nell'ambito della CAA



IPOTESI

Riteniamo che l'impiego della teleriabilitazione per avviare un percorso di CAA, potrebbe essere una risorsa considerevole all'interno del progetto riabilitativo perché:

- 1) permetterebbe al personale esperto di entrare nei principali ambienti di vita del bambino, interfacciarsi direttamente con i principali caregivers (genitori, familiari, insegnanti di sostegno, educatori)
- 2) potrebbe essere un modo per fornire delle risorse riabilitative ad alta specializzazione a pazienti e famiglie che non hanno trovato risposte specifiche nel territorio
- 3) si potrebbero abbattere i costi, non solo economici, che le famiglie impiegano per recarsi in centri specializzati, spesso anche molto lontani

OBIETTIVI

- verificare l'applicabilità e l'efficacia della teleriabilitazione in una sindrome genetica rara e complessa come la AS ed in modo particolare per gli aspetti comunicativi, mediante un approccio di CAA.
- **outcome primario**
 - misura del progresso di ogni singolo bambino, ottenuto dal confronto dei punteggi ottenuti dall'applicazione della scala GAS *Goal Attainment scaling* ad ogni controllo. Il monitoraggio dell'andamento clinico-generale ed epilettologico da parte di un Neuropsichiatra permetterà di tenere conto di possibili elementi confondenti che potrebbero potenzialmente aggravare le condizioni generali del bambino, influenzando negativamente le capacità neuro psico-motorie e quindi l'andamento del percorso teleriabilitativo
- **outcomes secondari**
 - 1) verranno considerati i punteggi ottenuti da ogni singolo soggetto nelle scale del livello di sviluppo e delle capacità adattive, prima e dopo il trattamento teleriabilitativo
 - 2) misura dello stress parentale e della qualità di vita, prima e dopo il trattamento teleriabilitativo, che potrebbero essere fortemente influenzati dall'applicazione della teleriabilitazione, nella misura in cui il personale medico e tecnico altamente specializzato sarà presente in modo periodico e sistematico all'interno degli scenari di vita quotidiana (casa e scuola)



DISEGNO DELLO STUDIO

Durata: 30 mesi.

- **I primi 12 mesi saranno dedicati all'arruolamento dei pazienti (T0)**
- **I successivi 12 mesi (T 1-12) saranno dedicati al trattamento teleriabilitativo con controlli medici mensili e con una seduta mensile di logopedia con approccio di CAA**
- **Gli ultimi sei mesi saranno dedicati alla sistematizzazione ed all'analisi dei dati raccolti**

Tempo 0

Arruolamento → 20 pazienti con AS

Criteri di inclusione:

- -età compresa tra 1 e 40 anni
- -nessun trattamento di CAA in atto a livello territoriale
- -provenienza regionale/extra-regionale
- -la famiglia accetta di partecipare allo studio in questione previa sottoscrizione di consenso informato
- -la scuola accetta di partecipare allo studio

Valutazione di base

Valutazione di base clinico-EEG, delle competenze comunicative, cognitive ed adattive

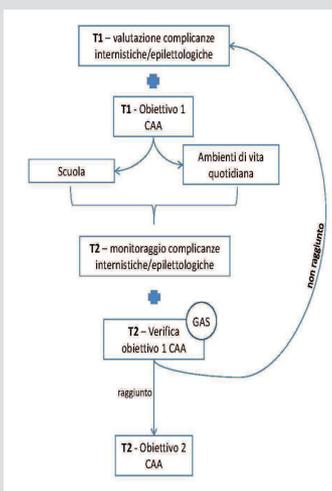
- scala di sviluppo Bayley III e scale Vineland
- *valutazione logopedica*: impostazione del percorso di CAA sulla base delle esigenze personali di ciascun bambino e della sua famiglia. Somministrando l'intervista strutturata 'Social network' sarà possibile individuare gli obiettivi da raggiungere, in ordine di priorità. In questa sede verrà quindi condiviso il primo obiettivo che il bambino dovrà raggiungere
- *questionari autosomministrati*: Parental Stress Index (valutato al T0, al T6 e al T12), qualità di vita (valutato al T0, al T6 e al T12)

Strumentazione

- Per ogni paziente verranno forniti i softwares per l'utilizzo della piattaforma multimediale in ambito domestico e scolastico e verranno illustrate le modalità di utilizzo
- Il Dispositivo Elettromedicale Dialog verrà fornito al T0 o in tempi successivi nel caso in cui la logopedista ed il neuropsichiatra ritengano vi siano le competenze motorie, cognitive e di abilità comunicative tali da utilizzare un supporto informatico, negli altri casi il materiale (oggetti, foto, simboli) verrà stabilito in base alle necessità e caratteristiche del bambino.

Tempi 1-12

- Per ciascun paziente sono previsti con cadenza mensile:
 - un controllo medico, colloquio della durata di 1 h per il monitoraggio dell'andamento clinico generale e di quello epilettologico per verificare la frequenza delle crisi ed eventuali variazioni farmacologiche
 - una seduta di CAA mensile della durata di 1 h, durante la quale la logopedista potrà verificare il raggiungimento dell'obiettivo proposto e valutare se poter proseguire verso l'obiettivo successivo nel caso contrario individuare quali sono state le difficoltà riscontrate e dare diverse indicazioni per il raggiungimento dell'obiettivo stesso. Al termine di ciascuna seduta riabilitativa la logopedista compilerà la scala GAS per monitorare l'andamento di ciascun paziente nel tempo
 - Le sedute possono avere come interlocutore la famiglia e/o la scuola
 - I genitori dovranno compilare, prima della seduta mensile, tutta o parte dell'intervistata strutturata 'Social network' allo scopo di verificare l'evoluzione delle abilità oggetto dell'obiettivo posto. Per questo motivo diventa necessario creare una versione digitalizzata di tale strumento



Valutazione finale

Verifica del percorso riabilitativo effettuato nel corso dei 12 mesi precedenti, considerando anche i punteggi GAS ottenuti da ciascun paziente ai diversi tempi (T1-T12)

Saranno previsti inoltre *valutazione epilettologica, valutazione psicologica, valutazione logopedica, intervista strutturata 'Social network', questionari autosomministrati*



Conclusioni ed analisi statistica

- Raccolta dei risultati relativi all'outcome primario (riabilitativo) tramite i punteggi GAS di ciascun paziente, ad ogni singolo tempo, per verificare se il trattamento teleriabilitativo è stato efficace
- Revisione dei dati ottenuti nelle diverse aree alla valutazione iniziale, confrontati con quelli della valutazione al termine del trattamento, per verificare se vi è stato un miglioramento anche sul piano cognitivo-adattivo
- Revisione dei risultati ottenuti dalla compilazione dei questionari da parte dei genitori sulla qualità di vita e lo stress parentale effettuati al T0 ed alla fine del trattamento per valutare se l'applicazione delle telemedicina in ambito riabilitativo possa determinare degli effetti positivi anche sulla famiglia

Unità di Epilessia e Neurofisiologia Clinica

Centro LICE per l'Epilessia e Centro di Riferimento Regionale per l'Epilessia

Medici NPI/Neurologi

- Bonanni Paolo
- Danieli Alberto
- Negrin Susanna
- Osanni Elisa
- Privato Fiorenza

Fisiatra

- Nogarol Anita

Pediatra

- D'Andrea Nicola

Oculista

- Micheletto Paola

•Medici NPI in formazione

- Randazzo Giovanna
- Sarcona Valeria

•Neuropsicologi

- Da Rold Martina
- Nappi Sara
- Tessarotto Federica

GRAZIE

Tecnici NFP

- Antoniazzi Lisa
- Carandente Teresa
- Casanova Vanessa
- Perin Sara

Assistente Sociale

- Chiusso Alessio

Ortottista

- Gigante Silvia

Logopedista

- Moret Ornella

Terapisti occupazionali

- Ciot Claudia
- Nadal martina
- Pasini Paola

Neuropsicomotricista

- Tavian Francesca

Fisioterapiste

- Armellin Teresa
- Facchin Dina
- Santin Michela

Tecnico CED

- Rosolen Jgor



ORGANIZZAZIONE SINDROME DI ANGELMAN

Via Bressa n° 8 31100 **TREVISO**

Tel. **0422411132** Fax. **0422319571**

C.F. **94047800266**

<http://www.sindromediangelman.org>

Email: orsa@sindromediangelman.org



TORNA SU

La dott.ssa **Sara Nappi**, psicoterapeuta, che lavora al centro La Nostra Famiglia di Conegliano Veneto, vista l'esperienza maturata in questi anni sulla sindrome di Angelman, ha collaborato alla realizzazione del manuale “ La Riabilitazione nella sindrome di Angelman”. In questa occasione ha presentato la propria esperienza, dando indicazioni per le modalità di gestione di problemi comportamentali. Ha evidenziato molto il comportamento-problema (CP), sottolineando che è molto importante non accontentarlo , bensì cercare di risolverlo. Ha evidenziato i comportamenti che i genitori devono assumere davanti ad un CP facendo numerosi esempi, tra i quali, “ il dover mangiare col cucchiaino la pasta in brodo”: il CP consiste nel fatto che il bambino butta via il cucchiaino e non ne vuole sapere di mangiare, ma il genitore non deve imboccarlo, deve parlare con il bambino, dare spiegazioni ed avere pazienza. Ripetere tantissime volte questo comportamento ed alla fine il bambino capirà e mangerà con il cucchiaino.

Modalità di gestione dei problemi comportamentali

dott.ssa Sara Nappi
Psicologa Psicoterapeuta
IRCCS Medea Conegliano

XXI Congresso OR.S.A.
Assisi, 8 ottobre 2016



<http://www.sindromediangelman.org>
orsa@sindromediangelman.org



Cos'è un comportamento problema?

Un Comportamento Problema (CP) è un comportamento che provoca disturbo, danno a sé o all'altro o è pericoloso per sé o per l'altro.

I CP sono un problema nel senso che creano problemi e difficoltà alla persona stessa o nella relazione tra il soggetto e l'ambiente.

- ✘ Comportamenti oppositivi
- ✘ Comportamenti provocatori
- ✘ Etero o auto aggressività in risposta a frustrazioni

Esempi di comportamenti problema: schiaffi, morsi, tirare i capelli, sputi, graffi, lancio di oggetti, buttarsi a terra, urlare, ecc.

Ciascuno di questi comportamenti può avere significati diversi



<http://www.sindromediangelman.org>
orsa@sindromediangelman.org



***AD UNO STESSO COMPORTAMENTO POSSONO
CORRISPONDERE DIVERSI SIGNIFICATI/INTENTI***

- × Voglio oppormi → mordo
- × Voglio provocare → mordo
- × Mi arrabbio → mordo
- × Voglio entrare in relazione → mordo
- × Voglio attirare l'attenzione → mordo
- × Voglio esprimere un disagio → mordo

***AD UNO STESSO COMPORTAMENTO POSSONO
CORRISPONDERE DIVERSI SIGNIFICATI/INTENTI***

Per sapere come agire devo capire a cosa serve quel comportamento.

Per capire a cosa serve devo fare una buona analisi comportamentale, considerando antecedenti e conseguenze

Vedremo poi diversi esempi di analisi comportamentale..



<http://www.sindromediangelman.org>
orsa@sindromediangelman.org



I comportamenti “problema” e il tipo di interventi adatti alla gestione degli stessi non sono specifici dei soggetti con disabilità...

..ma la gestione dei comportamenti problema dei bambini/ragazzi con disabilità può essere più difficile per una serie di ragioni...

Maggiori difficoltà di gestione del comportamento per...

- ❖ *Scarsa modulazione affettiva*
- ❖ *Scarsa regolazione comportamentale*
- ❖ *Mancanza, nel repertorio comportamentale, di comportamenti alternativi più adattivi*
- ❖ *Limitazioni cognitive*
- ❖ *Limitazioni nell'ambito della comunicazione*

Ma anche...

- ❖ *Diverso atteggiamento dell'ambiente nei confronti di un soggetto con disabilità*



<http://www.sindromediangelman.org>
orsa@sindromediangelman.org



LE LENTI ATTRAVERSO CUI GUARDIAMO IL COMPORAMENTO DEL B. CON DISABILITÀ

Cosa proviamo come genitori di fronte al nostro bambino che fa i capricci, si oppone, ci sfida, lancia gli oggetti?

Come ci fa sentire ignorare le sue richieste, vietargli qualcosa, vederlo piangere?

COME “STO” IO GENITORE DI FRONTE ALLA FRUSTRAZIONE, AL PIANTO DEL MIO BAMBINO?

Che emozioni mi suscita?

- ✓ Disagio
- ✓ Imbarazzo
- ✓ Senso di colpa
- ✓ Dolore
- ✓ Irritazione
- ✓

Se mi faccio invadere da queste emozioni non riesco a mettere in atto strategie educative ragionate ed efficaci



<http://www.sindromediangelman.org>
orsa@sindromediangelman.org



Queste reazioni sono frequenti anche di fronte ai CP di b. senza disabilità

Con b. con disabilità le reazioni sono più intense perché si aggiunge:

- × è “piccolo”
 - × non capisce
 - × è più fragile
 - × sento che lo devo difendere
- } Forse pretendo troppo
- × mi dispiace ancora di più “farlo star male” sgridandolo, vietandogli qualcosa, ignorandolo mentre piange e fa di tutto per avere la mia attenzione

ALCUNI OSTACOLI ALLA GESTIONE DEI CP NELLA DISABILITÀ SONO

- × Eccesso di protezione
- × Percepire il b. meno competente di ciò che è
- × Una concezione di educazione che non contempla la “sofferenza” del b.
- × Senso di colpa, sofferenza personale del genitore nel vedere il b. che piange, si lamenta, ecc.
- × Errata lettura del significato del CP del bambino



<http://www.sindromediangelman.org>
orsa@sindromediangelman.org



A ciò si aggiunge la presenza di più figure educative che ruotano attorno al bambino, ciascuna con le proprie idee, i propri “ostacoli” che magari non coincidono con quelle dei genitori



Incoerenza e confusione per il bambino che spesso “ci sguazza”

ALCUNE DIVERGENZE NASCONO ANCHE ALL'INTERNO DELLA COPPIA GENITORIALE

- ✘ Su come vedono il b. (quello che gli si può/non gli si può chiedere)
- ✘ Sulla lettura del significato del comportamento del b.
- ✘ Sul fatto che quel comportamento sia effettivamente un problema



<http://www.sindromediangelman.org>
orsa@sindromediangelman.org



I COMPORTAMENTI PROBLEMA

- ❖ *Creano molta tensione familiare*
- ❖ *Spesso alla loro comparsa sono sottovalutati*

Se sottovaluto, non intervengo tempestivamente;

Se non intervengo tempestivamente il b.apprende CP che poi si mantengono nel tempo ed è difficile scardinare

PERIODO CRITICO: PRIMI ANNI DI VITA

È qui che compaiono i primi CP che spesso trovano i genitori impreparati



Reazioni non ragionate e dettate dalla spinta del momento, spesso non efficaci



Utile individuare linee di comportamento chiare da adottare di fronte ai CP



<http://www.sindromediangelman.org>
orsa@sindromediangelman.org



Essenziale è capire il significato del Comportamento Problema (CP)

Per significato intendiamo l'intento del bambino, cosa vuole ottenere, cosa vuole dirci, che vantaggio porta per lui quel comportamento

Per capire l'intento devo fare buona analisi comportamentale (analizzare il contesto nel quale mette in atto il c. e quali sono le conseguenze del c.)

Insomma dobbiamo chiederci **“PERCHE’?”**
Nessuna strategia si rivela efficace se non capiamo la motivazione perché è dalla motivazione sottostante che costruisco l'intervento educativo



<http://www.sindromediangelman.org>
orsa@sindromediangelman.org



L'ANALISI DI UN

COMPORTAMENTO PROBLEMA

Quando si verifica?

In che situazioni?

Con chi?

Da quando il CP è presente?

Che cosa succede dopo l'emissione del CP?

L'ANALISI DI UN

COMPORTAMENTO PROBLEMA

Una buona analisi del comportamento problema permette di capire da cosa il comportamento è provocato e cosa il bambino/ragazzo riesce così ad ottenere



<http://www.sindromediangelman.org>
orsa@sindromediangelman.org



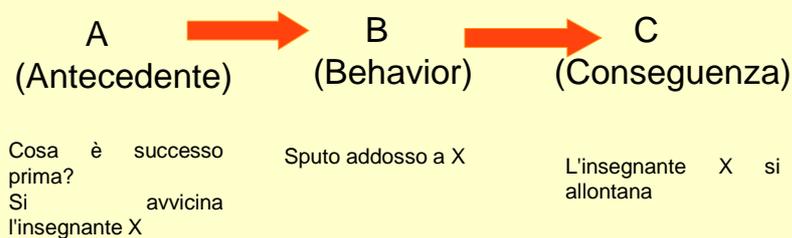
L'ANALISI DI UN

COMPORAMENTO PROBLEMA

Una volta capito il significato del CP cerco di lavorare sugli antecedenti (su cosa provoca il comportamento, ad esempio, la frustrazione di non riuscire a comunicare) e/o sulle conseguenze modificandole (evitando di rinforzare e cercando di estinguerlo)

L'ANALISI FUNZIONALE DI UN

COMPORAMENTO PROBLEMA





<http://www.sindromediangelman.org>
orsa@sindromediangelman.org



COMPORAMENTO E CONSEGUENZE

- ✘ Non esiste una naturale tendenza nel b.ad essere disobbediente → il b.impara certi schemi comportamentali dall'ambiente
- ✘ Esiste naturale tendenza nell'uomo a trarre vantaggi ed evitare situazioni che costano fatica

COMPORAMENTO E CONSEGUENZE

Qualsiasi comportamento umano viene mantenuto da un **VANTAGGIO** (un rinforzo)



Ottenere una bella cosa (attenzione, lodi, cibo, soldi, giochi, ecc.) o **evitare** una situazione spiacevole (evitare un compito faticoso)



<http://www.sindromediangelman.org>
orsa@sindromediangelman.org



COMPORAMENTO E CONSEGUENZE

Un CP (urlare, disturbare, piangere, arrampicarsi sulla madre) è mantenuto dalla conseguenza positiva, dal vantaggio ottenuto.

Un comportamento è RINFORZATO dalla sua conseguenza

COMPORAMENTO E CONSEGUENZE

Assunzione di comportamenti oppositivi per evitare di svolgere o completare un'attività.

Lancio gli oggetti, li spazzo via, chiedo di andare in bagno (anche se ci sono appena stato), mi rifiuto in vari modi, ecc.



<http://www.sindromediangelman.org>
orsa@sindromediangelman.org



COMPORAMENTO E CONSEGUENZE

IL RINFORZO (ottenere ciò che si vuole – evitare uno sforzo)

| Evento | Comportamento | Conseguenza (Rinforzo) |
|--|---|--|
| Si sta svolgendo un'attività poco gradita al bambino/ragazzo | Il bimbo spazza via gli item dal tavolo rifiutandosi di svolgerla | L'operatore mette via l'attività e passa ad altro o interrompe la seduta |

Come intervengo?

- Evito di rinforzare il CP mettendo via l'attività
- Creo le condizioni perché sia più probabile che l'attività venga svolta cmq (riduco il numero di item, svolgo l'attività assieme, concordo un rinforzo di altro tipo – ad esempio, un'attività gradita subito dopo – vd strutturazione sequenza attività e calendario visivo)
- Rinforzo anche con elogio sociale una volta ottenuta collaborazione



<http://www.sindromediangelman.org>
orsa@sindromediangelman.org



COMPORAMENTO E CONSEGUENZE

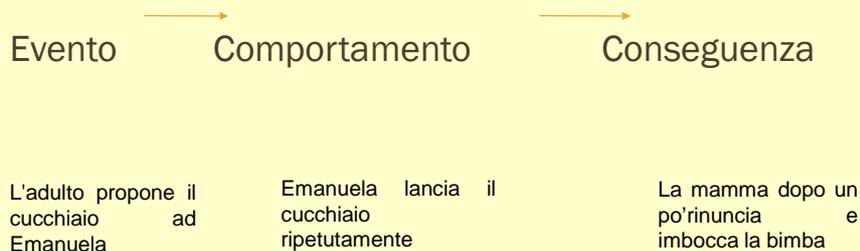
Emanuela è una bambina di cinque anni che frequenta il terzo anno di scuola dell'infanzia. Uno degli obiettivi di quest'anno scolastico, condiviso tra scuola e famiglia, è rendere più autonoma la bimba nell'uso del cucchiaino.

Al momento del pasto, quando le viene presentato il cucchiaino, la bimba, pur essendo in grado di usarlo, sebbene non ancora con competenza, si rifiuta di usarlo e lo lancia ogni volta che le viene proposto.

Dopo un po', la mamma, esasperata, prende il cucchiaino e la imbrocca.

COMPORAMENTO E CONSEGUENZE

IL RINFORZO (evitare uno sforzo)





<http://www.sindromediangelman.org>
orsa@sindromediangelman.org



Come intervengo?

- L'obiettivo è evitare di rinforzare il CP imboccando Emanuela
- Creo le condizioni perché sia più probabile che l'attività venga svolta (utilizzo un cucchiaino adatto che la faciliti, inizio a lavorare su questo obiettivo partendo da cibi molto graditi, uso una leggera guida fisica, introduco altre facilitazioni - fraziono la competenza in sotto abilità - riduco la quantità di cibo che mi aspetto mangi da sola, ecc)
- Rinforzo anche con elogio sociale una volta ottenuta collaborazione

COMPORTAMENTO E CONSEGUENZE

Giada:

La mamma mi viene a prendere al nido

Finalmente! Adesso è tutta per me!!!



Ma...che fa? Parla con l'educatrice??!!!

Non posso sopportarlo!

