Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli
Università Cattolica del Sacro Cuore

Pubblicato sulla rivista "Biology Direct" studio Gemelli e Università Cattolica che ha dimostrato l'efficacia di un trattamento combinato del fattore di crescita neuronale (NGF), insieme alle stimolazioni elettriche transcraniche (tDCS), in tre bambini colpiti da ACEO e in stato vegetativo persistente. Nuovo obiettivo dei ricercatori la conferma dei risultati della terapia anche in casi meno gravi

Roma, 12 luglio 2023 - L'arresto cardiaco extra-ospedaliero (ACEO) è uno dei problemi più gravi che interessino l'età pediatrica. Sebbene il tasso di sopravvivenza dell'ACEO vari a seconda dell'età e dei motivi dell'arresto cardiaco, rimane comunque molto basso (tra il 6,4% - 8%) e dipende dall'età del bambino, dalle sue cause e dal tempo trascorso prima della rianimazione cardio-polmonare.

I bambini affetti da ACEO mostrano sequele cliniche a lungo termine, più evidenti nelle funzioni comportamentali, neurologiche e neuropsicologiche, che influenzano in maniera significativa la loro qualità di vita, con un impatto notevole sul carico emotivo sia della famiglia che sui costi sanitari.
A oggi non ci sono terapie efficaci nel ripristinare la perdita neuronale o produrre un miglioramento significativo in questi bambini.

Nello studio recentemente pubblicato su Biology Direct (rivista del gruppo Nature) un gruppo di ricercatori, coordinato da Antonio Chiaretti, Direttore del Pronto Soccorso Pediatrico del Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS e professore associato di Pediatria generale e specialistica all'Università Cattolica, ha riportato, per la prima volta al mondo, l'efficacia di una nuova terapia su bambini colpiti da ACEO con le gravi sequele neurologiche prima descritte.

Prof. Antonio Chiaretti

Il nuovo trattamento combinato con Nerve Growth Factor ricombinante umano (rh-NGF) è stato somministrato per via intranasale insieme alle Stimolazioni Elettriche Transcraniche a corrente continua (tDCS) in tre bambini affetti da stato vegetativo persistente successivo ad arresto cardio-respiratorio.

Lo studio ha visto coinvolti numerosi ricercatori appartenenti a diversi Dipartimenti della Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli IRCCS, tra cui il Dipartimento di Pediatria e di Neuropsichiatria Infantile, il Dipartimento di Neurologia, il Dipartimento di Medicina Nucleare, la Farmacia, Terapia Intensiva Pediatrica (diretta dal prof. Giorgio Conti), nonché l'Istituto di Farmacologia Traslazionale del CNR di Roma (prof. Luigi Manni).

"Prima della sperimentazione di questo nuova terapia combinata - spiega il prof. Chiaretti - alcuni trattamenti avanzati, come l'ipotermia terapeutica, la somministrazione di NGF e le tDCS, sono stati proposti per migliorare l'outcome dei pazienti con lesioni cerebrali, ma i loro effetti non sono stati ancora adeguatamente valutati. Le tDCS costituiscono un metodo di stimolazione cerebrale non invasivo, che agisce tramite una corrente continua mediante elettrodi posti sul cranio dei piccoli pazienti".

“Le tDCS sono state testate come un'efficace opzione terapeutica per un'ampia gamma di disturbi neurologici pediatrici, come il deficit di attenzione e il deterioramento cognitivo post-asfissia. L’NGF invece - continua il prof. Chiaretti - è una neurotrofina, scoperta dalla prof.ssa Rita Levi Montalcini, che presenta numerose attività neuroprotettive sul sistema nervoso centrale e periferico, quali la crescita neuronale, la differenziazione e la sopravvivenza delle cellule cerebrali”.

La capacità dell'NGF di ripristinare la funzione dei neuroni danneggiati ha suggerito ai ricercatori del Gemelli che tale fattore neurotrofico potesse anche contrastare i danni cerebrali innescati dall'ACEO.

“Tra le possibili vie di somministrazione del NGF - aggiunge il prof. Chiaretti - la somministrazione intranasale rappresenta un approccio innovativo, non invasivo e facilmente praticabile. In studi preclinici, la somministrazione intranasale di NGF ha dimostrato come tale fattore raggiunga il parenchima cerebrale in quantità adeguate, diffondendosi principalmente negli spazi perivascolari e perineurali dei nervi olfattorio e trigemino, dove poi è in grado di esplicare le sue azioni neuroprotettive e neurorigenerative”.