Mi aggrappo

Le tiro i capelli

Piango

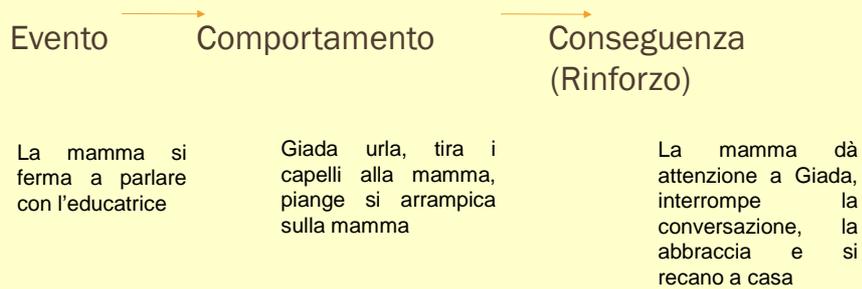
Urlo

Le prendo la faccia



COMPORAMENTO E CONSEGUENZE

IL RINFORZO (ottenere ciò che si vuole)



Come intervengo?

- > Comunico alla bimba di aspettare
 - > Evito di rinforzare il CP dando attenzione
- ↓
- > Ignoro il comportamento
 - > Aumento gradualmente la tolleranza alla frustrazione e la tolleranza all'attesa



<http://www.sindromediangelman.org>
orsa@sindromediangelman.org



COMPORAMENTO E CONSEGUENZE

Cosa costituisce un rinforzo per un bambino?

Quindi cosa mantiene i CP?

- ❖ *Ottenere attenzione (lodi, sgridate, rimproveri, ecc.)*
- ❖ *Ottenere qualcosa di materiale che piace (caramella, giornalino, giocattolo, etc.)*
- ❖ *Evitare attività che non piacciono (esercitarsi in un'attività che costa fatica, vestirsi da soli, ecc.)*

COMPORAMENTO E CONSEGUENZE

Prima cosa da fare nei CP è capire cosa rinforza il comportamento ed agire togliendo il rinforzo.

Come intervenire?

- *Gli interventi sono più efficaci se immediati, messi in atto alla prima comparsa del CP*
- *Devono essere messi in atto con costanza e coerenza (tutte le figure di rif. devono metterli in atto)*



<http://www.sindromediangelman.org>
orsa@sindromediangelman.org



COMPORAMENTI PROBLEMA: INTERVENTI

*Uno dei primi ed utili interventi per gestire un CP è **IGNORARE** il comportamento (ignorare permette di togliere il rinforzo dato dall'attenzione).*

L'ignorare è la strategia più efficace per estinguere un comportamento provocatorio o un comportamento disfunzionale volto ad attirare attenzione.

COMPORAMENTI PROBLEMA: INTERVENTI

*Nel caso in cui il b. utilizzi modalità disfunzionali per attirare l'attenzione, perché non ne conosce di più adatte, l'intervento educativo deve prevedere il **modellamento di comportamenti alternativi adeguati** che poi verranno rinforzati (rinforzi sociali) ogni volta che il b. li metterà in atto.*



<http://www.sindromediangelman.org>
orsa@sindromediangelman.org



COMPORAMENTI PROBLEMA: INTERVENTI

Modellamento e mediazione dell'adulto di riferimento:

Carlo è un bimbo di 4 anni, che frequenta il secondo anno di scuola materna. È socievole, vivace e molto interessato agli altri bambini; quando li vede si eccita, si agita tutto, li vorrebbe avvicinare e stringere a sé. Appena qualche coetaneo si avvicina, o gli arriva a tiro, lo graffia, lo morde, gli tira i capelli.

COMPORAMENTI PROBLEMA: INTERVENTI

Qual è il significato del comportamento di Carlo?

Qual è l'intento?

Come intervengo?

- *Mediazione adulto*
- *Modellamento comportamenti alternativi*
- *Rinforzo comportamenti alternativi*
- *Educazione dei pari*



<http://www.sindromediangelman.org>
orsa@sindromediangelman.org



COMPORAMENTI PROBLEMA: INTERVENTI

Mediazione adulto

Educazione dei pari.....

La gestione dei comportamenti aggressivi

espressione di rabbia e frustrazione

Analizzare la situazione in cui si è verificato per capirne il motivo e lavorare sulla causa (esempio, rabbia perché non vengo capito fornisco opportunità e strumenti adatti di comunicazione)

Intervengo per modificare la frequenza del CP (associa ogni volta che il b. esprime la rabbia in modo aggressivo una conseguenza negativa – time out)



<http://www.sindromediangelman.org>
orsa@sindromediangelman.org



COMPORAMENTI PROBLEMA: INTERVENTI

II "TIME OUT"

Il time out è una tecnica che si utilizza quando non è possibile ignorare un CP perché pericoloso o perché crea danno a persone e cose

COMPORAMENTI PROBLEMA: INTERVENTI

II "TIME OUT"

Nel time out il b. viene allontanato per qualche minuto dal luogo in cui si è verificato il CP e lasciato in un luogo in cui non ci sono altre cose rinforzanti per lui.

Nel time out la conseguenza per il b. è la sottrazione di una situazione rinforzante.



<http://www.sindromediangelman.org>
orsa@sindromediangelman.org



COMPORAMENTI PROBLEMA: INTERVENTI

II "TIME OUT"

- ✓ Non è una punizione
- ✓ L'adulto non sgrida e/o strattona arrabbiato il b.lontano dal gioco, ma in modo deciso (un "No" secco accompagnato da una congrua espressione verbale) allontana il bambino
- ✓ Il senso dell'allontanamento è allontanare il b.da una situazione in cui può ricevere rinforzi (attenzione, attività preferite, ecc.) e associare al CP una conseguenza negativa

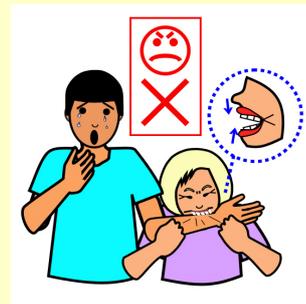
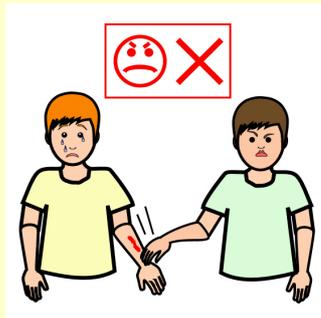
COMPORAMENTI PROBLEMA: INTERVENTI

REGOLE VISIVE

Utilizzo di regole visive in cui si rappresenta il comportamento disfunzionale barrato di rosso da mostrare al bambino (e tenere in vista negli ambienti in cui il CP frequentemente si manifesta) per sostenere la comprensione della regola ed il rispetto della stessa

COMPORAMENTI PROBLEMA: INTERVENTI

ESEMPI DI REGOLE VISIVE



COMPORAMENTI PROBLEMA: INTERVENTI

BLOCCO FISICO

Si utilizza solo nei casi di gravi comportamenti aggressivi ed è utile valutare se impiegarla o meno confrontandosi con un esperto.



<http://www.sindromediangelman.org>
orsa@sindromediangelman.org



COMPORAMENTI PROBLEMA: INTERVENTI

Oltre a lavorare per estinguere CP (ignorare, time out, ipercorrezione, ecc.), è importante aumentare i comportamenti adeguati.

COME?

Sempre con il principio del RINFORZO individuo momenti in cui il CP non è presente o, meglio ancora, individuo comportamenti adeguati che contrastano con il CP e rinforzo

COMPORAMENTI PROBLEMA: INTERVENTI

Oltre a rinforzare il b. quando non emette un CP, posso usare il rinforzo per incrementare un comportamento adeguato (anche un'abilità come usare il contatto oculare durante una richiesta) oppure posso rinforzare un comportamento adeguato incompatibile con il CP in modo che quello adeguato e il CP non possono manifestarsi contemporaneamente (esempio, ridurre frequenza autolesionismo inducendo ad utilizzare le mani per fare un giochino gradito)



<http://www.sindromediangelman.org>
orsa@sindromediangelman.org



➤ Riassumendo..

Nella gestione dei problemi comportamentali è necessario:

- Fare attenta analisi delle situazioni in cui il CP si verifica e delle conseguenze



- Individuo il significato del CP → scelgo l'intervento (ignorare, time out, modellamento comportamenti alternativi, fornire strumenti di comunicazione alternativi, ecc.)

- Lavoro per estinguere CP

- Costruisco e/o aumento frequenza comportamenti positivi

➤ Riassumendo..

Perché un intervento sia efficace sono necessarie:

- Tempestività
- Costanza
- Coerenza

.... e molta, molta pazienza!



<http://www.sindromediangelman.org>
orsa@sindromediangelman.org



*Grazie per l'attenzione e
buon pranzo!*



ORGANIZZAZIONE SINDROME DI ANGELMAN

Via Bressa n° 8 31100 **TREVISO**

Tel. **0422411132** Fax. **0422319571**

C.F.94047800266

<http://www.sindromediangelman.org>

Email: orsa@sindromediangelman.org

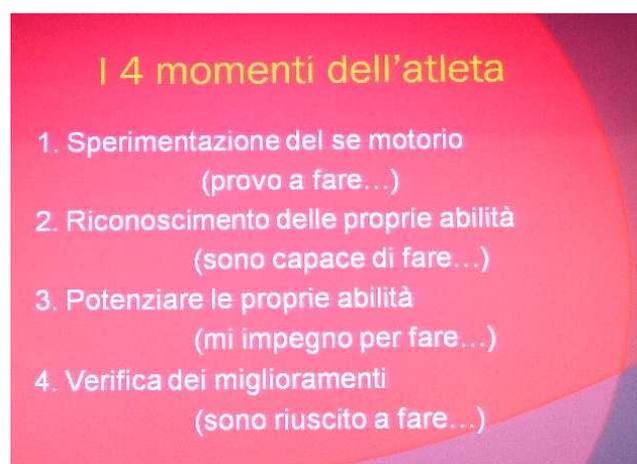


TORNA SU

Il prof. **Paolo Pavan** e **Anna Lisa Carbo** hanno parlato dello sport come socializzazione e inclusione. Il prof. Paolo Pavan ha illustrato l'esperienza della **TREVISA ATLETICA**, di come i ragazzi sono fortemente motivati e di come, attraverso le varie discipline sportive (corsa – marcia – lancio – ecc.) scoprono le loro abilità motorie. Ha sottolineato come lo sport integra, come con lo sport si abbattano le barriere e non esiste pietismo, ma pura competizione. Il prof. Pavan ha dato anche indicazioni su come affiliarsi alla **FISDIR** (federazione sportiva paraolimpica) in caso di creazione di una squadra.



La relatrice **Anna Lisa Cardo** ci ha illustrato i 4 momenti importanti che formano l' atleta :



A Lignano, nel 2015, la squadra Trevisa Atletica ha vinto il campionato nazionale. In conclusione, è importante motivare la volontà di fare e di raggiungere un traguardo.



TORNA SU

La dott.ssa **Michela Armando**, dell' ospedale pediatrico Bambin Gesù di Roma, nuovo centro di riferimento per l' Angelman in Italia che collabora con OR.S.A., ci ha illustrato le procedure operative che il centro adotta per la presa in carico del bambino, compresa la consegna alla famiglia del progetto di riabilitazione, in linea con il manuale "la riabilitazione nella Sindrome di Angelman" pubblicato da OR.S.A. La dott.ssa Michela Armando ha evidenziato l'importanza della C.A.A., per la quale è fondamentale una corretta motivazione. Importante è anche un corretto livello posturale, stanno sperimentando un nuovo corsetto, ideato dai loro operatori. Simpatica è stata la chiusura della presentazione da parte della dottoressa Armando facendo riferimento al loro motto per definire e motivare tutti per il raggiungimento degli obiettivi:

“Abbracciate questa loro differenza come un’occasione di celebrazione della vita in tutte le sue forme, anche in quelle speciali”

SINDROME DI ANGELMAN

“Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale in bambini e adulti”

S. Maria degli Angeli, 8 ottobre 2016



dott.ssa Michela Armando

OSPEDALE PEDIATRICO BAMBINO GESÙ
sede S. Paolo, RM





<http://www.sindromediangelman.org>

Email: orsa@sindromediangelman.org



'Puppet' children. A report on three cases (1965)



Another in our series of commentaries on notable papers from the JMCN archives. The full paper is available at <http://www.macketh.co.uk>

Angelman H. 'Puppet' children. A report on three cases. *Dev Med Child Neurol* 1965; 7: 681-88.

Angelman H. 'Puppet' children. A report on three cases. *Dev Med Child Neurol* 1965; 6: 1-88.

striking that the children reported in this paper all had a severe form of the condition whereas more recently milder phenotypes have been identified. Other behavioural features have been since been added to the picture, including hyper activity, stereotypies, and sleep disturbance. Severe speech impairment is a cardinal feature of the syndrome although

ASPETTI CLINICI

Ritratto di fanciullo con disegno

Museo Castelvecchio, Verona



Giovanni Francesco Caroto
1480-1555

- ✓ Grave ritardo di sviluppo psicomotorio (diagnosticabile tra i 3-7 anni)
- ✓ Assenza di linguaggio
- ✓ Epilessia
- ✓ Andatura atassica
- ✓ Tremori agli arti
- ✓ Ipotonia
- ✓ Anomalie comportamentali: riso non motivato, iperattività senza aggressività, scarsa attenzione, stereotipie motorie, disturbi del sonno, (riduzione della necessità di dormire), disturbi della deglutizione e scialorrea, elevata sensibilità al calore, attrazione per l'acqua
- ✓ Scoliosi (40%)
- ✓ Obesità (in età adulta)
- ✓ Strabismo, iperpigmentazione dell'iride



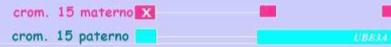
<http://www.sindromediangelman.org>

Email: orsa@sindromediangelman.org

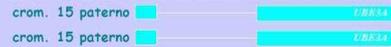


DIFETTI GENETICI NELLA SINDROME DI ANGELMAN

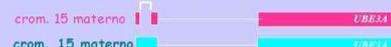
1. Microdelezione regione AS cromosoma 15 materno: 70%



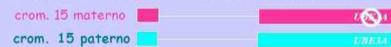
2. Disomia uniparentale paterna cromosoma 15: 2-3%



3. Difetti Centro dell'Imprinting cromosoma 15 materno: 3-5%



4. Mutazione puntiforme UBE3A cromosoma materno: 5-7%



5. Altri meccanismi (sconosciuti): 12-18%

CORRELAZIONE GENOTIPO-FENOTIPO

Presenza di correlazione tra la presenza di una delezione e la gravità del ritardo di sviluppo in tutte le aree ad eccezione di quella linguistica

“A neurodevelopment survey of AS with genotype-phenotype correlations”
Genitlr J.K et al. *J od Dev and Beh Ped* 2010; 31 (7): 592-601

b.ni con delezioni maggiori sembrano avere minori abilità cognitive rispetto a quelli con delezioni più piccole; bambini con difetti di imprinting e disomia uniparentale presentano livelli più avanzati di sviluppo e abilità linguistiche



Viene meno il dialogo tonico corporeo e mimico gestuale tra genitori e figlio, si impoverisce il rapporto ludico, vengono messi in crisi i processi di separazione-individuazione e tende a perpetuarsi una relazione di tipo simbiotico parassitario, in cui l'iperprotettività rappresenta sia per i genitori che per il b.no la difficoltà di prendere atto dei limiti del recupero possibile



<http://www.sindromediangelman.org>

Email: orsa@sindromediangelman.org



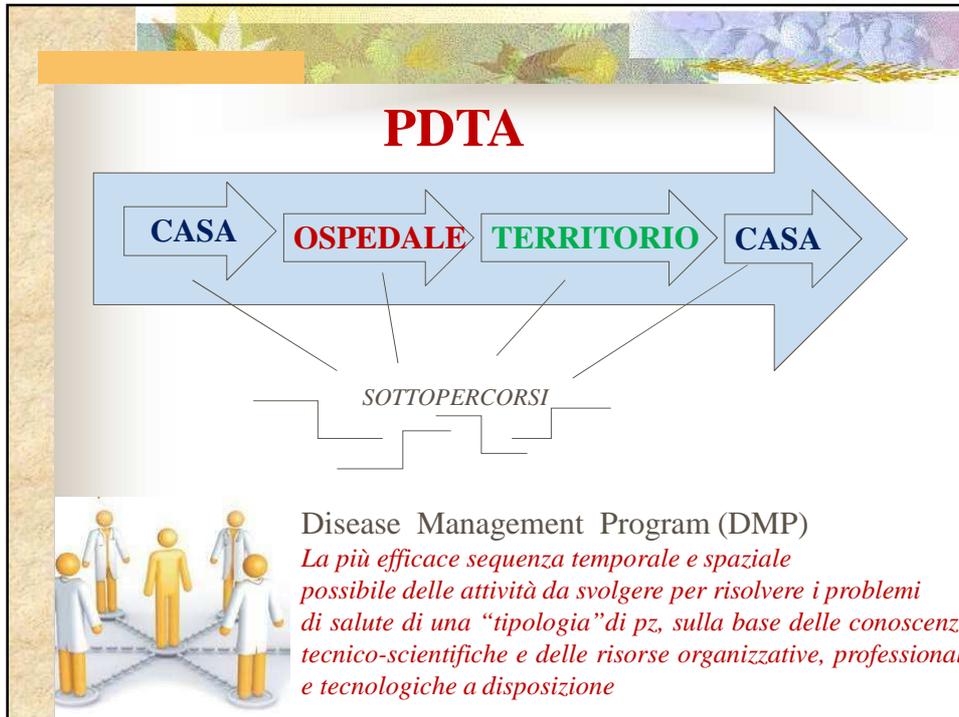
La *presa in carico* rappresenta idealmente un luogo di pensiero, uno spazio di consultazione e di sostegno, dove vengono accolti e considerati i problemi del bambino e della famiglia e vengono individuati e proposti gli interventi più idonei per affrontarli

Dall'educare il disabile —————> *All'educare al disabile*

Spostare la polarizzazione dei genitori dall'esclusivo recupero delle funzioni e riconquistarli alla globalità dei bisogni del bambino

....consegna del....PDTA







<http://www.sindromediangelman.org>

Email: orsa@sindromediangelman.org



La parte più difficile del trattamento riabilitativo è rappresentata dal trasferimento delle regole dal contesto simulato della vita quotidiana, a cominciare dall'attività di gioco e di interazione in assenza di mancanza di linguaggio. Non a caso il primo obiettivo del progetto riabilitativo in S. A. è capire il bambino e renderlo comprensibile agli occhi dei suoi genitori

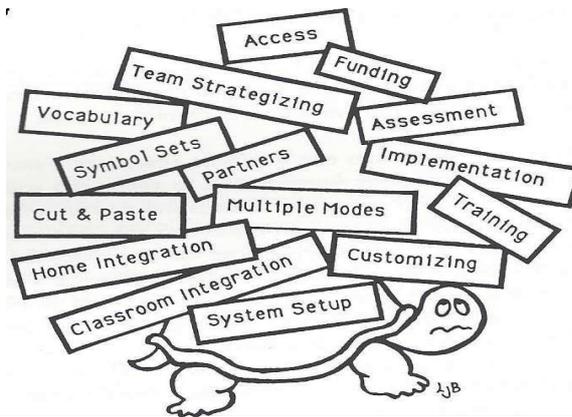
*grave ritardo mentale in termini di QI sotto 25
e in termini di età mentale, non superiore al
secondo anno di vita,
grave disturbo dello sviluppo del linguaggio,
compromesso soprattutto sul versante
espressivo*





COMUNICAZIONE AUMENTATIVA

Il termine Comunicazione Aumentativa si riferisce ad una larga varietà di tecniche che possono essere usate per incrementare l'abilità nel parlare attraverso l'uso di modalità comunicative standard (gesto, sguardo, indicazione) e speciali (sistemi di simboli, linguaggi gestuali)



COMUNICAZIONE AUMENTATIVA

La conoscenza della Comunicazione Aumentativa e Alternativa (CAA) rappresenta ancora un evento limitato nell'ambito riabilitativo

Le difficoltà riguardano:

- Il riconoscimento di una specifica problematica comunicativa e delle necessità di iniziare un intervento comunicativo precoce
- L'individuazione nel territorio (scuola e mondo socio-sanitario) di operatori sensibili e competenti sulle specifiche tematiche della CAA
- La possibilità di accedere alle informazioni e agli aggiornamenti (sia relativi alle tecnologie che alle metodiche di intervento) nell'ambito della CAA





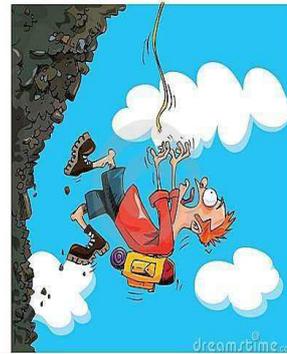
COMUNICAZIONE AUMENTATIVA

Considerare l'apprendimento all'uso della CAA è *come imparare a scalare una montagna. Il solo fatto di avere l'attrezzatura giusta non è sufficiente per arrivare alla montagna.* D'altra parte, non possiamo cominciare a scalare la montagna senza l'attrezzatura adatta: uno dei primi ostacoli che troviamo è la *Motivazione. Perché scalare una montagna? Vale tutto il tempo e lo sforzo?*

Ma un ambiente di sostegno agevola la motivazione, mostrando al bambino il potere che gli dà la comunicazione.

Un altro ostacolo è colui che si ha come insegnante o guida mentre scaliamo una montagna. *Vorremmo qualcuno che abbia solo letto il manuale, o qualcuno che abbia l'attrezzatura giusta? Che ne pensiamo di qualcuno che ha frequentato solo alcuni corsi ma non ha mai scalato?*

Noi vorremmo uno scalatore di montagna competente, che conosce ben quella montagna, ma anche uno che conosce le abilità fisiche del bambino ed i livelli di resistenza



COMUNICAZIONE AUMENTATIVA

Presupposti:

- Inquadrare in maniera accurata ed obiettiva il livello del bambino, mediante un'attenta osservazione delle abilità acquisite e di eventuali "barriere" in tutte le aree: cognitive, comportamentali, linguistiche, motorie
- Valutare la presenza dei disturbi associati ed il loro impatto nella vita quotidiana del bambino e della famiglia
- Somministrare dei questionari alla famiglia





<http://www.sindromediangelman.org>

Email: orsa@sindromediangelman.org



Colloquio Psicologico

Si esplora con i genitori la **storia del bambino, le sue attuali competenze e risorse alternative idonee** ad evidenziare nei suoi comportamenti l'intenzionalità comunicativa

Si valutano le **tappe di sviluppo psicomotorio** del bambino ed attuali **abilità Capacità ed intenzionalità comunicativa** (indicazione, numero delle parole pronunciate)
Deambulazione
Sfinteri

- **Scuola:** classe frequentata, sostegno, AEC
- **Alimentazione:** appetito, masticazione, selettività
- **Sonno:** addormentamento tardivo, risvegli precoci
- **Disturbi del comportamento ed iperattività.**
- **Risorse familiari e rete sociale** (Struttura e routine familiari; rete familiare allargata; risorse dei genitori; assistenza domiciliare e supporto sociale)

“Approccio relazionale”= griglie osservative

Comunicazione ed interazione con il clinico ed i genitori (e fratelli)

- Eccitabilità ed iperattività
- Stereotipie
- Attività ludica e tipologie di gioco
- Modalità di esplorazione
- Risorse del bambino

Valutazione dello sviluppo e screening comportamentale

Protocollo tests

- DP-3
- CASD
- PEP-3





DP-3 - Developmental Profile-3

(intervista ai genitori, 180 items)

Permette di individuare in modo efficace eventuali ritardi dello sviluppo dalla nascita ai 12.11 anni

5 Scale

- **Motoria** (35 item). Vengono valutate sia le abilità grosso motorie che quelle fino motorie. Si analizzano compiti che richiedono coordinazione di grandi e piccoli muscoli, forza, resistenza, flessibilità e abilità motorie sequenziali.
- **Comportamenti adattivi** (37 item). Misura competenze, abilità e maturità nell'interagire con l'ambiente. Valuta l'abilità nello svolgere compiti come mangiare, vestirsi, essere indipendente
- **Socio-emotiva** (36 item). Misura le competenze nelle relazioni interpersonali, la sensibilità sociale ed emotiva e i comportamenti adeguati nelle situazioni sociali; valuta il modo in cui il bambino si relaziona con amici, parenti e adulti.
- **Cognitiva** (34 item). Valuta lo sviluppo delle abilità necessarie per un efficace funzionamento scolastico e intellettuale. Ad età inferiori, le abilità prerequisite per il funzionamento scolastico in aree come lettura, scrittura, aritmetica, uso del computer e logica; a livello di scuola primaria e oltre, sono valutate le abilità scolastiche effettive.
- **Comunicazione** (38 item). Misura abilità di comunicazione espressiva e recettiva che coinvolgono sia il linguaggio verbale che quello non verbale. Sono valutati l'uso e la comprensione del linguaggio parlato, scritto e gestuale, insieme all'abilità di usare strumenti di comunicazione (ad es., telefono o computer) in maniera efficace.

Il DP-3 fornisce un punteggio per ogni scala ed un **Punteggio di Sviluppo Generale**

CASD

Checklist for Autism Spectrum Disorder

Valutazione dei disturbi dello spettro autistico in bambini e adolescenti (da 1 a 16 anni), indipendentemente dall'età, dal livello cognitivo o dalla gravità dei sintomi.

La **CASD** è l'unico strumento che, in linea con il **DSM-5**, concepisce l'autismo come caratterizzato da un continuum di gravità. I sintomi riportati nella checklist corrispondono a ognuno dei criteri per i disturbi dello spettro autistico proposti dal **DSM-5**.

La **CASD** è composta di 30 sintomi raggruppati, secondo il criterio della rilevanza clinica, nelle seguenti 6 aree:

- **Problemi nell'interazione sociale;**
- **Perseverazione;**
- **Disturbi somatosensoriali;**
- **Atipie della comunicazione e dello sviluppo;**
- **Disturbi dell'umore;**
- **Problemi di attenzione e sicurezza.**

Il clinico deve unicamente classificare ognuno dei 30 sintomi come *presente* o *mai stato presente*



<http://www.sindromediangelman.org>

Email: orsa@sindromediangelman.org



scala di screening comportamentale/emotivo: PEP-3

PEP-3 (Psychoeducational Profile) nato per la valutazione dei punti di forza e debolezza del bambino con tratti autistici o con difficoltà dello sviluppo difficilmente testabili (fascia di età dai 2 ai 12 anni).

Il test è formato da 13 subtest:

1. La **sezione Performance (10 subtest)**, che fornisce una valutazione dello sviluppo in specifiche aree funzionali e valuta i comportamenti associati all'autismo e ad altri disturbi pervasivi dello sviluppo (linguaggio, motricità, espressione emotiva, reciprocità globale, comportamenti motori e verbali caratteristici).
2. Il **Questionario per i genitori (3 subtest)**, che deve essere compilato prima della valutazione del bambino e raccoglie informazioni sul livello di sviluppo e sui problemi presentati (Comportamenti problema, autonomia personale, comportamento adattivo).

Oltre il paziente con sindrome di Angelman ...

La valutazione psicologica non si focalizza solo sul paziente ma esplora:

- ❖ il supporto sociale, scolastico e delle strutture territoriali
- ❖ la rete familiare allargata
- ❖ le risorse dei genitori

le difficoltà ed i livelli di stress dei genitori (colloquio e somministrazione del questionario **Parenting Stress Index (PSI)**)

- ❖ l'adattamento dei fratelli

La forma breve del PSI comprende 36 items su scala Likert a 5 punti (accordo- disaccordo) e ha alla base un modello teorico che analizza 3 sottodimensioni dello stress genitoriale:

- ❖ Distress genitoriale
- ❖ Interazione disfunzionale genitore-bambino
- ❖ Bambino difficile

Programmare colloqui psicologici di supporto alla coppia genitoriale ed alla famiglia



<http://www.sindromediangelman.org>

Email: orsa@sindromediangelman.org



LA BOCCA E' LA PRIMA ESPERIENZA DI CONOSCENZA DEL BAMBINO

*“Intelligenza alimentare”
come la più ampia capacità di operare
della bocca in modo intelligente e
principale interfaccia dell'individuo con il
mondo esterno (Schindler)*

I riflessi motori orali sono presenti nelle primissime fasi dello sviluppo normale del bambino e si estinguono tra il 3° ed il 6° mese quando inizia lo sviluppo corticale e compaiono modelli neuromotori più evoluti. Essi costituiscono una parte fondamentale della valutazione delle abilità motorie orali.

PEDOFAGIA

Difficoltà nello sviluppare la partecipazione cognitivo-comportamentale al meal-time e nella memorizzazione della risposta deglutitoria

Il bambino presenta difficoltà nell'apprendimento della risposta deglutitoria e nell'automatismo di tale risposta



Il bambino presenta un disordine dei riflessi



LABBRA IPOTONICHE

- RIDOTTA SUZIONE
- SCIALORREA
- PERDITA DI LIQUIDO

NORMALIZZAZIONE DELLA SENSIBILITA' CON LE DITA

Guance/labbra

Lingua

Palato duro/molle

NORMALIZZAZIONE DELLA SENSIBILITA' ORALE CON OGGETTI



spazzolino



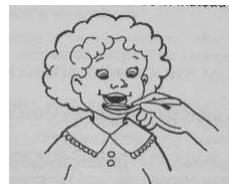
Provetta
ghiacciata



silicone

nei bambini con scialorrea è opportuno utilizzare varie consistenze

NORMALIZZAZIONE DELLA SENSIBILITA' ORALE CON ALIMENTI DI VARIE CONSISTENZE



si inizia dai liquidi, in caso di ipotonia utilizzo di gusti forti



<http://www.sindromediangelman.org>

Email: orsa@sindromediangelman.org



La mancanza di allineamento tra capo-tronco e bacino determina una instabilità dell'osso ioide, presupposto indispensabile ad una corretta dinamica biomeccanica deglutitoria

POSTURA

Capacità di mantenere un definito assetto corporeo contro l'azione di tutte le forze perturbanti

(Nashner)

*...movimento congelato, arrestato (Denny-Brown)
o solo abbozzato (Berthoz)*

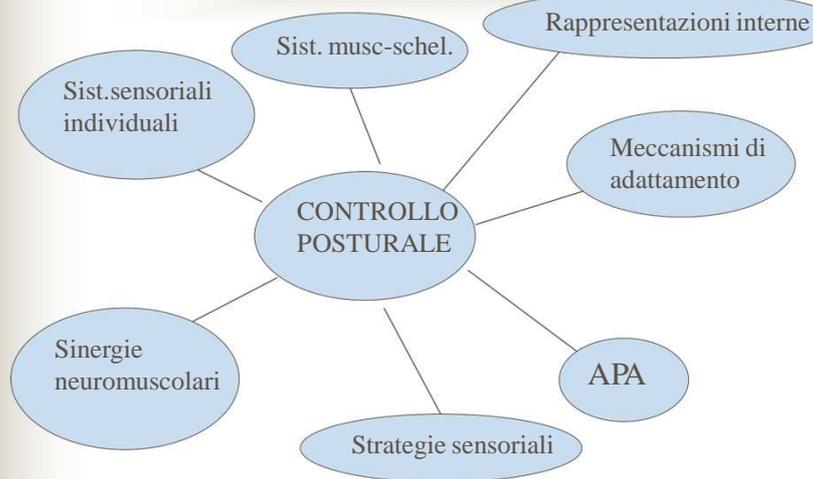
*...essere pronti a compiere un movimento
(Bernstein)*





POSTURA

Evento dinamico all'interno del quale il mantenimento di un determinato assetto posturale è la conseguenza di infiniti e infinitesimi movimenti di aggiustamento (*oscillazioni intorno all'assetto prescelto*) che comportano una continua **riattualizzazione** della posizione nello spazio





INFORMAZIONI PER FAMIGLIE/CAREGIVERS

- Strategie di oral control
- Preparazione di vari cibi e nutrienti
- Disponibilità di attrezzature adatte (ausili)
- Come posturare il bambino
- Comportamenti di interazione positiva
- Come valutare la progressione della abilità deglutitorie del bambino

J B I Identification and management of dysphagia in children with neurological impairment. Best Practice 13(19) 2009

Non esiste una postura corretta

Non esiste il concetto di corretto
Il corretto è l'adeguarsi al contesto e relazionarsi all'obiettivo
Meglio il concetto di "buono abbastanza"
(Milani Comparetti) e "f. adattiva" (G.Sabbadini)

Postura funzionale al compito!





Controllo Posturale

- Problema maggiore: stabilità!
- Uso di tavolino con incavo per permettere la stabilità al tronco e il disimpegno degli aass
- Repertorio normale degli aass! ma l'utilizzo è disordinato con perdita della normale integrazione-temporale; compie errori sia nella partenza che nell'arresto.
- Adotta soluzioni di compenso quali la co-contrazione (per es. a livello del cingolo scapolare)

ALTERAZIONI MUSCOLO SCHELETRICHE

In 21 casi dal 1965-2013, i cambiamenti anatomici più costantemente riportati riguardano la regione cranio-facciale

- microcefalia
- brachicefalia
- una scanalatura occipitale palpabile
- prognatismo
- denti distanziati
- scoliosi
- eccessiva lordosi lombare
- piede piatto

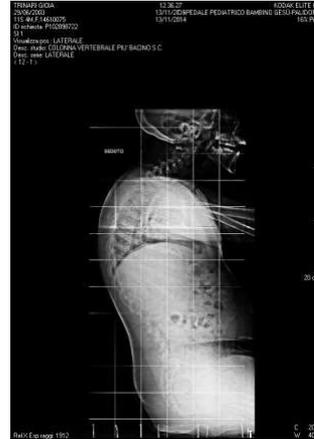
*Angelman Syndrome: a review highlighting musculoskeletal
And anatomical aberrations Clin Anat. 2016 July 29(5)*

SCOLIOSI



50% dei pz con un'età media alla diagnosi di 12 anni

il 24% necessita di intervento chirurgico (> incidenza nei maschi)



*Angelman syndrome in adulthood
Am J Med Genet A. 2015 Feb 167A:331-44
Larson AM, et al*

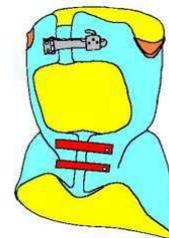
Corsetto in Angelman Syndrome



- I MATERIALI RIGIDI SONO MAL TOLLERATI

- SPESSO I CORSETTI VENGONO USATI DA 30 MINUTI A 2 ORE AL GIORNO

-FREQUETEMENTE MAL POSIZIONATI DAGLI OPERATORI PEGGIORANDO LA TOLLERABILITA'

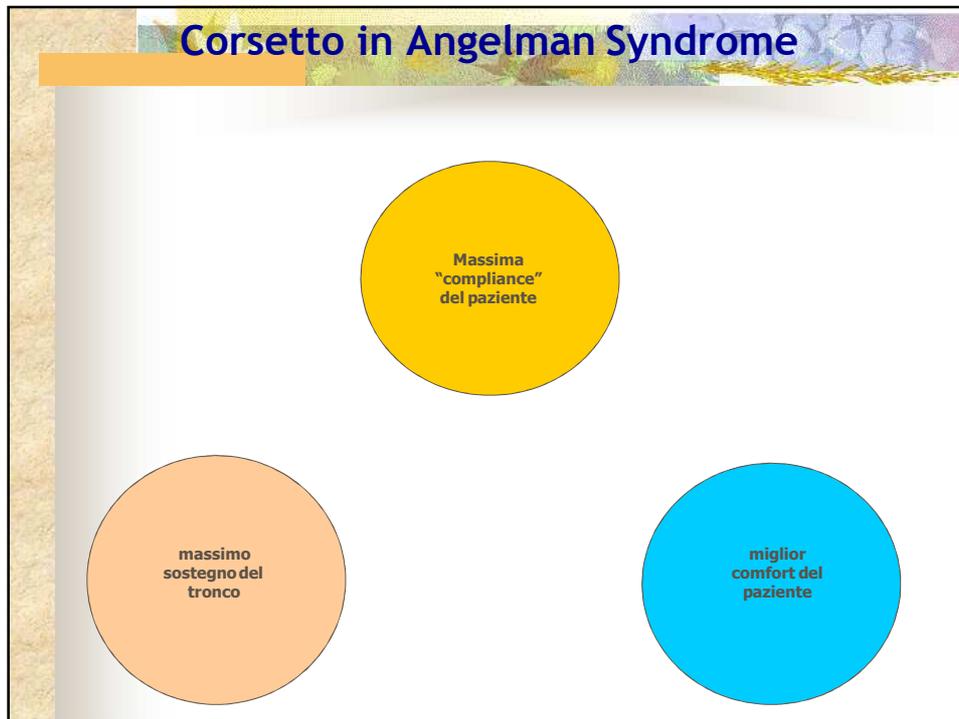


NECESSITA' DI MANTENERE IL DESIGN AUMENTANDO LA COMPLIANCE



<http://www.sindromediangelman.org>

Email: orsa@sindromediangelman.org

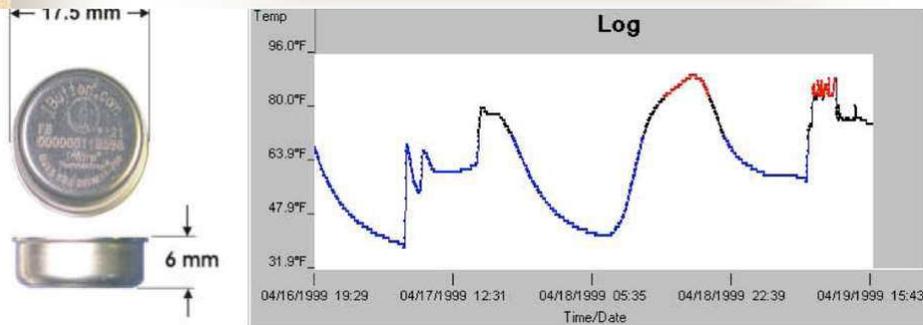


CORSETTO

- **TELAIO INTERNO IN FIBRA DI CARBONIO O MALTERIALE POLIMERICO ELASTICO CHE FACILITA L'ATTO INSPIRATORIO**
- **STRATO INTERNO ED ESTERNO AD ELEVATA DEPRESSIBILITA' MIGLIORAIL CONFORT**
- **AMPIE FENESTRATURE PER RIDURRE INTERAZIONI COSTALI E PESO**



MISURA DEL TEMPO DI UTILIZZO QUOTIDIANO



POSSIBILITA' DI MONITARE
TEMPERATURA ED UMDITA' DURANTE
IL TRATTAMENTO PER MISURARE I TEMPI
DI UTILIZZO QUOTIDIANO

ANGELMAN SYNDROME: SCOLIOSI

- Revisione retrospettiva delle cartelle cliniche, radiografie e questionari somministrati ai caregiver (studio osservazionale)
- 11 bambini (8M: 3F) con AS e scoliosi
- Risultati: Nel gruppo osservazionale, scoliosi è aumentata da 31 ° a 46 °. Nel gruppo chirurgico la scoliosi è diminuita da 68 ° a 29 °
- Nei bambini con scoliosi significativa la chirurgia vertebrale è stata associata ad un piccolo miglioramento dell'attività e della partecipazione (Activities Scale for Kids) e riduzione del dolore
- Ad una diminuzione della frequenza delle infezioni polmonari gravi
- Il trattamento non operatorio ha provocato la progressione della scoliosi durante l'infanzia e diminuzione dell'attività

A retrospective review to assess whether spinal fusion and scoliosis correlation improved activity and participation for children with Angelman syndrome . Dev Neurorehabilitation 2016 Oct 19(5) 315-20. Sewell MD et al



ATASSIA (*turba della coordinazione e della statica*)
il SNC non è in grado di organizzarsi nel modo più economico poiché:

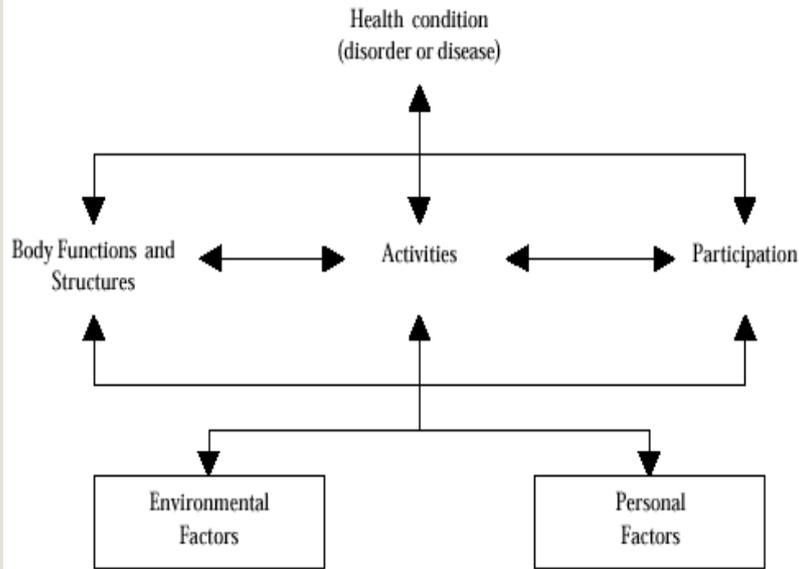
- Il reclutamento tonico posturale è insufficiente
- L'inizio e la fine del gesto sono ritardati
- La velocità del gesto è aumentata
- Il bersaglio è sbagliato
- I disturbi esecutivi sono di due tipi:
 - Atassia assiale (del tronco)
 - Atassia del gesto: errore di direzione, di intensità, di sincronizzazione, di alternanza dei movimenti

ATASSIA : che fare?

- Attivazione del reclutamento tonico posturale (coattivazione muscolare) per ottenere stabilità antigravitaria
- Facilitazione delle risposte di balance (ausili, pedane) in situazioni di quiete e dinamiche
- Facilitazione della coordinazione del gesto
- Facilitazione della coordinazione visiva
- Riconoscimento dei bisogni del b.no e dei tempi di pausa



The International Classification of Functioning, Disability and Health



VALUTAZIONE FUNZIONALE

- RELAZIONE
- COMUNICAZIONE
- FUNZIONE VISIVA
- FUNZIONE PERCETTIVA



(processo attivo ed adattivo, integrato e complesso, attraverso cui la stimolazione sensoriale viene trasformata in un'esperienza organizzata regolata dall'attenzione e dalla tollerabilità delle informazioni ricevute)



<http://www.sindromediangelman.org>

Email: orsa@sindromediangelman.org



OBIETTIVI DI INTERVENTO

Negoziare obiettivi specifici, realistici, possibili e definire quanto l'obiettivo sia importante per il paziente e la famiglia

Evocare una competenza che non è emersa nel corso dello sviluppo

Cercare di reperire formule facilitanti alternative



Iter epistemologico sec. G. Grotto, 1994

....considerazioni

E' solo attraverso il lavoro di supervisione e ripensamento dell'esperienza clinica che si possono cogliere nelle scelte terapeutiche certi agiti e collusioni con le parti più patologiche dei bambini.

La possibilità di ricomporre attraverso la discussione di equipe l'immagine del bambino per come si viene organizzando nella mente di chi lavora con lui rappresenta uno degli strumenti essenziali per restituire ai genitori un'immagine integrata del figlio.



“Abbracciare la complessità” consente di accogliere la sfida nell'approccio della patologia rara, ovvero quella di restituire unicità, originalità e imprevedibilità a percorsi evolutivi segnati dalla malattia.