I risultati del nuovo trattamento combinato NGF e tDCS

Lo studio pubblicato su *Biology Direct* riporta, per la prima volta al mondo, gli effetti del trattamento combinato con rh-NGF intranasale e le tDCS in tre bambini affetti da stato vegetativo persistente dopo un ACEO prolungato. I bambini, al momento della sperimentazione del nuovo trattamento, avevano circa 4 anni, mentre l’arresto cardiaco era avvenuto intorno ai 4 mesi di vita, per inalazione di cibo in due casi e per cause sconosciute in un altro.

“Malgrado le più avanzate cure intensive e neuro-riabilitative, questi bambini non avevano mostrato alcun miglioramento clinico e neurologico 30 mesi dopo l’ACEO - racconta Chiaretti - per cui è stato deciso di iniziare un trattamento sperimentale con somministrazione intranasale di rh-NGF e tDCS”.

“Il nuovo approccio terapeutico - afferma il prof. Chiaretti - ha evidenziato un rilevante miglioramento del metabolismo e della vascolarizzazione cerebrali (testimoniati dalla PET/CT e dalla SPECT/CT) e dei parametri elettrofisiologici (EEG e Power Spectral Density), con un concomitante miglioramento delle condizioni cliniche e neurologiche di questi pazienti”.

Dopo il trattamento, tutti i bambini hanno evidenziato l'acquisizione di movimenti volontari delle dita, della mimica facciale (con la presenza di smorfie e sorrisi) e della postura, con conseguente migliore interazione con i genitori e i propri caregivers, come testimoniato dai cambiamenti delle Scale Neurologiche utilizzate per il follow-up.

“Il miglioramento clinico più importante - spiega Chiaretti - è stata però la significativa riduzione della spasticità muscolare che affligge in maniera significativa la qualità di vita dei bambini in stato vegetativo che, spesso, non riescono a essere mobilizzati o vestiti, se non a rischio di indurre fratture da parte dei loro genitori”. Infatti, in seguito al trattamento con rh-NGF e tDCS è stato evidenziato un marcato miglioramento dell'ipertono muscolare, con una progressiva riduzione della spasticità e, conseguentemente, della loro qualità di vita.

I risultati ottenuti da questo studio aprono la strada a una nuova modalità di trattamento nei confronti di tutti i bambini che soffrano di una grave compromissione cerebrale dopo un ACEO. I cambiamenti neuroradiologici, elettrofisiologici e clinici osservati, sono stati così notevoli e significativi che è ipotizzabile affermare che essi siano correlati agli effetti neuroprotettivi del trattamento, piuttosto che a una ‘guarigione spontanea’ avvenuta a così tanta distanza di tempo dall'evento ipossico-ischemico iniziale. Infatti, tali miglioramenti si sono verificati appena dopo la fine della somministrazione di rh-NGF e delle tDCS e in un tempo relativamente breve (circa due mesi dopo la fine della terapia) in bambini che, viceversa, erano in stato vegetativo da più di tre anni.

“In conclusione - sostiene il prof. Chiaretti - questi primi risultati sono sicuramente promettenti in quanto possono dar luogo a ulteriori ricerche per valutare l’efficacia della somministrazione intranasale di rh-NGF e delle tDCS nel migliorare l'outcome dei bambini dopo un ACEO. Ulteriori studi, condotti su una popolazione più ampia di bambini con lesioni cerebrali, potranno supportare questi primi risultati. La facilità di somministrazione del trattamento, inoltre, rende opportuni ulteriori approfondimenti clinici, soprattutto nelle prime fasi dell'ACEO e nei pazienti con migliori condizioni neurologiche basali, al fine di esplorare più a fondo i benefici di questo nuovo approccio terapeutico sul recupero delle funzioni cerebrali dei bambini in stato vegetativo persistente”.

Il nuovo obiettivo del team di ricercatori dei Gemelli e Cattolica è confermare i risultati in uno studio multicentrico e approfondire i risultati clinici in condizioni meno gravi, dove gli effetti positivi potrebbero essere più evidenti.