<http://www.sindromediangelman.org>

Email: orsa@sindromediangelman.org



*“Abbracciate questa loro differenza come un’occasione
di celebrazione della vita in tutte le sue forme,
anche in quelle speciali”*

Dott.ssa Michela Armando



ORGANIZZAZIONE SINDROME DI ANGELMAN

Via Bressa n° 8 31100 **TREVISO**

Tel. **0422411132** Fax. **0422319571**

C.F.94047800266

<http://www.sindromediangelman.org>

Email: orsa@sindromediangelman.org



TORNA SU

Il maestro **Rocco Peconio**, musicoterapeuta e pianista, del centro studi **IL MANIFESTO MUSICALE** di Triggiano (Bari), ha evidenziato quanto è importante vivere la musica, dividendola tra terapia e svago/gioco. Nessun essere umano è indifferente agli impulsi sonori. Il **DIALOGO SONORO** è in grado di fornire soluzioni alternative alla comunicazione verbale. Il protocollo di lavoro e i risultati vanno condivisi con il mondo della scuola, con terapie associate e con la famiglia. Il simbolo sostituisce la voce parlata. La risata indica che il nostro fisico produce musicalità; la musicalità di una persona è il suo respiro. In conclusione, la musica è molto importante per migliorare la qualità di vita della persona.

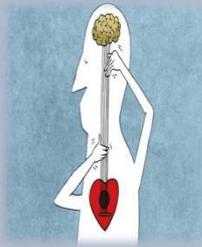




www.sindromediangelman.org
orsa@sindromediangelman.org



MUSICOTERAPIA



«La bocca custodisce

il silenzio per ascoltare

il cuore che parla»

Alfred De Musset



«QUALE **TERAPIA**

PER

QUALE MINORAZIONE?»



www.sindromediangelman.org
orsa@sindromediangelman.org



«QUALE **MUSICA**

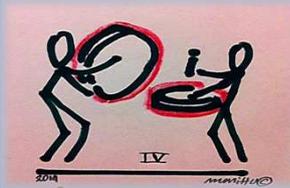
PER

QUALE MINORAZIONE?»

MUSICOTERAPIA ATTIVA e SA

Dialogo Sonoro

In grado di fornire e incoraggiare
soluzioni alternative alla
comunicazione verbale



Ascolto dei bisogni



MUSICOTERAPIA ATTIVA e SA

- Il «**fare Musica**» supporta e incoraggia la comunicazione naturale del bambino;
- La Musica nasce dall'**incontro** fra bambino e musicoterapeuta;
- «Improvvisazione musicale in **senso clinico**»

E.H. Boxill 1992



COORDINAZIONE ASCOLTO-MOTRICITA'

La Musica mira a comportamenti

motori **determinati**

in relazione alla stimolazione sonora creata

opportunamente

al pianoforte dal musicoterapeuta.





www.sindromediangelman.org
orsa@sindromediangelman.org



MUSICOTERAPIA ATTIVA e SA

PUNTI IN COMUNE:

1. Valorizzazione della comunicazione non verbale



(non intenzionale)

**nuove performance
comunicative**

MUSICOTERAPIA ATTIVA e SA

2. La musicoterapia

si basa

sull'incontro di diverse sensibilità

(con-vibrare)

e non su applicazione di rigidi schemi teorici





www.sindromediangelman.org
orsa@sindromediangelman.org



MUSICOTERAPIA ATTIVA e SA

3. Il protocollo di lavoro e i risultati vanno

condivisi

con il mondo della scuola,

con terapie associate

e con la famiglia

MUSICOTERAPIA ATTIVA e SA

4. Il **simbolo** (nota, immagini o segni musicali)

sostituisce la **voce parlata**





www.sindromediangelman.org
orsa@sindromediangelman.org



5. La condivisione dell'esperienza sonoro-musicale valorizza la **musicalità** del bambino unitamente alla **presa in carico** delle difficoltà emotive, motorie, comportamentali e di apprendimento.



Sindrome di ANGELMAN, diagnosi sullo spartito

”armonizzazione”





www.sindromediangelman.org
orsa@sindromediangelman.org



Sindrome di ANGELMAN, diagnosi sullo spartito

- **L'eccezionale** è lo spartito musicale;
- La **patologia** di un corpo che vibra e fa vibrare;
- L'essere umano che si fa **Musica**.



Quando camminate, camminate.

Quando sedete, sedete.

Soprattutto non siate incerti!





www.sindromediangelman.org
orsa@sindromediangelman.org



Un pensiero speciale...

« La speranza ha due bellissimi figli:

lo sdegno e il coraggio.

Lo sdegno per la realtà delle cose,

il coraggio

per cambiarle... »

Pablo Neruda





ORGANIZZAZIONE SINDROME DI ANGELMAN

Via Bressa n° 8 31100 TREVISO

Tel. 0422411132 Fax.0422319571

C.F.94047800266

<http://www.sindromediangelman.org>

Email: orsa@sindromediangelman.org



TORNA SU

Il sabato pomeriggio l'ultimo intervento è stato del dott. **Alessandro Chiari** e della dott.ssa **Stefania Murra**, del centro Benedetta D' Intino di Milano, che hanno esposto in modo chiaro ed esauritivo l'approccio di Comunicazione Aumentativa Alternativa (C.A.A.). La presentazione ha alternato momenti teorici (come iniziare un progetto di CAA, le figure necessarie, le prime strategie, l'importanza di porsi obiettivi realistici per ogni specifica situazione) con momenti pratici esposti in video (come si creano situazioni comunicative, come si coinvolge il bambino, l'importanza di cogliere l'attimo). L'intervento è stato molto interessante per le famiglie già coinvolte in progetti di CAA, ma soprattutto utile ed interessante per quelle famiglie che hanno appena avuto la diagnosi.

Il sabato, dopo cena, in occasione dei venti anni dell'OR.S.A. è stata organizzata una serata d'intrattenimento e di divertimento nel teatro dell'Hotel. Durante la serata sono state consegnate delle targhe ricordo agli storici componenti della commissione scientifica ed è stata fatta una presentazione generale di tutti i ricercatori e specialisti che hanno collaborato e collaborano con OR.S.A., ripercorrendo insieme a loro il lavoro svolto in questi 20 anni.



E' stato presentato ufficialmente il testimonial dell'OR.S.A., l'attore **Marco Falaguasta**,





TORNA SU

La domenica mattina, il prof. **Andrea Dondi**, del centro di Psicologia e Analisi Transazionale di Milano, ci ha parlato dei fratelli: SIBLING è il termine inglese che indica il fratello o la sorella di una persona con handicap (problema molto sentito). Il prof. Dondi ci ha fatto molto riflettere sulle positività e sulle problematiche legate al fatto che spesso i nostri figli con la S. A. non sono figli unici. Quindi, dopo avere illustrato i normali rapporti tra fratelli, ha esposto le sue considerazioni sulla presenza di un disabile nella famiglia. I genitori possono farsi aiutare nel sostenere i siblings. Essi hanno necessità di informazioni sulla disabilità. Segni positivi dei siblings sono: - essere più tolleranti degli altri; - avere maggiore maturità; - avere maggiori affidabilità e responsabilità. Importante: quasi tutti i siblings adulti sono dottori, professori, ricercatori o comunque studiosi di vario genere. Molto positivo è fare gruppi per fratelli e sorelle tra gli 8 e i 13 anni, gruppi per fratelli adolescenti e gruppi per fratelli adulti.

La sig. Anna Gnudi ci scrive la sua esperienza.” Tra i miei figli c’è un anno di differenza: la sorella è la maggiore rispetto al fratello con la sindrome. C’è stato un aiuto vicendevole fra di loro: la figlia è cresciuta in modo positivo, ha sempre mirato all’ essenziale , senza sciocchezze varie, dato che in famiglia c’erano problemi reali e non piccoli, da affrontare. D’altra parte il figlio con la S. A. ha raggiunto traguardi insperati, come imparare a nuotare o andare in bicicletta senza routine, perché sempre incentivato dall’imitazione della sorella”.

XXI Congresso OR.S.A.

*I fratelli e sorelle
(siblings)*

*Cosa significa crescere con un fratello o sorella
con disabilità*

Andrea Dondi

Costruire resilienza come approccio preventivo rispetto alla condizione di sibling attraverso:

Un approccio Centrato sulla Famiglia

Attività dedicate ai siblings “in evoluzione”

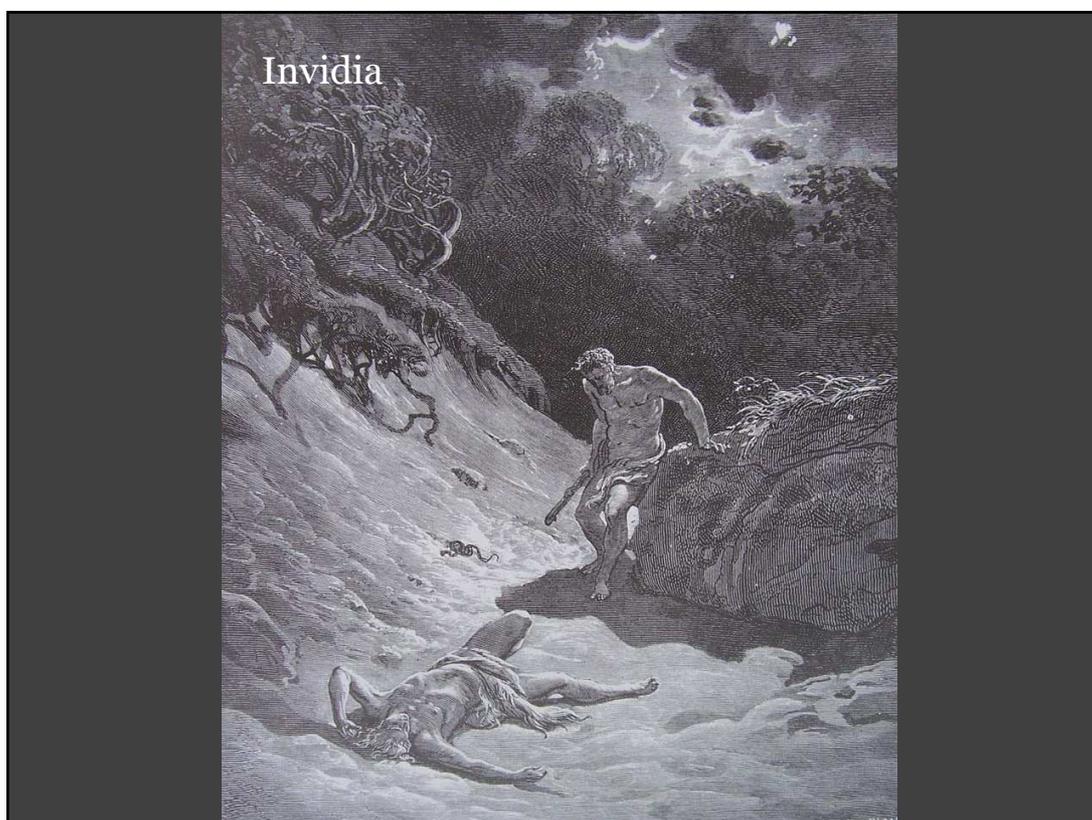
La relazione fraterna è prima di tutto una relazione familiare ed implica:

- la condivisione genetica
- la non elettività del legame.

Caratteristica del legame è la estrema ambivalenza.



Gelosia



Conflitto



Rivalità



Fratelli ed attaccamento



7

Condivisione della fantasia



Minidivorzio



Evoluzione



Relazione fraterna e disabilità

la disabilità come trauma familiare

il vissuto del genitore

il vissuto del sibling

Essere Sibling

Non è una patologia



fase di sviluppo

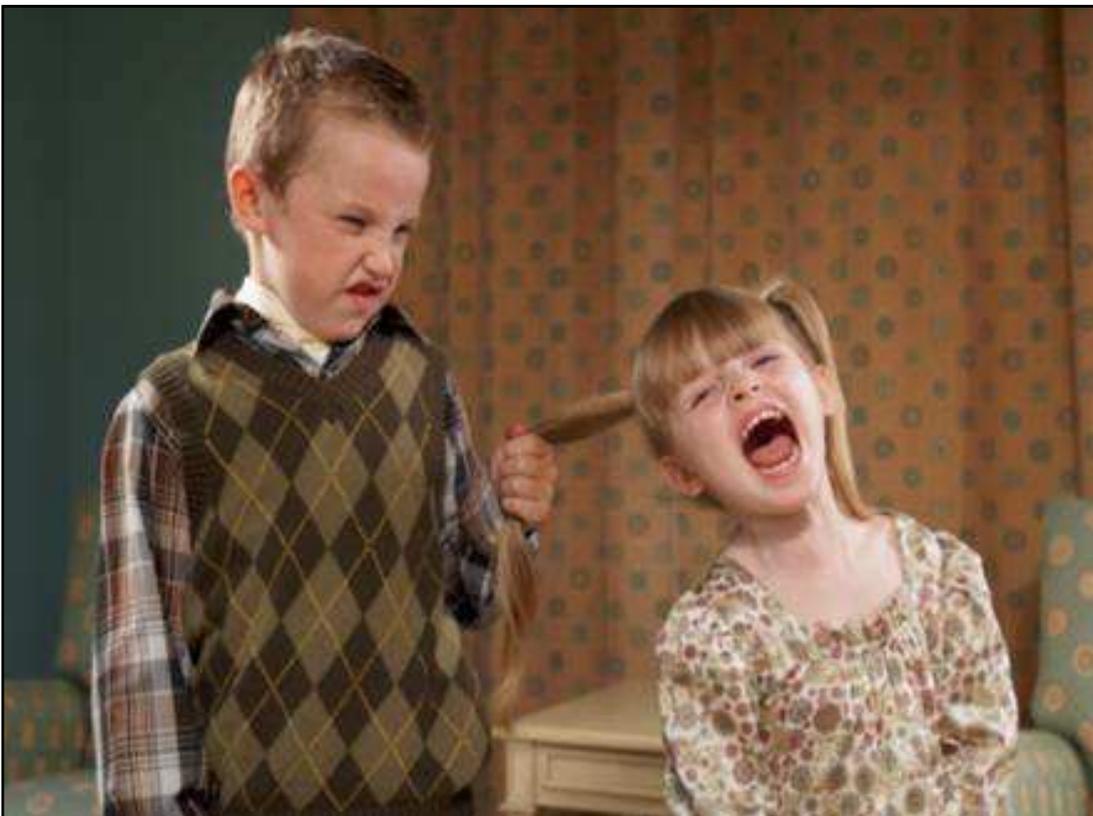
La condizione di un fratello che cresce in una famiglia con un bambino con disabilità deve essere compresa in base alla fase di sviluppo. I bambini rispondono agli eventi della vita quotidiana a seconda del loro livello di sviluppo fisico, mentale ed emotivo.



Perché i fratelli vengono “trascurati”

- Difficoltà per i fratelli di esprimere i sentimenti
- “senso di colpa del sopravvissuto”
- Problemi non riconosciuti in famiglia
- i genitori hanno molto di cui occuparsi
- Problemi non riconosciuti da chi si occupa di loro
- visti come ‘bravi bambini’, o ‘alla ricerca di attenzione’
- Mancanza di consapevolezza della comunità
- i siblings sono “invisibili”

Segnali di allarme

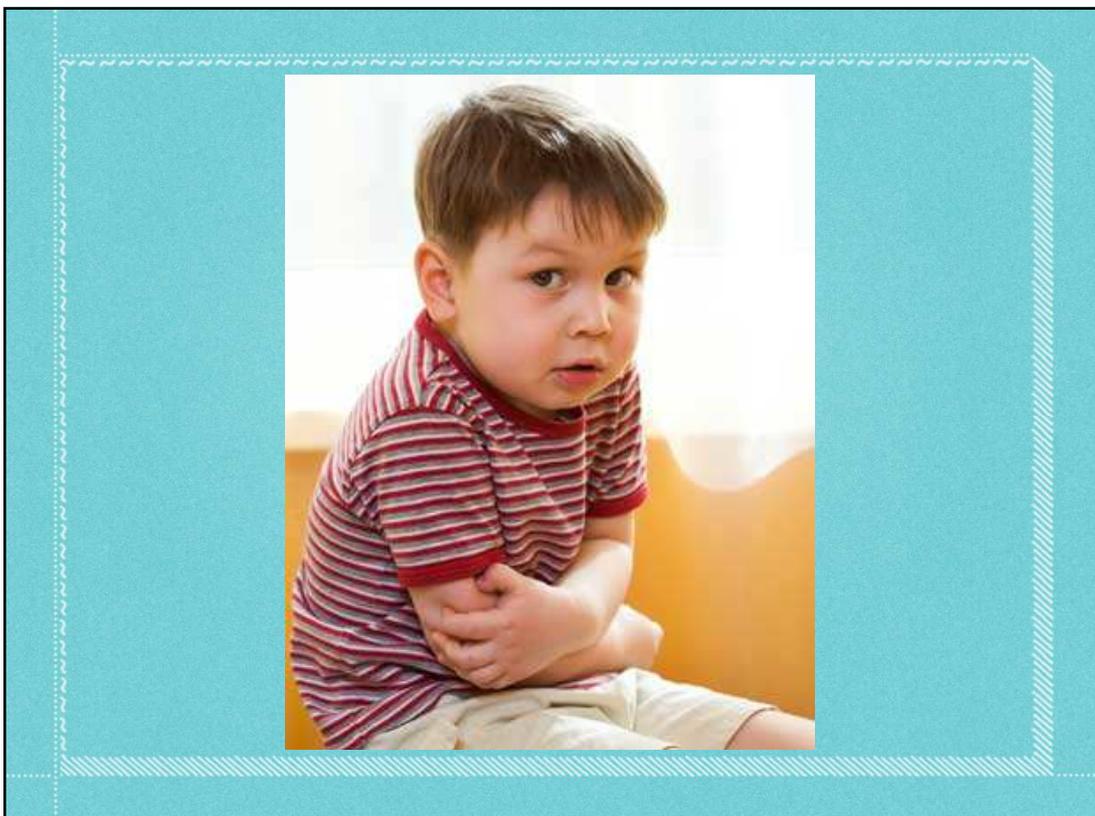




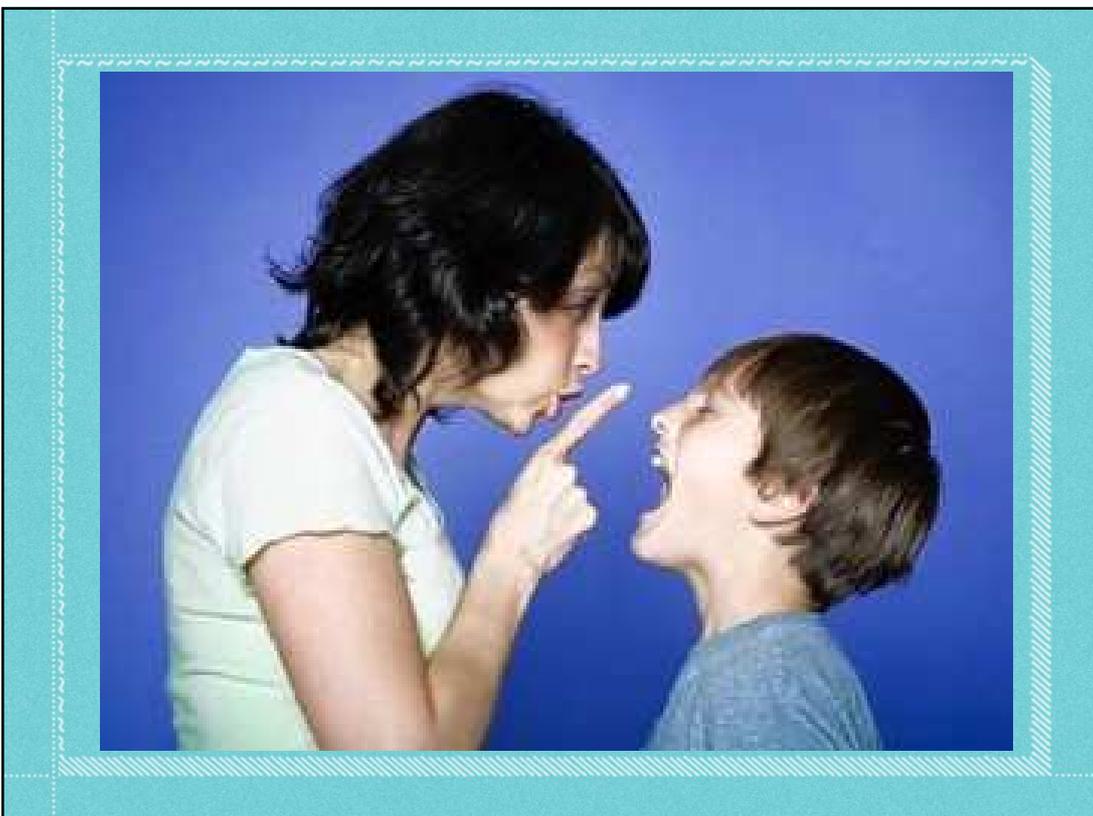
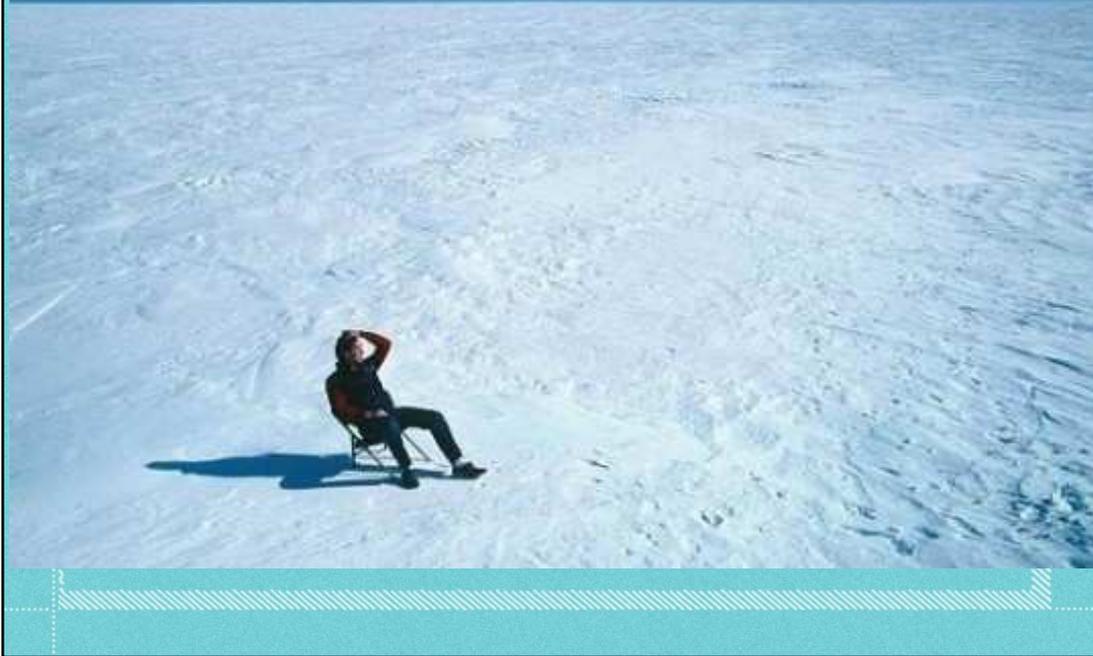


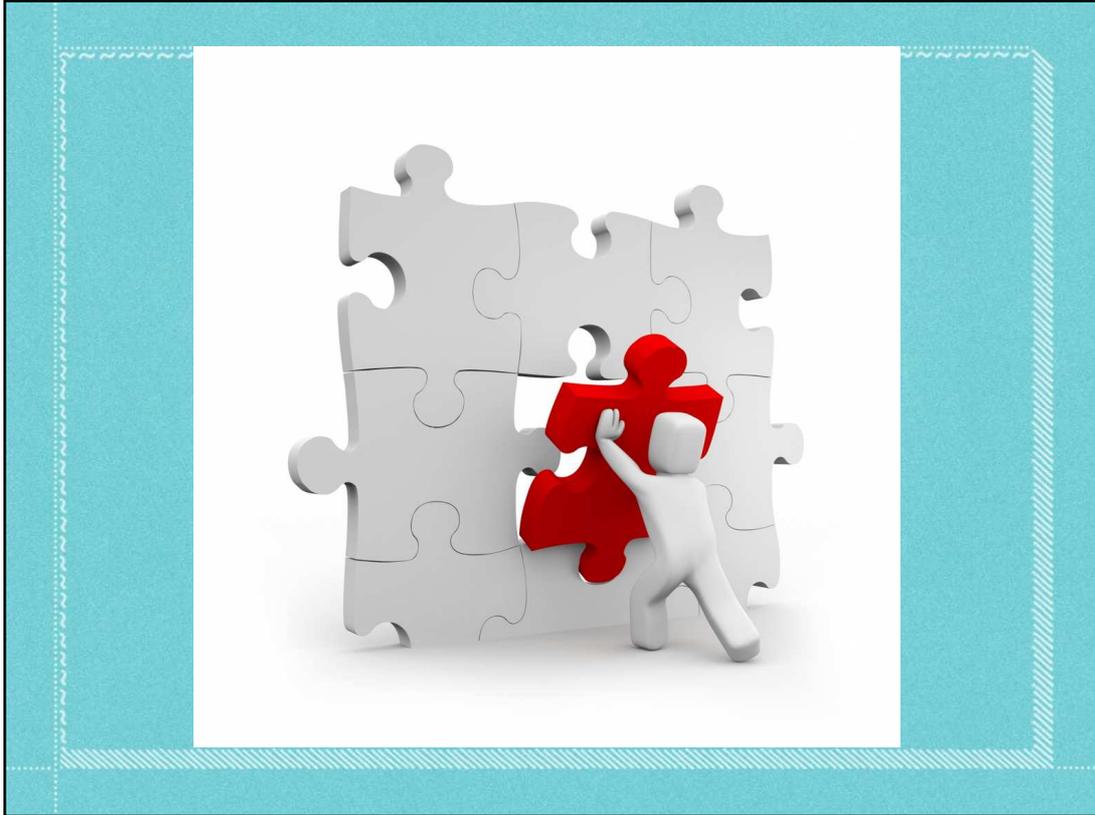
<http://www.sindromediangelman.org>

Email: orsa@sindromediangelman.org



Problematiche dei fratelli







<http://www.sindromediangelman.org>

Email: orsa@sindromediangelman.org



Il mondo emotivo dei piccoli siblings



“I miei amici penseranno che sono disabile anch'io?”

Quando un bambino comincia a frequentare la scuola:

- Diventa cosciente delle differenze esistenti tra le persone.
- Si confronta con i diversi caratteri di ognuno tra i suoi pari
- Impara come essere parte di un gruppo.
- I bambini in età scolare sono anche in grado di capire più cose riguardo la disabilità del fratello o della sorella.

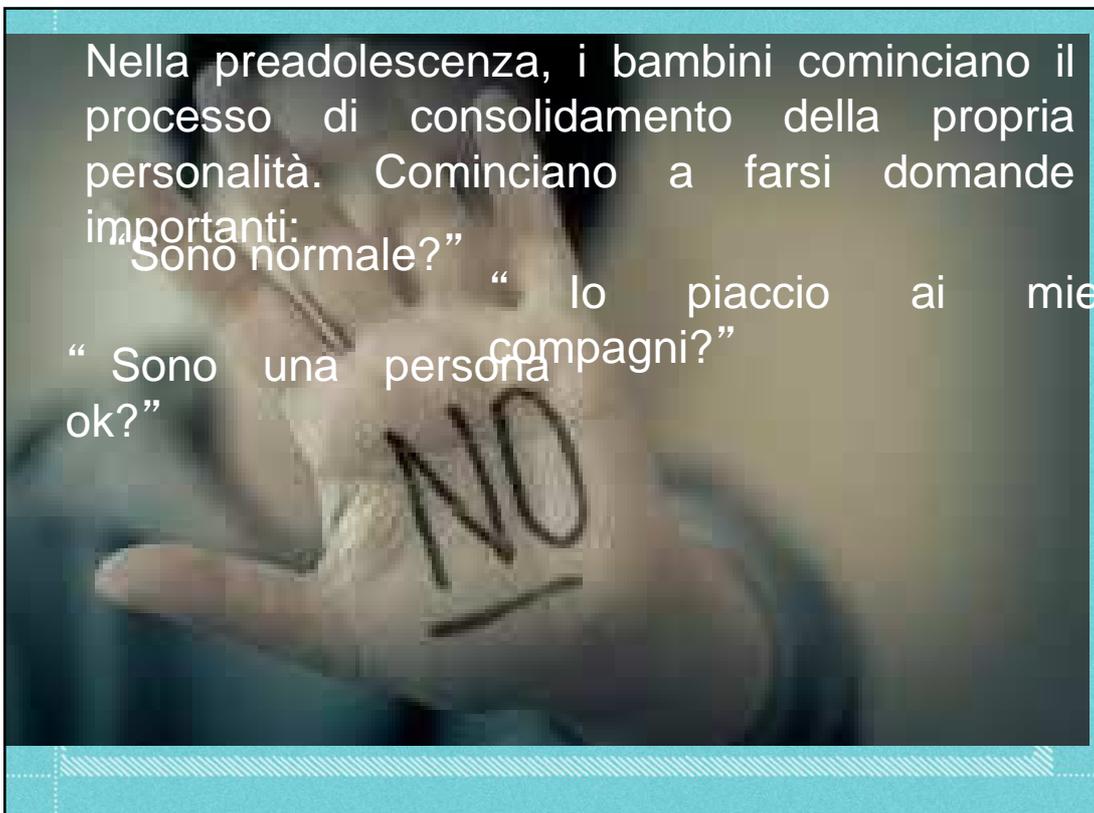
Nella preadolescenza, i bambini cominciano il processo di consolidamento della propria personalità. Cominciano a farsi domande importanti:

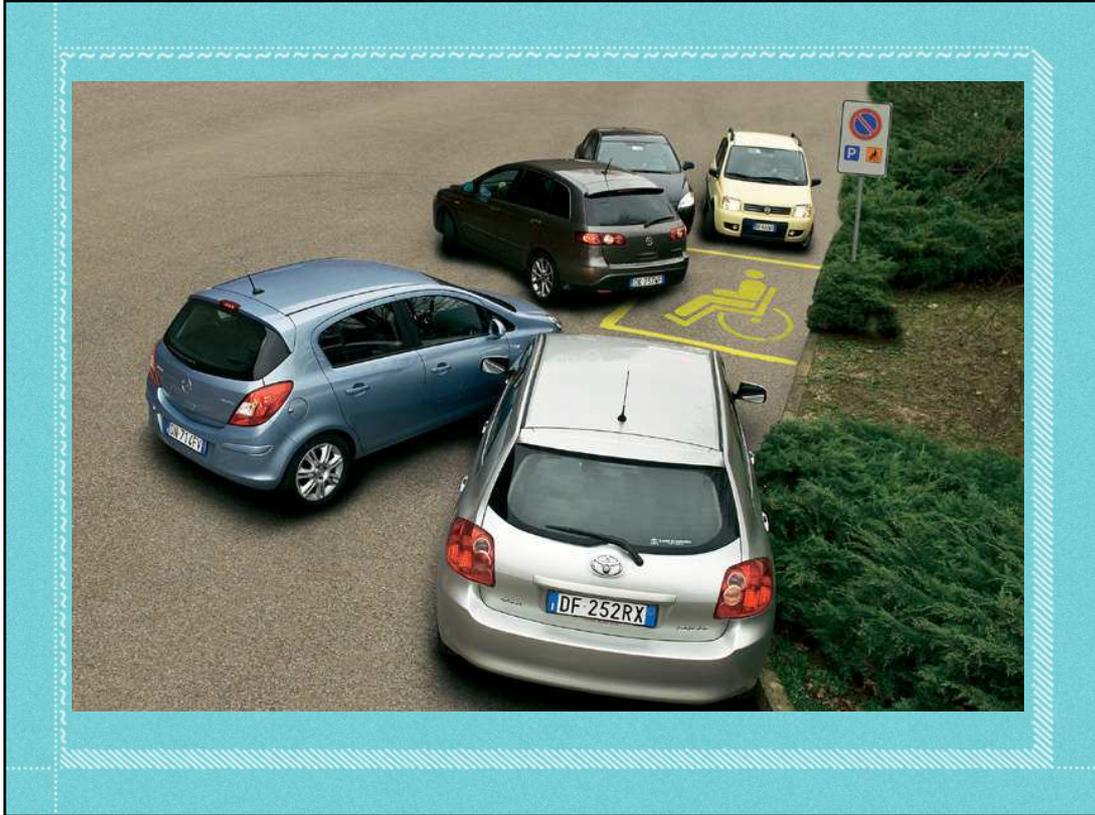
“Sono normale?”

“Lo piaccio ai miei

“Sono una persona ok?”

compagni?”







Il senso di colpa può insorgere nei siblings:

- ogni volta che raggiungono un risultato che sarebbe impossibile per il proprio fratello con disabilità
- ogni volta che non soddisfano le aspettative compensatorie dei genitori
- quando infrangono la regola della “sequenza generazionale” (role crossover)

Segni positivi

- tolleranza, compassione
- maggiore maturità (esperienze diverse dai pari, maggiori responsabilità)
- introspezione
- resilienza
- affidabilità, responsabilità
- notevoli successi
- orgogliosi dei successi dei loro fratelli e della loro famiglia

- spesso impegnati nelle professioni d' aiuto
- spesso impegnati nella sensibilizzazione e nella difesa dei diritti dei disabili
- competenza sociale
- lealtà



Il futuro

Quando un fratello entra nell' età adulta emergono nuove questioni. Potrebbe porsi domande del tipo:

- Cosa succederà quando i miei genitori non ci saranno più?
- Dovrò occuparmi di mio fratello o sorella disabile in casa mia?
- Chi si occuperà delle sue questioni finanziarie e degli aspetti medici?
- Ce la farà mio fratello/sorella disabile ad avere un impiego?
- Troverò una compagna che accetti mio fratello/sorella?
- Mi verrà il desiderio di avere figli?
- Come prenderò il fatto che mio figlio possa essere disabile?

Attività dedicate ai fratelli

Gruppi per fratelli e sorelle tra gli 8 e i 13 anni

Gruppi per fratelli adolescenti

Gruppi per fratelli adulti

37

47

Un modello di intervento per i siblings tra gli 8 e i 13 anni



Gruppi per adolescenti



Gruppi per siblings adulti



Come i genitori possono aiutare i fratelli/sorelle

Incoraggiando una comunicazione aperta

Condividendo le informazioni disponibili

Non avendo paura di usare etichette

Permettendo ai figli di fare domande



Come i genitori possono aiutare i fratelli/sorelle

Coinvolgendo i fratelli in processi decisionali

Riconoscendo i sentimenti dei fratelli/ fornendogli un nome-etichetta

Ascoltando attivamente quello che dicono i fratelli

Osservando attentamente il comportamento dei fratelli

Avendo sempre presente che i genitori sono un modello di comportamento per i figli

Come i genitori possono aiutare i fratelli/sorelle

Prestando attenzione al linguaggio che si usa

Aiutando tutti i figli a sentirsi speciali e considerati

Ritagliandovi del tempo insieme

Riconoscendo i progressi di tutti i figli

Riconoscendo e valorizzando l'aiuto fornito dai fratelli

Cercando di essere il più possibile equi

Incoraggiando l'indipendenza dei fratelli:

Fornendogli degli spazi/attività ed interessi esterni

Aiutateci a dare loro una voce





ORGANIZZAZIONE SINDROME DI ANGELMAN

Via Bressa n° 8 31100 **TREVISO**

Tel. **0422411132** Fax. **0422319571**

C.F. **94047800266**

<http://www.sindromediangelman.org>

Email: orsa@sindromediangelman.org



TORNA SU

Il dott. **Francesco De Peppo** dell'Ospedale Pediatrico Bambino Gesù sede di Palidoro (Roma) ha parlato della scialorrea in generale, per poi aggiornare sulla metodologia di cura. Il fenomeno della scialorrea è normale nei bambini fino ai 2 anni; la sua persistenza dopo i 4 anni è da considerare patologica. Dobbiamo occuparci della scialorrea per prevenire la broncopneumopatia da aspirazione, i ricoveri ospedalieri, la necessità di terapie frequenti, il rischio confezionamento tracheostomia, ma, soprattutto, per contrastare l'isolamento sociale dei bambini soprattutto negli anni successivi al ciclo elementare. E' fondamentale definire con chiarezza se l'inondazione arriva dall'alto...(disfagia)... O se invece il pericolo viene dal basso...(RGE). Nei bambini con grave pneumopatia cronica, il risultato di questa indagine permette di intervenire in modo specifico. A volte è difficile valutare correttamente la proporzione di responsabilità di ogni singolo problema nella genesi delle complicazioni cliniche. Con l'approccio multidisciplinare le varie figure specialistiche fanno le valutazioni per le varie specialistiche cliniche, per individuare il trattamento medico più idoneo. Si arriva alla terapia chirurgica quando i trattamenti medici non hanno dato esiti sperati, quando quindi abbiamo una scialorrea severa con bronco-pneumopatia da aspirazione, oppure per migliorare l'integrazione sociale.

XXI Congresso O.R.S.A Organizzazione Sindrome di Angelman

Scialorrea: quadro generale e metodologie di cura

Dr. Francesco De Peppo

Responsabile U.O.S. di Chirurgia Generale
Ospedale Bambino Gesù sede di Palidoro



XXI Congresso O.R.S.A - Assisi 7-8-9 ottobre 2016

1

Anatomia delle ghiandole salivari

Nell'uomo si differenziano in :

- ✓ **ghiandole salivari maggiori**
- ✓ **ghiandole salivari minori**

XXI Congresso O.R.S.A - Assisi 7-8-9 ottobre 2016

2

Anatomia delle ghiandole salivari

Le ghiandole salivari maggiori sono :

- ✓ **ghiandole parotidi**
- ✓ **ghiandole sottomandibolari**
- ✓ **ghiandole sottomandibolari**

XXI Congresso O.R.S.A - Assisi 7-8-9 ottobre 2016

Anatomia delle ghiandole salivari

Le salivari minori sono costituite da migliaia di unità ghiandolari isolate distribuite sulla superficie della mucosa delle labbra, del pavimento della bocca, delle guance e del palato

Cos'è la Scialorrea (1)

Il termine "scialorrea" deriva da 2 parole greche:

Sialon = saliva Reo = scorrere

È un fenomeno secondario ad aumento della secrezione salivare o a ridotta/assente coordinazione della deglutizione della saliva che, di conseguenza, ristagna nella cavità orale e fuoriesce dal labbro inferiore quando si associa un'incompetenza labiale



Cos'è la Scialorrea (2)

- ❖ La scialorrea è un fenomeno normale nei bambini prima che si completi lo sviluppo neuromuscolare orale (18-24 mesi).
- ❖ La secrezione aumenta fisiologicamente durante la dentizione, durante i pasti e con il variare della dieta allo svezzamento.
- ❖ La sua persistenza dopo i 4 anni è da considerare patologico.

Eziopatogenesi

La secrezione aumenta in caso di:

- ❖ processi acuti - stomatite, epiglottidite, ascesso peritonsillare, ingestione di sostanze tossiche, ingestione di corpo estraneo o sostanza caustica, neoplasie, crisi epilettiche, rabbia, gravidanza
- ❖ processi cronici - RGE, malattie epato-pancreatiche, patologie neurologiche o neuromuscolari (paralisi cerebrale infantile, SMA, SLA, emorragia cerebrale, Morbo di Parkinson, Paralisi soprabulbare congenita, etc...)
- ❖ uso di sedativi, anti-epilettici, anti-istaminici, etc...

Il flusso salivare

- ✓ Nell'uomo la produzione giornaliera di saliva è pari a 1000-1500 ml prodotta in modo non costante (emozione ,stress,alimentazione ecc)
- ✓ In condizioni basali il flusso salivare è di circa 20 ml/h ma sotto stimolazione può raggiungere i 250 ml/h.

Il flusso salivare

- ✓ Durante il sonno il flusso si riduce a 1-2 ml/h
- ✓ Il massimo flusso salivare è di 1 ml di saliva per ogni grammo di tessuto salivare per minuto (60 volte superiore alla secrezione del pancreas)

Perché dobbiamo occuparci della scialorrea ?

- ❖ Broncopneumopatia da aspirazione
 - ✓ Ricoveri ospedalieri
 - ✓ Necessità di terapie frequenti
 - ✓ Rischio confezionamento tracheostomia

- ❖ Contrastare l'isolamento sociale dei bambini soprattutto negli anni successivi al ciclo elementare

Nei bambini con grave pneumopatia cronica sarà fondamentale definire con chiarezza se l'inondazione arriva dall'alto...(disfagia)...



.... O se invece il pericolo viene dal basso...(RGE)...

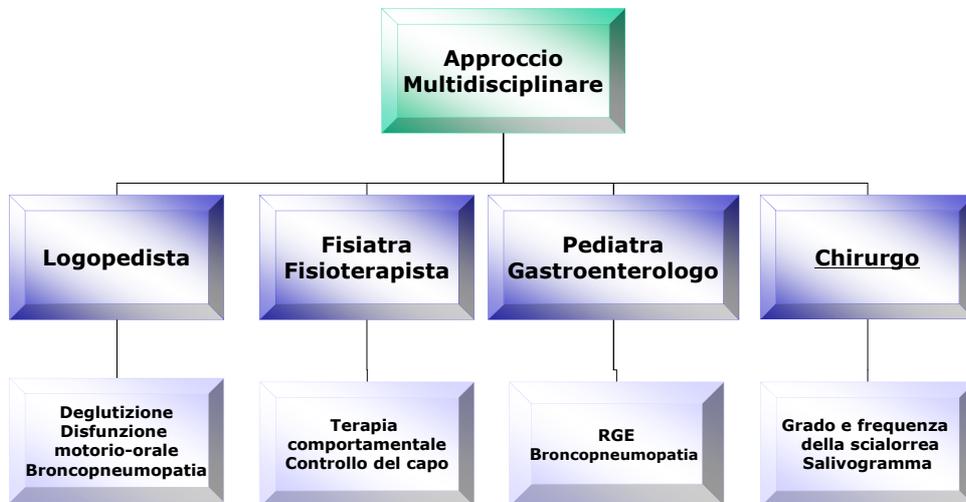


XXI Congresso O.R.S.A - Assisi 7-8-9 ottobre 2016

Talvolta è molto difficile valutare correttamente la proporzione di responsabilità di ogni singolo problema nella genesi delle complicazioni cliniche



XXI Congresso O.R.S.A - Assisi 7-8-9 ottobre 2016

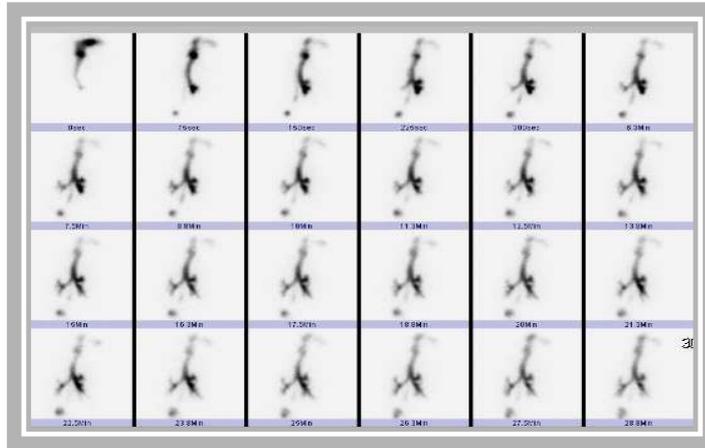


Disfagia e broncopneumopatia da aspirazione - Diagnostica -

- Valutazione logopedica
- Videofluoroscopia
- FEES (endoscopia della deglutizione)
- Salivogramma radioisotopico

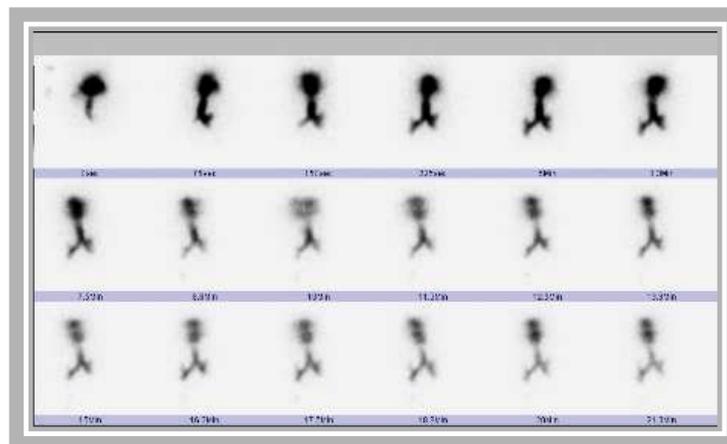


Disfagia e broncopneumopatia da aspirazione - Diagnostica : Salivogramma -



XXI Congresso O.R.S.A - Assisi 7-8-9 ottobre 2016

Disfagia e broncopneumopatia da aspirazione - Diagnostica : Salivogramma -



XXI Congresso O.R.S.A - Assisi 7-8-9 ottobre 2016

Scialorrea : trattamento medico

I farmaci più comunemente usati per il trattamento della scialorrea sono gli anticolinergici che hanno lo scopo di contrastare l'attività stimolante del sistema parasimpatico sulla secrezione salivare.

Terapia medica

Antimuscarinici (*Scopolamina-Scopoderm*)

Aumento di FC, riduzione di sudorazione, secrezioni nasali, bronchiali, gastro-intestinali, fotofobia, difficoltà nell'accomodamento oculare, dilatazione della pupilla, agitazione psico-motoria

Bloccanti gangliari (*Glicopirrolato-Robinul, Triesifenidile-Artane*)

Alterazioni del ritmo cardiaco, ipertensione arteriosa, difficoltà alla deglutizione, sonnolenza, rash cutanei, vertigini, cefalea, disturbi visivi, stato confusionale

Tossina botulinica (*Botox*)

Durata degli effetti non prevedibile (4-6 mesi)
Necessità di continui trattamenti

Scialorrea : trattamento medico

**Cerotti “Scopoderm” 1.5 mg
Può causare confusione nei paz. anziani**

**Cerotti “Transcop” 1.5 mg
(ritirati dal commercio)**

Scialorrea : trattamento medico



Glicopirrolato : Robinul

✓ Vari studi hanno dimostrato una percentuale di risposta al glicopirrolato del 70-90 % ma con una quota elevata di effetti collaterali importanti.

Glicopirrolato : Robinul

✓ Per questo motivo tale farmaco deve essere utilizzato sotto stretto controllo medico e partendo da dosaggi molto bassi

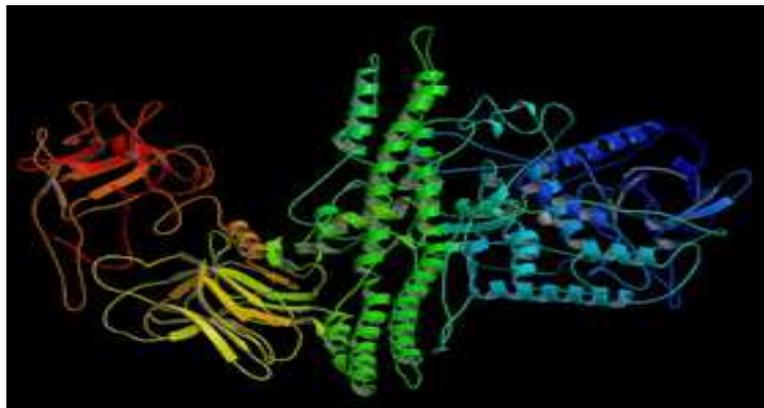
✓

✓ Circa il 30-35% delle famiglie sceglie di sospendere il farmaco per effetti indesiderati inaccettabili (rari a basso dosaggio)

Glicopirrolato : dosaggio

| PESO | PRIMA DOSE | DOPO 1 SETTIMANA | DOPO 2 SETTIMANE |
|------------|----------------|------------------|------------------|
| 10-15 KG | 0.25 MG X 2 | 0.50 MG X 2 | FINO 1 MG X 3 |
| 15 – 25 KG | 0.25-0.5 MGX 2 | 1 MG X 2 | 1 MG X 3 |
| > 25 KG | 1 MG X 2 | 1 MG X 3 | 1.5 MG X 3 |

Scialorrea : la tossina botulinica



Scialorrea : la tossina botulinica

- ✓ **Da eseguire esclusivamente sotto guida ecografica**
- ✓ **Necessario eseguire l'infiltrazione sia sulle parotidi che sulle sottomandibolari**
- ✓ **Rischio di comparsa/ peggioramento della disfagia se avviene uno stravasamento**

l'effetto positivo della tossina botulinica svanisce entro pochi mesi e l'efficacia di successive somministrazioni si riduce sempre più per lo sviluppo di anticorpi specifici che inattivano la tossina sempre più rapidamente.





Chirurgia se:

Scialorrea severa con broncopneumopatia da aspirazione

Trattamento della scialorrea per migliorare l'integrazione sociale

Fallimento della terapia logopedica e comportamentale

Inefficacia/saturazione/comparsa di effetti collaterali della terapia farmacologica

Scarsa compliance per la terapia conservativa **(COSTO)**

Trattamento chirurgico

Re-routing dei dotti di Stenone (Wilke-1970)

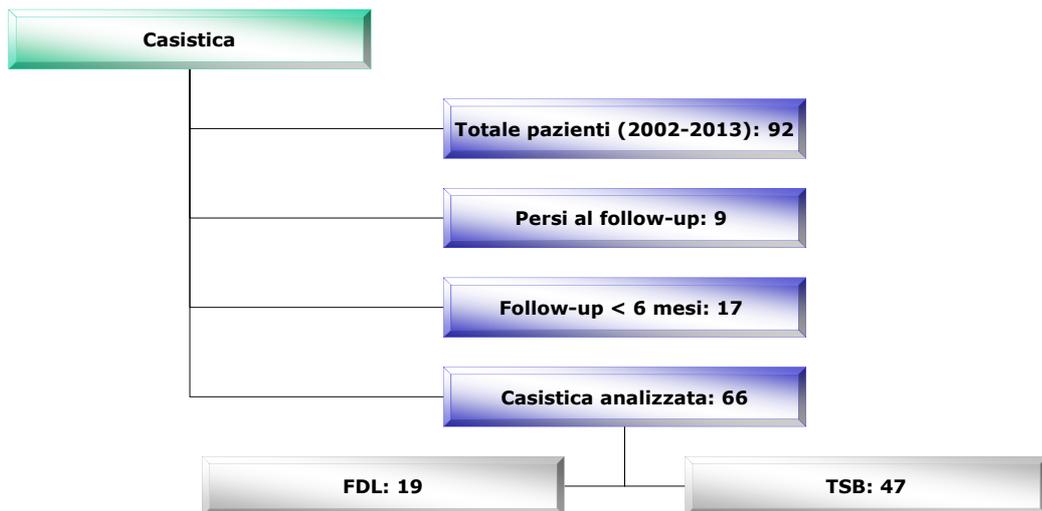
Re-routing dei dotti di Warthon (Ekedhal-1974)

Asportazione gh. Sottomandibolari (Wilke and Brodie-1977)

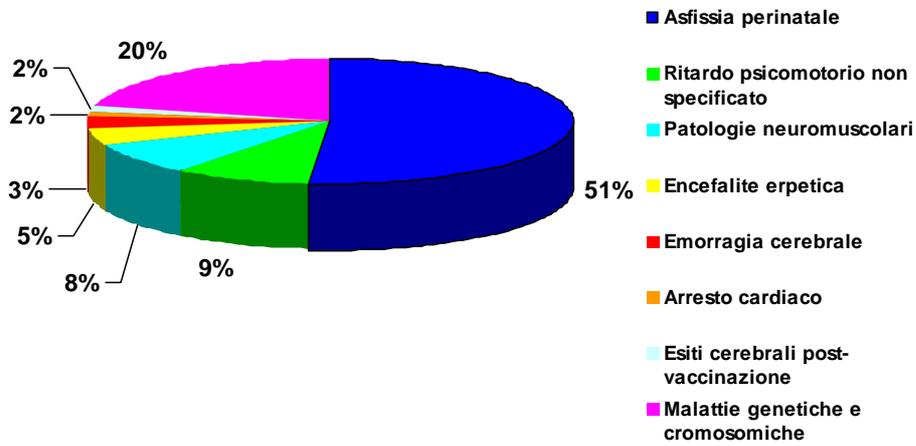
Neurectomia trans-timpanica (Goode-1970)

Four-duct ligation (Klem-1999)

Trattamento chirurgico presso il nostro Centro



Caratteristiche dei pazienti



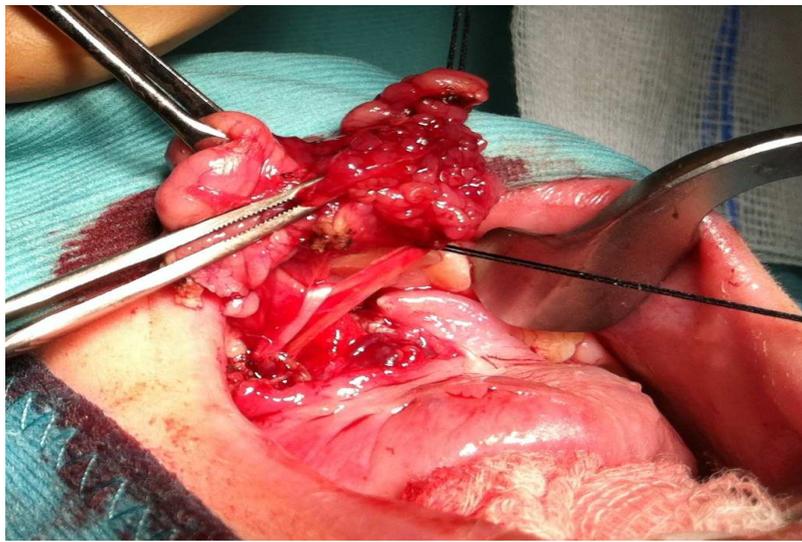
XXI Congresso O.R.S.A - Assisi 7-8-9 ottobre 2016

Caratteristiche dei pazienti

| | Totale (%) |
|--------------------|--------------|
| Artane | 4 (6,06 %) |
| Transcopolamina | 12 (18,18 %) |
| Tossina botulinica | 1 (1,52 %) |
| No terapia | 49 (74,24 %) |
| Totale | 66 |

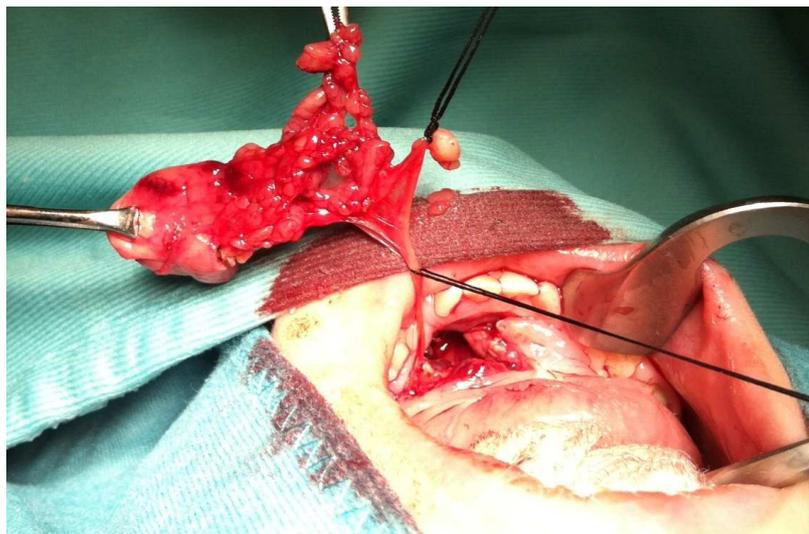
XXI Congresso O.R.S.A - Assisi 7-8-9 ottobre 2016

35



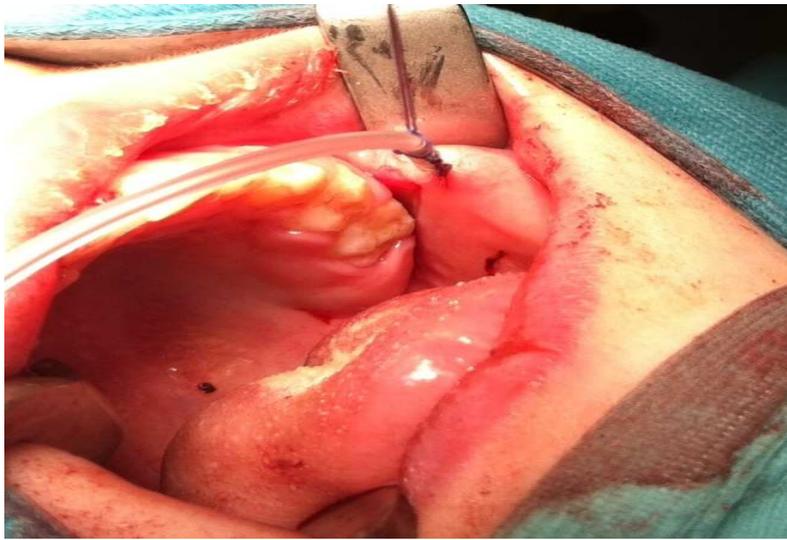
XXI Congresso O.R.S.A - Assisi 7-8-9 ottobre 2016

36



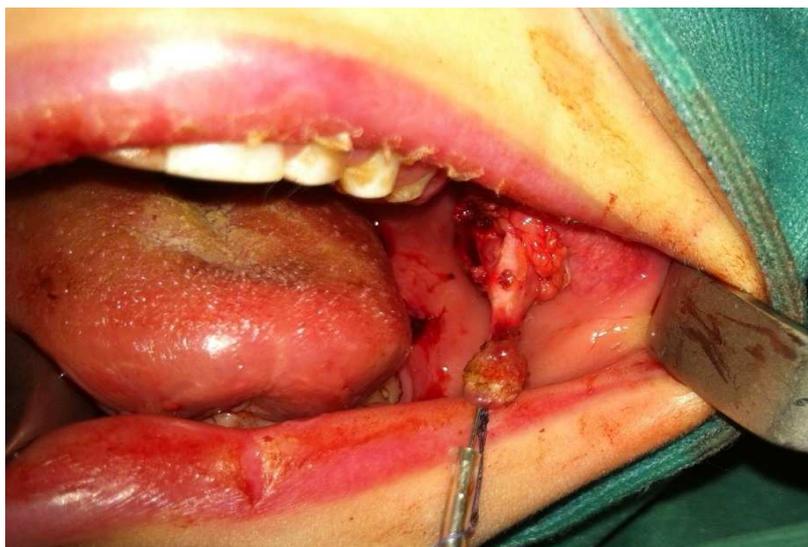
XXI Congresso O.R.S.A - Assisi 7-8-9 ottobre 2016

37



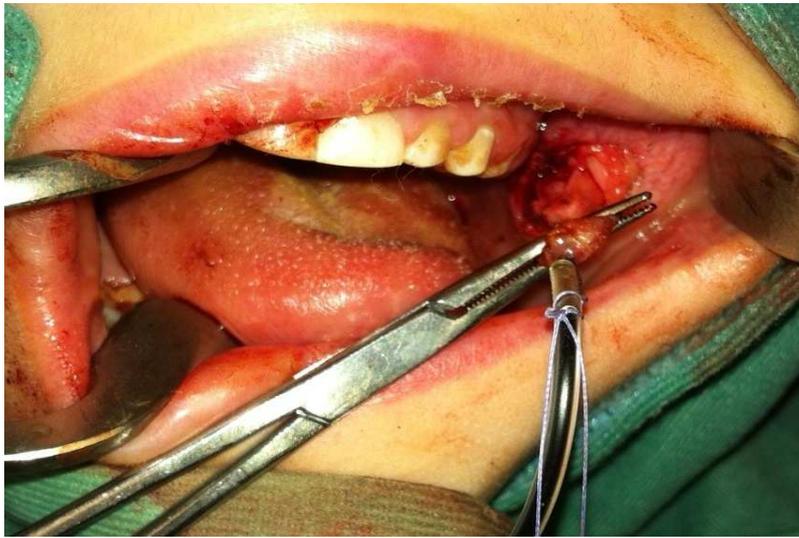
XXI Congresso O.R.S.A - Assisi 7-8-9 ottobre 2016

38



XXI Congresso O.R.S.A - Assisi 7-8-9 ottobre 2016

39



XXI Congresso O.R.S.A - Assisi 7-8-9 ottobre 2016

40

TSB : DECORSO POST-OPERATORIO

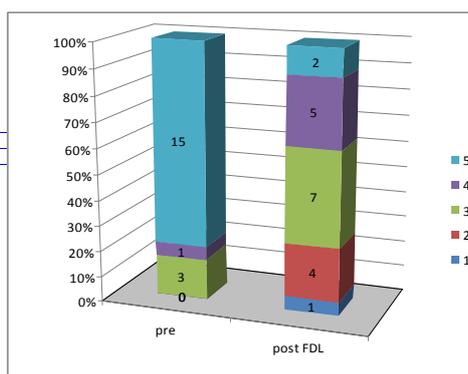
- ✓ **Modico gonfiore indolore per 48-72 ore**
- ✓ **Prima notte in terapia Intensiva**
- ✓ **Rialimentazione precoce**
- ✓ **Scarsa sintomatologia dolorosa**
- ✓ **Dimissione dopo 48 ore con terapia**
- ✓ **Controllo dopo sei mesi**

XXI Congresso O.R.S.A - Assisi 7-8-9 ottobre 2016

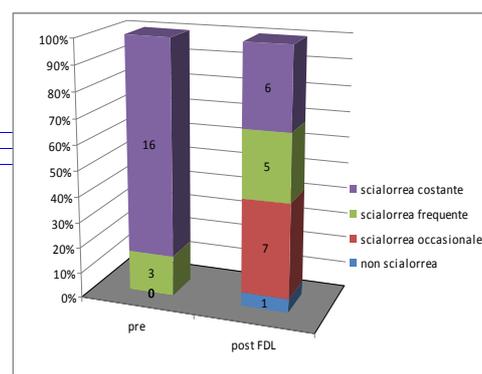
TSB : DECORSO POST-OPERATORIO

- ✓ Il risultato da ritenere consolidato si potrà valutare a distanza di 1-2 mesi dalla procedura.
- ✓ Obiettivo : ridurre il flusso del 60-70%

Risultati – FDL

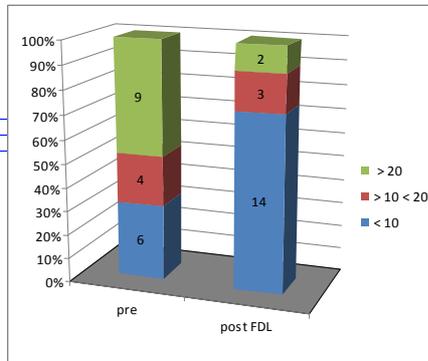


Analisi al test di Fisher del grado scialorrea nei pazienti sottoposti ad intervento di FDL ($p= n.s.$)

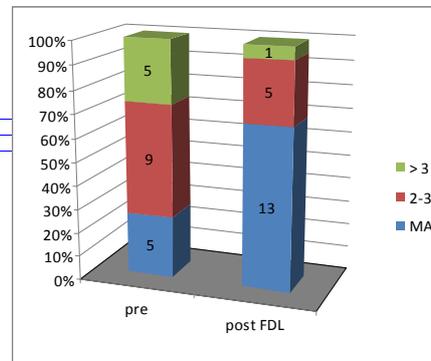


Analisi al test di Fisher della frequenza della scialorrea nei pazienti sottoposti ad intervento di FDL ($p= n.s.$)

Risultati – FDL

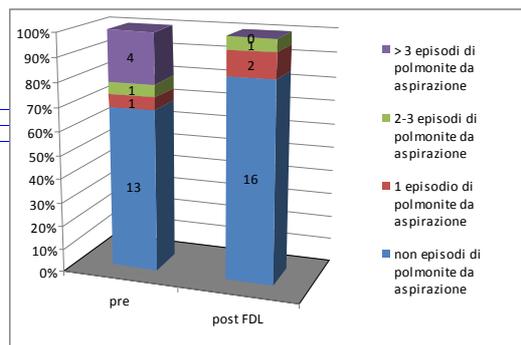


Analisi al test di Fisher consumo giornaliero di bavaglino prima e dopo intervento di FDL ($p = n.s.$)



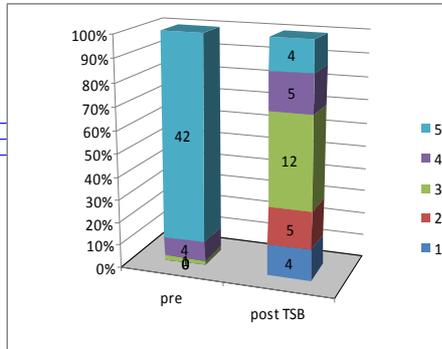
Analisi al test di Fisher dei cambi di abito prima e dopo l'intervento di FDL ($p = n.s.$)

Risultati – FDL

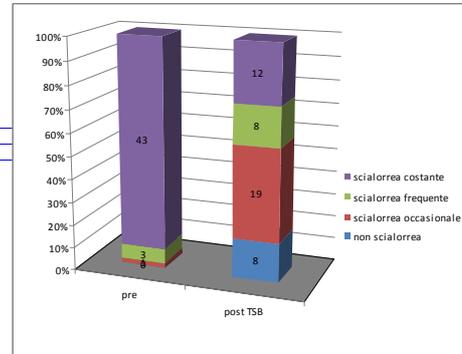


Analisi al test di Fisher degli episodi di polmonite da aspirazione di saliva prima e dopo intervento chirurgico di FDL ($p = 0.008$)

Risultati – TSB

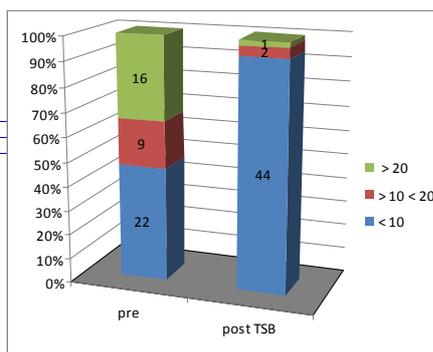


Analisi al test di Fisher del grado della scialorrea nei pazienti sottoposti ad intervento chirurgico di TSB ($p= 0.080$)

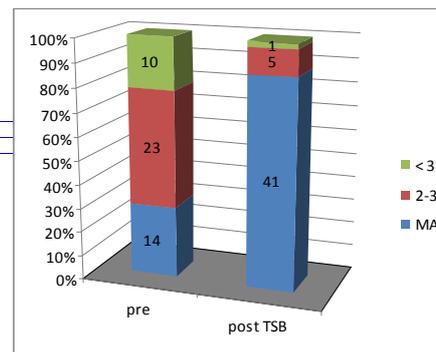


Analisi al test di Fisher della frequenza della scialorrea nei pazienti sottoposti ad intervento chirurgico di TSB ($p= 0.115$)

Risultati – TSB

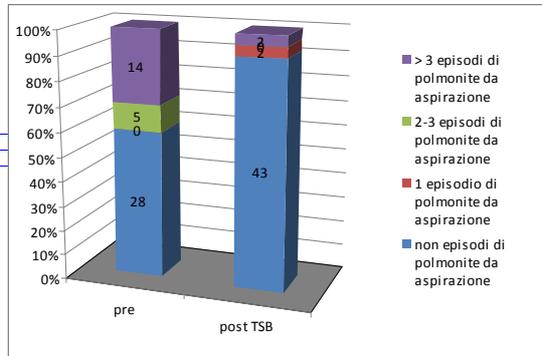


Analisi al test di Fisher del consumo di bavaglino nei pazienti sottoposti ad intervento chirurgico di TSB ($p= 0.146$)



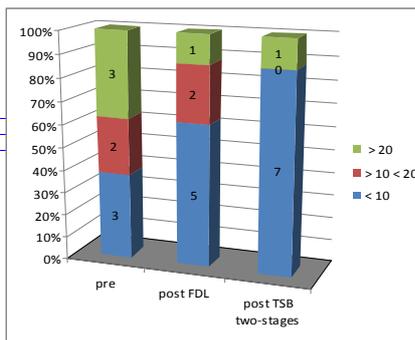
Analisi al test di Fisher dei cambi di abito nei pazienti sottoposti ad intervento chirurgico di TSB ($p= 0.113$)

Risultati – TSB

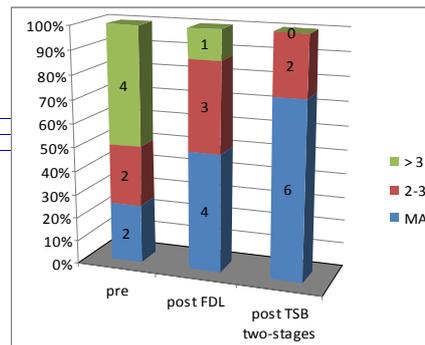


Analisi al test di Fisher degli episodi di polmonite da aspirazione di saliva prima e dopo intervento chirurgico di TSB ($p = 0.032$)

Risultati – TSB two-stages

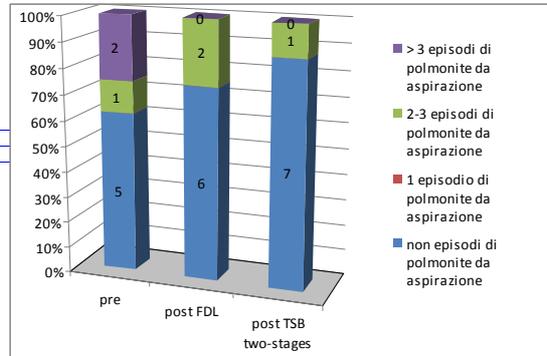


Pur non essendoci una differenza statisticamente significativa tra prima e dopo l'intervento chirurgico di TSB two stages, si può notare l'andamento positivo della riduzione del consumo di bavaglino ($p = n.s.$)



Pur non essendoci una differenza statisticamente significativa tra prima e dopo l'intervento chirurgico di TSB two stages, si può notare l'andamento positivo della riduzione dei cambi di abito ($p = n.s.$)

Risultati – TSB two-stages



Pur non essendoci una differenza statisticamente significativa tra prima e dopo l'intervento chirurgico di TSB two stages, si può notare l'andamento positivo della riduzione degli episodi di polmonite da aspirazione ($p = n.s.$)

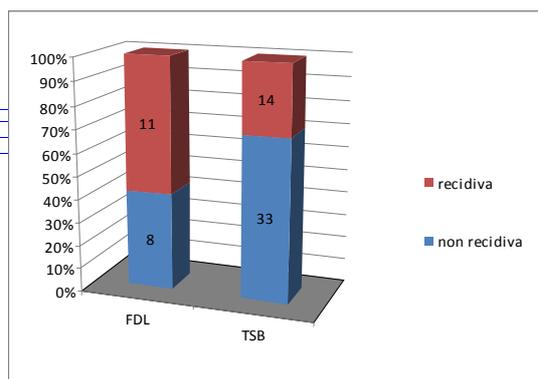
Risultati

| | p FDL (19) | p TSB (47) |
|--------------------------|---------------------|---------------------|
| Grado scialorrea | 0.665 | 0.080 |
| Frequenza scialorrea | 1 | 0.115 |
| Bavaglini | 0.327 | 0.146 |
| Cambi abito | 0.532 | 0.113 |
| Polmonite da aspirazione | <u>0.008</u> | <u>0.032</u> |

Risultati

| | <i>p</i> FDL (11) | <i>p</i> TSB + TSB two-stages (55) |
|--------------------------|-------------------|------------------------------------|
| Grado scialorrea | 0.358 | 0.232 |
| Frequenza scialorrea | 0.182 | 0.209 |
| Bavaglini | 0.4 | <u>0.004</u> |
| Cambi abito | 1 | <u>0.012</u> |
| Polmonite da aspirazione | 0.091 | <u>0.006</u> |

Recidiva



Analisi al test di Fisher della recidiva dopo intervento chirurgico di FDL e TSB (***p* = 0.0496**)



Conclusioni

❖ il controllo delle secrezioni salivari è in grado di migliorare notevolmente la qualità di vita dei bambini affetti da patologia neurologica:

- riducendo il rischio di broncopolmonite
- evitando spesso il ricorso alla tracheostomia
- consentendo di "scuffiare" la cannula tracheostomica
- migliorando l'inserimento sociale dei bambini

XXI Congresso O.R.S.A - Assisi 7-8-9 ottobre 2016



GRAZIE PER L'ATTENZIONE

**Ambulatorio di Chirurgia Generale
Ospedale Bambino Gesù – sede di
Palidoro 06-68593316**

CUP 06-68181

Mail : francesco.depeppo@opbg.net





ORGANIZZAZIONE SINDROME DI ANGELMAN

Via Bressa n° 8 31100 **TREVISO**

Tel. **0422411132** Fax. **0422319571**

C.F.94047800266

<http://www.sindromediangelman.org>

Email: orsa@sindromediangelman.org



TORNA SU

La dott.ssa **Paola Michieletto**, oculista, lavora presso il centro La Nostra Famiglia di Conegliano Veneto. La dottoressa Michieletto fa parte dell'equipe che ha lavorato per la realizzazione del manuale di riabilitazione della sindrome di Angelman. Durante questi anni la dottoressa ha maturato una grande esperienza con i soggetti con sindrome di Angelman. E' importante visionare le slide allegate, per conoscere l'incidenza dei problemi oculari e per avere una panoramica precisa di quando e come intervenire per correggere le alterazioni. Possiamo affermare con certezza che una valutazione oculistica accurata ed un precoce trattamento clinico e/o chirurgico delle alterazioni oculari sono necessari. La riabilitazione visiva deve essere precocemente integrata nel programma riabilitativo per migliorare l'interazione verbale e l'adattamento sociale e per avere effetti positivi sui problemi attentivi e cognitivi.

OR.S.A. Organizzazione Sindrome di Angelman
XXI Congresso Nazionale. Assisi (PG), 7-9 ottobre 2016

**PREVALENZA DELLO STRABISMO NELLA
SINDROME DI ANGELMAN:
RISULTATI DELLA TERAPIA CHIRURGICA**

Paola Michieletto

IRCCS "Eugenio Medea"
Polo di Conegliano e Pieve di Soligo (TV)



www.sindromediangelman.org

info@sindromediangelman.org



Perché la visita oculistica in bambini affetti da S.A.?

- Grazie alla sensibilità del dr. Bonanni nei confronti dei bambini affetti da Sindrome di Angelman, quelli che afferiscono alla **sede di Conegliano - Pieve di Soligo (TV)** vengono valutati anche dal punto di vista oculistico.
- Fin dall'inizio ho notato una **frequenza elevata di patologie oculari**, molto maggiore di quanto descritto nei pochi lavori presenti in letteratura, dove i dati sono stati molto spesso raccolti senza coinvolgere un oftalmologo.

S.A. e patologia oculare

Abbiamo pubblicato nel 2011 i nostri **sorprendenti** risultati (**Michieletto P, Bonanni P, Pensiero S. Ophthalmic findings in Angelman Syndrome. J AAPOS 2011; 15: 158-161**); da allora non sono stati pubblicati aggiornamenti sull'argomento, ma non sono stati nemmeno aggiornati i criteri clinici diagnostici della Sindrome (Williams, 2006).



www.sindromediangelman.org

info@sindromediangelman.org



Valutazione oculare: nostra casistica

- **L'oculista pediatrico esperto**, in grado di interagire con pazienti di tale complessità, deve perciò essere coinvolto sempre **nel team diagnostico** al fine di evidenziare le alterazioni oculari ed instaurare, dove necessario, **precocemente il trattamento visivo/oculomotorio** come parte integrante del **piano riabilitativo globale**.
- Non è escluso infatti che le differenze riscontrate tra la nostra casistica ed i dati di letteratura siano dovute ad una valutazione oculistica troppo superficiale.
- E' noto però dalla letteratura che i bambini con ritardo di sviluppo o con **paralisi cerebrale** presentano **uno strabismo nel 50% dei casi ed ametropie nell'80% dei casi** (Lew 2015), perciò non c'è da meravigliarsi dei risultati ottenuti nel nostro Centro riguardanti la S.A.

Sindrome di Angelman

- Malattia rara
- RN1300
- Prevalenza: **1:20,000 a 1:12,000** (Kyllerman, 2013; maggiore di quanto riportato in precedenza)
- **6%** di tutti i bambini con ritardo mentale severo ed epilessia.



www.sindromediangelman.org

info@sindromediangelman.org



CARATTERISTICHE CLINICHE DELLA S.A.

- Le caratteristiche cliniche della AS sono state determinate dallo **“Scientific Advisory Committee of the US Angelman syndrome Foundation”** dai **dati della letteratura** e sono utilizzate per la **diagnosi** della malattia, confermata nella maggior parte dei casi dalle indagini genetiche.
- **Williams et al.** *Angelman syndrome 2005: updated consensus for diagnostic criteria. Am J Med Genet A* **2006**; 140: 413-8.

DIAGNOSI DI S.A.

- Come in tutte le Sindromi genetiche, anche nella Sindrome di Angelman la diagnosi si basa su **precise caratteristiche cliniche** che la caratterizzano.
- La diagnosi viene confermata dalle indagini genetiche se il paziente è portatore di un'alterazione genetica già nota, altrimenti essa rimane solo clinica.



www.sindromediangelman.org

info@sindromediangelman.org



GENETICA DELLA S.A.

- Nell'**87%** dei casi con diagnosi clinica di Sindrome di Angelman si è in grado di identificare una mancata espressione del gene **UBE3A** dovuta a:
 1. nel **70%** dei casi a **microdelezione del locus 15q11.2-q13** ereditato dalla madre (la medesima alterazione ereditata dal padre porta alla Sindrome di Prader -Willi). Altri geni possono essere coinvolti nella delezione: ad esempio il gene **ATP10C** causa obesità, il delezione **gene P ipopigmentazione**.
 2. nel 10% dei casi a **mutazioni** del gene **UBE3A** .
 3. nel 3% dei casi a **disomia uniparentale** (entrambe le copie del cromosoma 15 sono ereditate dal padre).
 4. nel 3% dei casi a mutazioni o delezioni del **centro di imprinting**.
 5. nel 13 % dei casi non è possibile fare una diagnosi genetica.

Clinical features of AS (Williams, 2006)

A. Consistent features (100%)

- Developmental delay, functionally severe.
- Movement or balance disorder, usually ataxia of gait, and/or tremulous movement of the limbs. Movement disorder can be mild. May not seem as frank ataxia but can be forward lurching, unsteadiness, clumsiness, or quick, jerky motions.
- Behavioural uniqueness: any combination of frequent laughter/smiling; apparent happy demeanor; easily excitable personality, often with uplifted hand-flapping movements, or waving movements; hypermotoric behaviour.
- Speech impairment, none or minimal use of words; receptive and non-verbal communication skills higher than verbal ones.



Clinical features of AS (Williams, 2006)

B. Frequent features (more than 80%)

- Delayed, disproportionate growth in head circumference, usually resulting in microcephaly (< -2 SD of normal OFC) by age 2 years. Microcephaly is more pronounced in those with 15q11.2-q13 deletions.
- Seizures, onset usually < 3 years of age. Seizure severity usually decreased with age but the seizure disorder lasts throughout adulthood.
- Abnormal EEG, with a characteristic pattern of large amplitude slow-spike waves. The EEG abnormalities can occur in the first 2 years of life and can precede clinical features, and are often not correlated to clinical seizure events.

Clinical features of AS (Williams, 2006)

C. Associated features (20-80%)

- Flat occiput
- Occipital groove
- Protruding tongue
- Tongue thrusting, suck/swallowing disorders
- Feeding problems and/or truncal hypotonia during infancy
- Prognathia
- Wide mouth, wide-spaced teeth
- Frequent drooling
- Excessive chewing/mouthing behaviours
- **Strabismus**
- **Hypopigmented skin, light hair and eye colour compared to family, seen only in deletion cases.**
- Hyperactive lower extremity deep tendon reflexes
- Uplifted, flexed arm position especially during ambulation
- Wide-based gait with pronated or valgus-positioned ankles
- Increased sensitivity to heat
- Abnormal sleep-wake cycles and diminished need for sleep
- Attraction to/fascination with water; fascination with crinkly items such as certain papers and plastics
- Abnormal food-related behaviours
- Obesity (in the older child)
- Scoliosis
- Constipation



www.sindromediangelman.org

info@sindromediangelman.org



Difetti refrattivi: nostra casistica 2011

- I nostri risultati differiscono notevolmente da quelli riportati dalla letteratura : i vari autori riportano infatti una **frequenza < al 30 %** di difetti refrattivi con una **prevalenza di ipermetropia**.
- Viene riportata solo **sporadicamente una refrazione miopica non elevata**.
- Le **ametropie non sono elencate** tra le caratteristiche cliniche della Sindrome di Angelman, neanche tra le caratteristiche associate (**20-80%**) [Williams et al., 2006]

Difetti refrattivi: nostra casistica 2011

- **Ametropie (≥ 1 D in cicloplegia) nel 97% dei casi (44% ametropie elevate):**

 - **9% miopia elevata**; presente solo nel gruppo **delezione**; ma un caso di miopia iniziale nel gruppo mutazione.
 - **79% ipermetropia, elevata (≥ 3 D) nel 21%** dei casi; presente in **tutte le classi** genetiche e in tutti i casi dei gruppi mutazione e UPD.
 - **94% astigmatismo, elevato (≥ 2.5 D) nel 38%** dei casi; presente in **tutte le classi** genetiche. Nessun caso di cheratocono.
 - **6% anisometropia, solo** nella classe **delezione**.



Difetti refrattivi: casistica attuale

- Ametropia (≥ 1 D in cicloplegia) **nel 90%** dei casi (82% elevate)
 - **14,2 % miopia elevata** presente solo nel gruppo delezione, un caso di miopia semplice nel gruppo mutazione
 - **70% ipermetropia**, elevata nel 47% dei casi e presente in tutte le classi genetiche
 - **83% astigmatismo**, elevato ($>2,5D$) nel 52% dei casi in particolare nella delezione (60,3%)
 - **16% anisometropia** presente solo nel gruppo delezione

Ipopigmentazione e S.A.

- Le caratteristiche cliniche dei soggetti ipopigmentati segnalati in letteratura e riscontrate nella nostra casistica sono quelle dell'albinismo? NO. Non c'è l'ipoplasia maculare, il nistagmo è raramente presente e non ha le caratteristiche descritte, lo strabismo è quasi sempre un'exotropia.
- Quindi nella sindrome di Angelman esiste un'**ipopigmentazione oculocutanea (e non albinismo)**: è legata alla delezione del gene P ?



www.sindromediangelman.org

info@sindromediangelman.org



Genetica dell'ipopigmentazione

- I genitori portatori di mutazione del gene P hanno normale attività tirosinasi e pigmentazione.
- Sia nella **Sindrome di Angelman** che nella **Prader-Willi** l'ipopigmentazione della pelle, capelli ed occhi avviene in presenza di una **delezione del gene P**. Ma in questi casi **l'attività tirosinasi è ridotta !**
- Deve esistere almeno un altro gene responsabile dell'ipopigmentazione all'interno del locus deletato, con azione sulla tirosinasi.
- Sia in letteratura che nella nostra casistica esistono casi di ipopigmentazione non solo in casi di delezione ma **anche nelle altre classi genetiche**.

Nostra casistica 2011:

26 delezioni, 3 mutazioni e 5 disomie.

- **Nel 32%** dei casi vi è **ipopigmentazione completa**: iride, corioide, capelli e cute. Presente in **tutte le classi genetiche**.
- Nel **9%** dei casi ipopigmentazione solo **corioideale**, presente in **tutte le classi genetiche**.
- **12%** dei casi ipopigmentazione **solo dell'iride**, solo nel gruppo della **delezione**.
- Iipopigmentazione nel 53% dei casi: **54% delle delezioni, 40% delle disomie e 66% delle mutazioni**.
- **Nessun caso** che corrisponda alle caratteristiche cliniche dell'**albinismo oculocutaneo**.



www.sindromediangelman.org

info@sindromediangelman.org



Sindrome di Angelman: Ipopigmentazione

- L'ipopigmentazione a livello oculare è di vario livello, può determinare (diversamente dall'albinismo) solo la **fotofobia**, con deficit visivo legato anche ai **difetti refrattivi**.
- Presenza di **nistagmo o strabismo non legata all'ipopigmentazione**.

Alterazioni della motilità oculare: nostra casistica 2011

- I nostri dati si discostano da quanto riportato dalla letteratura, dove lo strabismo manifesto viene riportato con una frequenza globale del **27-44% (exotropia + esotropia)**, contro il **76%** della nostra casistica così distribuita: **80% nella delezione**, **40% nella disomia**, **100% del gruppo delle mutazioni**.
- Nella nostra casistica emerge che **l'exotropia** (manifesta o intermittente) è la **forma più frequente** di strabismo.



www.sindromediangelman.org

info@sindromediangelman.org



Casistica 2016

122 casi

- 77 casi nel gruppo delezione
- 11 casi nel gruppo della mutazione
- 14 casi nel gruppo della disomia uniparentale
- 6 casi nel gruppo di difetto dell'imprinting
- 14 casi diagnosi clinica

Casistica 2016 Casi valutati dall'oculista

- **84 casi**

59 delezioni: **40** casi di strabismo (68%)

12 UPD: **4** casi di strabismo(33%)

2 mutazioni: **2** casi di strabismo (100%)

5 difetto imprinting: **2** casi di strabismo (40%)

6 clinica: **6** casi di strabismo (100%)



www.sindromediangelman.org

info@sindromediangelman.org



Sindrome di Angelman: strabismo orizzontale



Esotropia dell'occhio destro



Exotropia dell'occhio destro

Strabismo verticale



Ipotropia dell'occhio destro



www.sindromediangelman.org

info@sindromediangelman.org



Nostra casistica: strabismo

- **Delezione:** 40 casi di strabismo su 59:
36 casi di exotropia (di cui un pz con scosse di ny in lateroversione)
2 casi di esotropia
2 casi di strabismo verticale (1 ipertropia, 1 ipotropia con ptosi III grado e scosse di nistagmo).
- **UPD:** 4 casi di strabismo su 12:
4 casi di exotropia
- **Mutazione:** 2 casi di strabismo: 2 exotropia
- **Difetto dell'imprinting:** 2 casi di strabismo su 5:
2 casi di exotropia
- **Diagnosi clinica:** 6 casi di strabismo su 6:
3 exotropia, 3 esotropia

Nostra casistica: strabismo

- 54 casi di **strabismo** su 84: **64,2 %** di strabismo distribuiti nel 74% nel gruppo delezione, 7,4% UPD; 3,7% mutazione, 9,2% difetto imprinting, 11% diagnosi clinica
- **87% strabismo divergente**, 9,2% strabismo convergente, 3,7% strabismo verticale, 3,7% nistagmo
- **Delezione:** 68% di strabismo: **90% exotropia**, 5% esotropia, 5% strabismo verticale, 5% nistagmo
- **UPD:** 33,3 % **strabismo divergente**, tra cui un caso di nistagmo rotatorio: 8,3%
- **Mutazione:** **100% strabismo divergente**
- **Difetto imprinting:** **40% strabismo divergente**
- **Diagnosi clinica:** 100% strabismo: **50% strabismo divergente**, 50% convergente



www.sindromediangelman.org

info@sindromediangelman.org



Pazienti operati di strabismo: nostra casistica

14 CASI

- DELEZIONI: 8 CASI (7 exotropie)
- UPD: 2 CASI (2 exotropie)
- MUTAZIONE: 1 CASO (1 exotropia)
- DIFETTO IMPRINTING: 1 CASO (1 exotropia)

- DIAGNOSI CLINICA: 2 CASI (non considerati*)

*L'assenza di una diagnosi genetica non permette la sicura inclusione nella S.A. In alcuni casi della letteratura una successiva indagine genetica ha permesso l'identificazione di altre patologie.

Pazienti operati di strabismo: nostra casistica (14 casi)

- Età media di intervento 9,5 anni (tra 7 e 14 anni).
- Delezioni: 7 casi di exotropia, 1 caso di esotropia
- UPD: 2 casi di exotropia
- IMPRINTING: 1 caso di exotropia
- Mutazione: 1 caso di exotropia

Tutti gli interventi sono stati effettuati presso l'IRCCS "Burlo Garofolo" di Trieste, in anestesia generale, riducendo del 15-20% l'entità della chirurgia, rispetto ai nomogrammi normalmente in uso.





www.sindromediangelman.org

info@sindromediangelman.org



Entità della correzione

- Tutti gli studi presenti in letteratura sulla chirurgia dello strabismo nei **ritardi di sviluppo riguardano lo strabismo convergente** (Liu & Ranka 2014; Swaminathan 2014; Hahot-Wilner 2012; van Rijn 2009)
- La **chirurgia è meno prevedibile**, portando spesso ad esotropie residue o exotropie consecutive.
- Necessaria spesso la **ripetizione della chirurgia**
- Necessario utilizzare una chirurgia ridotta, che **corregge circa il 70% dell'angolo iniziale**.
- E' necessario intervenire chirurgicamente nei casi con possibilità post-chirurgica di **instaurazione di una visione binoculare**.

Entità della correzione

- Pur non essendo presente in letteratura un'indicazione **sull'entità della chirurgia da effettuare** in casi di strabismo divergente, osservando i risultati ottenuti nello strabismo convergente abbiamo **ridotto la stessa di circa il 20%** rispetto alla chirurgia effettuata in bambini con normale sviluppo.
- Anche in questi casi la **possibilità di instaurazione di una visione binoculare post-chirurgica** normale appare la principale indicazione all'intervento chirurgico.



www.sindromediangelman.org

info@sindromediangelman.org



Problemi sofferti per la presenza di strabismo e nistagmo

- **Esotropia:**
 - Riduzione del campo visivo
 - Impossibilità di visione binoculare se congenito o se acquisito trattato tardivamente.
- **Exotropia:**
 - Spesso intermittente od inizialmente intermittente, più spesso per lontano.
 - Fatica visiva notevole per tenere allineati gli occhi, soprattutto per vicino
 - Perdita della funzione binoculare se insorgenza di exotropia costante.
- **Nistagmo:**
 - Riduzione visiva
 - PAC se visione binoculare, ma accentuazione dei problemi ortopedici.

La visione binoculare permette la valutazione fine della profondità

Nistagmo

- **NIS: infantile nystagmus syndrome (CN): corrispondente alle forme motorie o sensoriali del nistagmo congenito.**
- FMNS: fusion maldevelopment nystagmus syndrome (LMLN)
- Nystagmus blockage syndrome (NBS)
- Spasmus nutans syndrome (SNS)
- **Secondario a perdita visiva** (acquisito)
- **Altre forme** (congenite o acquisite): **seesaw** (anche congenito o da perdita visiva); **periodic alternating** (anche congenito, può presentarsi nell'albinismo, o da perdita visiva): periodi di nistagmo a scosse in una direzione seguiti da intervalli di quiete seguiti da periodi di nistagmo a scosse nell'altra direzione (osservazione per almeno 3 minuti).

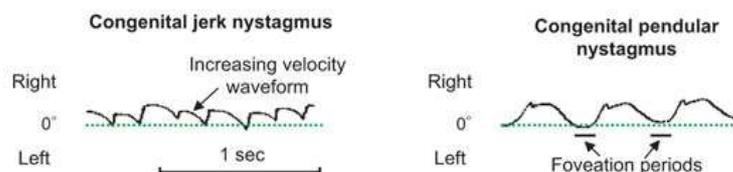


INS: caratteristiche cliniche

- Presente dall'infanzia
- Di solito coniugato, orizzontale; componenti torsionali o verticali minori; uniplanare
- Forme d'onda **pendolare** o a **velocità crescente**, interrotte da periodi di foveazione (<100 ms) durante i quali gli occhi appaiono fermi e fissi sull'oggetto di interesse
- **Soppresso in convergenza** o alla chiusura degli occhi (al buio)
- Accentuato dall'attenzione visiva o dall'eccitazione
- Spesso minimo con occhi in una particolare posizione orbitaria (**null zone**), **PAC**
- Accompagnato da oscillazioni del capo, talvolta da nistagmo latente

INS: nistagmo congenito

7.8.1 Infantile Nystagmus Syndrome (Congenital/Infantile Idiopathic Motor Nystagmus) »



Con visione normale o associato a patologia bilaterale della via visiva anteriore, può anche scomparire o ridursi dopo intervento precoce bilaterale di cataratta congenita; può presentare talvolta oscillopsia, dipende dalla foveazione.

• **Reversed optokinetic nystagmus (OKN)** and **inverted pursuit**:

With an OKN drum, quick phases beat in the same direction as the drum rotation. Velocity signals may be processed incorrectly with an inversion of sign, leading to wrongly directed smooth pursuit commands.



www.sindromediangelman.org

info@sindromediangelman.org



Null zone



PAC

Nistagmo: nostra casistica

- Nella nostra statistica 2 casi di nistagmo, ininfluenti dal punto di vista chirurgico, con associato strabismo che è stato invece operato.



Esotropie

- 1 caso di delezione

| FV f 2.06.2000 | INTERVENTO | POST INTERVENTO |
|---|----------------|---|
| ET alt +18 DP pl e pv | 14 aa | Ortotropia |
| Od +2.50 sf ^ -1.00 cyl(20) Os +2.50 sf ^ -1.00 cyl(160) | Od: recMRM 5mm | Non utilizza le lenti prescritte. Miglioramento nel cammino e nel fare le scale. |

Exotropie

- 11 casi (7 delezioni)

1

| SS m 19.08.2001 | INTERVENTO | POST INTERVENTO |
|---------------------------------------|----------------|--|
| XT alt -40 DP pl e pv Iperf MPO OO | 13 aa | XT -25 DP pl Exoforia-tropia Od pv |
| OO: +3.50 sf ^ -2.00 cyl(10) | OO: recMRL 7mm | Non utilizza gli occhiali prescritti. Continua esercizi di convergenza. |



Exotropie: delezioni

2

| PS f 17.03.2006 | INTERVENTO | POST INTERVENTO |
|---|----------------|---|
| XT alt -40/50 DP pl e pv PAC sulla spalla sinistra | 9 aa | Exoforia-tropia pl e pv |
| Od +1.50 sf ^ -2.50 cyl (20) Os +1.50 sf ^ -1.50 cyl (160) | OO: recMRL 7mm | Non PAC. Porta bene gli occhiali e lenti con filtri. Buona l'attenzione e la coordinazione occhio/mano. |

Exotropie: delezioni

3

| MD m 9.10.04 | INTERVENTO | POST INTERVENTO |
|---|----------------|---|
| XT alt -45/55 DP pl e pv | 8 aa | XT alt - 20 DP pl e pv |
| Od +4.00 sf ^ -2.00 cyl(20) Os +5.00 sf ^ -3.50 cyl(180) | OO: recMRL 8mm | Non utilizza gli occhiali prescritti. Con lenti Exoforia-tropia pv. Riduzione fotofobia. Migliore presa degli oggetti, migliore attenzione. |



Exotropie: delezioni

4

| TM m 17.12.13 | INTERVENTO | POST INTERVENTO |
|--|--------------------------------------|------------------------------------|
| XT -40/50 DP pl e pv | 3 aa | Ortoforico |
| Od +0.75 sf ^ +1.50 cyl(105) Os +0.75 sf ^ +1.00 cyl(100) | OO: recMRL 7 mm Od: resezMRL 4 mm | Buona coordinazione occhio mano |

Exotropie: delezioni

5

| BN m 29.04.04 | INTERVENTO | POST INTERVENTO |
|---|------------------|--|
| XT alt -25 DP pl e pv Att. a V | 7 aa | Exoforia lieve pv |
| Od +6.00 sf ^ -5.00 cyl(20) Os +6.00 sf ^ -4.25 cyl(165) | OO: recMRL 5,5mm | Buona fissazione. Cerca di afferrare gli oggetti con più precisione. Porta bene gli occhiali |



Exotropie: delezioni

6

| LL f 12.02.00 | INTERVENTO | POST INTERVENTO |
|---|----------------|--|
| XT alt -50/60 DP pl e pv Iperopia alt att x TFP > 3 sec alternativamente | 12 aa | XT alt – 16 DP |
| OO +3.25 sf | OO: recMRL 7mm | A momenti converge e fissa bene in pp. Migliore capacità di fissazione in diverse posizioni dello spazio. Miglior utilizzo del canale visivo durante attività manuali |

Exotropie: delezioni

7

| GG f 31.07.04 | INTERVENTO | POST INTERVENTO |
|---|--|-----------------------|
| XT alt -30 DP pl e pv Porta lenti, occlusione OS | 9 aa | Exoforia pv |
| Od -4.25 sf ^ -4.25cyl (65) Os +1.00 sf ^ -3.50 cyl(165) | OO: recMRL 8mm (Anisometropia miopica) | Buone abilità manuali |



UPD

| RL f 28.06.04 | INTERVENTO | POST INTERVENTO |
|--|-------------------|---|
| XT residua -25 pl e pv sdr V I° int 2006: Od rec MRL 7mm; Os rec MRL 6mm | 9 aa | exotropia alterna - 8 pl e pv |
| Od +2.00 sf ^ -4.00 cyl(5) Os +2.75 sf ^ -3.50 cyl(160) | OO: resezMRRM 5mm | Maggior stabilità nel cammino, migliore coordinazione manuale |

| RG m 26.12.98 | INTERVENTO | POST INTERVENTO |
|--|----------------------------------|--------------------|
| XT OS -30 DP pl e pv PAC (ruotato a sinistra) Ny rotatorio tpf >3 SE C OS | 14 aa | Ortotropia pl e pv |
| Od +4.00 sf ^ -3.00 cyl(15) Os +3.50 sf ^ -2.25 cyl(175) | Os: recMRL 6mm; resezMRRM 4mm | No PAC |

MUTAZIONE DIFETTO DI IMPRINTING

| BA f 10.01.05 MUT | INTERVENTO | POST INTERVENTO |
|---|-------------------|---|
| XT alt pl pv angolo variabile > -30 Dp pv >pl deficit di convergenza TPF >3 sec scoliosi importante Difficoltà nel fare le scale | 9 aa | Angolo variabile piccolo > - 6 Dp simile pl e pv |
| OO -0.50 sf | OO: resezMRRM 5mm | Maggior sicurezza nel fare le scale |

| ZR m 11.02.06 IMP | INTERVENTO | POST INTERVENTO |
|--|----------------|--|
| XT alt -30 DP pl e pv Att. a V | 8 aa | XT alt - 14 DP |
| Od +5.50 sf ^ +1.00 cyl(90) Os +5.00 sf ^ +1.50 cyl(90) | OO: recMRL 6mm | A momenti converge e fissa bene in pp |



Risultati chirurgici: nostra casistica

- Nei nostri casi di exotropia **non ci sono state ipercorrezioni.**
- due soli casi di exotropia residua con momenti di possibile convergenza.
- Gli altri casi presentano, ortotropia, **ortoforia o exotropia intermittente, almeno per vicino**
- Ciò permette di affermare che le exotropie nella S.A. sono più spesso caratterizzate da un'insorgenza tardiva, spesso iniziano con fasi intermittenti; se corrette nei tempi giusti possono **ristabilire una visione binoculare.**

Alterazioni della motilità oculare: terapia

- **Prescrizione ottica: totale nelle esotropie, personalizzata nelle exotropie.**
- Prescrizione di lenti, solo in caso di **ametropie elevate**, per la distanza di stimolazione. Valutarne la necessità nei casi di astigmatismo misto.
- **Terapia chirurgica:** più precoce nelle esotropie (per incrementare il campo visivo).
- **Terapia chirurgica del nistagmo** in presenza di una posizione di blocco.



www.sindromediangelman.org

info@sindromediangelman.org



Sviluppo motorio ed ambliopia

Webber et al, IOVS 2008. The effect of amblyopia on fine motor skills in children.

I bambini con ambliopia mostrano peggiori performance nelle abilità motorie fini, rappresentate da un maggior tempo per l'esecuzione dei test e per una peggior destrezza manuale. Nell'ambliopia si adotta infatti un rallentamento dell'azione per portarla a termine correttamente.

Le peggiori performance sono quelle dei soggetti strabici, in particolare sulla destrezza manuale; in particolare nei casi di strabismo insorti dopo l'anno di vita (deterioramento dello sviluppo della coordinazione occhio-mano).

Sviluppo motorio e Ipermetropia - strabismo

Atkinson et al, Dev Med Child Neurol 2005. Refractive errors in infancy predict reduced performance on the Movement Assessment Battery for Children at 3.5 and 5.5 years of age.

Il deterioramento delle capacità motorie fini è in rapporto all'entità dell'ipermetropia.

Caputo et al, Eur J Paed Neurol 2007. Motor coordination in children with congenital strabismus: effects of late surgery.

Miglioramento post-chirurgico delle performance motorie non correlato all'incremento della stereopsi.



www.sindromediangelman.org

info@sindromediangelman.org



Stereopsi

Qualsiasi fattore ambliopigeno provoca la scomparsa della normale funzione binoculare, in particolare della bifoveolarità. Il massimo grado di cooperazione bifoveale è rappresentato dalla visione stereoscopica fine, cioè inferiore ai 50-60" di arco.

La visione binoculare facilita il controllo della manipolazione, del raggiungimento dell'obiettivo e dell'equilibrio; la perdita della stereopsi provoca difficoltà ad eseguire compiti che richiedono una visione tridimensionale.

Fissazione

- Lo strabismo ed il nistagmo influenzano negativamente la qualità della fissazione (Boot 2012)



www.sindromediangelman.org

info@sindromediangelman.org



Conclusione

- Lo strabismo di per sé influisce negativamente sullo sviluppo delle abilità motorie e la sua correzione chirurgica, anche tardiva, determina un miglioramento di queste abilità.
- C'è un rapporto diretto tra entità del VI binoculare ed alterazione delle abilità motorie.
- Nei casi di ambliopia o VI monolaterali, senza strabismo, è l'alterazione della stereopsi (processo corticale) la principale responsabile della compromissione motoria. Ciò è valido anche per ambliopie più lievi.

Conclusione

- E' noto che la severità delle disabilità intellettuali è in relazione alle patologie oculari e ai difetti refrattivi presenti nelle patologie genetiche sindromiche (ad esempio Sindrome di Down). Le disabilità dipendono anche dal difetto visivo.
- Perciò una valutazione oculistica accurata ed un **precoce trattamento** clinico e/o chirurgico delle alterazioni oculari sono necessari anche nella SA.
- **La riabilitazione visiva** deve essere precocemente **integrata** nel programma riabilitativo per migliorare l'interazione verbale e l'adattamento sociale e per avere effetti positivi sui problemi attentivi e cognitivi.



ORGANIZZAZIONE SINDROME DI ANGELMAN

Via Bressa n° 8 31100 TREVISO

Tel. 0422411132 Fax.0422319571

C.F.94047800266

<http://www.sindromediangelman.org>

Email: orsa@sindromediangelman.org



TORNA SU

Aggiornamento sullo stato di avanzamento del progetto:

“Elucidating the molecular mechanisms underlying E6AP function in the brain”

Dr. Ben Distel – (AMC Medical Research B.V., Amsterdam Olanda)

La Sindrome di Angelman (SA) è causata dalla delezione o mutazione del gene UBE3A. Poiché solo una copia del gene ereditato dalla madre è espressa nel cervello, le mutazioni in questa copia materna provocano una perdita quasi totale del gene UBE3A nel cervello, mentre nel resto del corpo la copia paterna (intatta) è espressa normalmente. Il gene UBE3A codifica un enzima chiamato E6AP che marca le proteine da degradare. Le proteine marcate (o taggate) vengono degradate attraverso un vasto complesso proteasico, il proteasoma. L'incapacità dell'E6AP mutato di marcare le proteine target è considerata la causa della SA. Pertanto, l'identificazione del/dei target critici e la comprensione del loro contributo alla malattia sono determinanti per sviluppare una terapia per la SA. Grazie a uno schermo di interazione proteina-proteina, è stato possibile identificare questi target critici e le diverse proteine che interagiscono con E6AP (note come “proteine interagenti con UBE3A” o UIPs). Inoltre, abbiamo elaborato dei metodi che permettano di stabilire se E6AP possa marcare queste UIPs per la degradazione da parte del proteasoma. Abbiamo dimostrato che, mentre UIP2 e UIP3 sono legate a E6AP, non sono però marcate da quest'ultimo per la degradazione da parte del proteasoma. È attualmente in corso una ricerca per capire quali siano le ragioni per cui E6AP interagisca con UIP2 e 3 e quale potrebbe essere il ruolo della loro interazione. È stato interessante scoprire che UIP4 (nota anche come Rpn10) è una componente del proteasoma, il vasto complesso proteasico implicato nella degradazione delle proteine cellulari. Nella seconda metà dell'anno in cui si è avviato il progetto di ricerca abbiamo analizzato più dettagliatamente l'interazione fra E6AP e Rpn10, identificando le regioni in E6AP e in Rpn10 necessarie per la loro interazione. Questa informazione ci ha permesso di dimostrare che in una cellula l'interazione E6AP-Rpn10 è necessaria per l'associazione di E6AP con il proteasoma. Esperimenti futuri sono ora volti a capire quale sia il ruolo di E6AP nel proteasoma e come tale ruolo possa essere disturbato nei pazienti con SA che hanno mutazioni nel gene UBE3A.



ORGANIZZAZIONE SINDROME DI ANGELMAN

Via Bressa n° 8 31100 TREVISO

Tel. 0422411132 Fax.0422319571

C.F.94047800266

<http://www.sindromediangelman.org>

Email: orsa@sindromediangelman.org



TORNA SU

Aggiornamento sullo stato di avanzamento del progetto:

“In vivo characterization of E6AP interacting proteins”.

Prof. dr. Ype Elgersma ; Dr. Geeske Van Woerden -ERASMUS UNIVERSITY MEDICAL

L'obiettivo della nostra ricerca è quello di capire quali delle proteine interagenti con UBE3A (UIPs) svolgono un ruolo nella patofisiologia della Sindrome di Angelman (SA), al fine di aprire nuove porte a potenziali terapie. Poiché il gene UBE3A è coinvolto nella degradazione delle proteine, ipotizziamo che l'assenza di UBE3A (come nel caso della SA), farebbe in modo che le proteine normalmente degradate tramite UBE3A si accumulino nella cellula, causando quindi dei problemi. Stiamo, quindi, osservando se si verifica un aumento dei livelli di espressione delle UIPs nel cervello di topi con SA e analizzeremo l'effetto dell'eccesso di proteina sulla maturazione e sulla migrazione neuronale. Abbiamo raccolto del tessuto cerebrale di topi con SA per convalidare delle UIPs in questo tessuto (testando se davvero si accumulano). Abbiamo esaminato i livelli di PML (una delle UIPs proposte, poiché nelle pubblicazioni si è dimostrato che viene ubiquitinata e degradata dal gene UBE3A in differenti organi nel corpo del topo). Dati preliminari mostrano che eliminando totalmente il gene UBE3A nei tessuti cerebrali, si registra un lieve, ma non significativo aumento dei livelli di PML. Per capire se esiste una differenza, dobbiamo testare il tessuto cerebrale di più animali. Dal momento che si è riscontrato un lieve aumento nei livelli di espressione di PML in assenza di UBE3A, abbiamo continuato a osservare gli effetti di un livello di espressione di PML troppo elevato sulla maturazione dei neuroni. Abbiamo indotto l'iper-espressione di PML nelle colture di neuroni in fase di maturazione (ovvero, ramificazioni che crescono e punti di contatto) e si è osservato l'effetto dell'eccesso di PML durante questo processo. Misurando la lunghezza e il numero delle ramificazioni, è emerso che la maturazione, nei neuroni con livelli di espressione elevati, era inferiore rispetto ai neuroni di controllo. Osservando i livelli troppo elevati di PML nel test di migrazione, non abbiamo riscontrato problemi profondi di migrazione, ma è necessario aggiungere ulteriori dati in modo da riuscire a comprendere pienamente se ci sia o meno un effetto su questo test. Esperimenti futuri ci diranno se questa UIP svolge un ruolo nella patofisiologia della SA. Abbiamo anche esaminato Rpn10, l'UIP studiata a fondo anche nel laboratorio di Ben Distel. Finora abbiamo analizzato l'effetto dell'eccesso o del difetto della proteina nella morfologia dei neuroni, nonché del suo effetto sulla migrazione dei neuroni nel cervello in via di sviluppo. Esperimenti futuri ci diranno se questa UIP svolge un ruolo nella patofisiologia della SA. Inoltre, abbiamo iniziato a testare altre 4 UIPs nei differenti metodi per stabilire quale sia il loro ruolo nella patofisiologia della SA.