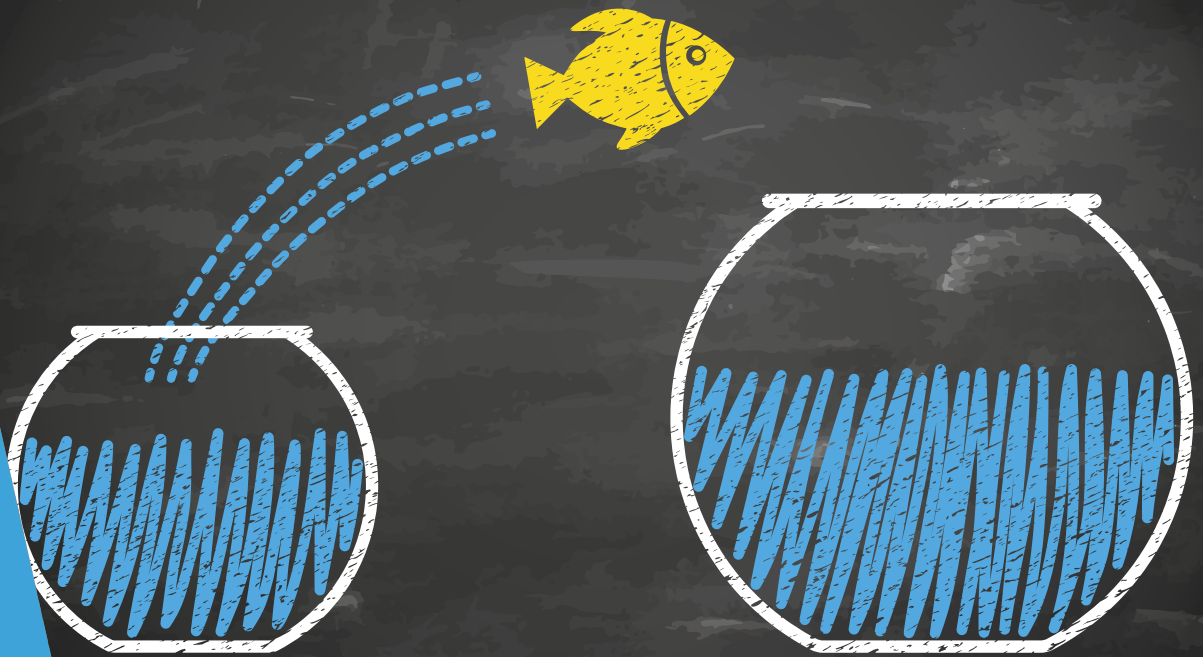


MAR

la Rivista

La Rivista Italiana delle **M**alattie **R**are



anno VII
giugno
2023

numero

2

review

Mutazioni nei geni
COL4A1-A2

La sindrome di Behçet:
una patologia rara da non
sottovalutare

Pensa globale, agisci
locale: la carenza di
emoderivati e le
malattie rare

il caso clinico

Malattia di Castleman:
un enigma diagnostico
e terapeutico

Amiloidosi da transtiretina:
iter diagnostico e approccio
terapeutico

l'opinione

Diventa anche tu "figo",
inizia a donare

pagina dismorfologica

La sindrome CHARGE

Il farmaco

La carenza dei farmaci:
lo stato dell'arte

letteratura

Trapianto di organi
e malattie rare

WE WORK FOR HOPE

Taking on the rare opportunity to truly impact lives.

Il nostro focus sono le malattie rare, per le quali sviluppiamo terapie innovative, *first- o best-in-class*

ACONDROPLASIA

FENILCHETONURIA (PKU)

EMOFILIA

CEROIDOLIPOFUSCINOSI
NEURONALE DI TIPO 2

MUCOPOLISACCARIDOSI IVA
e VI (MPS IVA e VI)



editoriale

Ancora orfani dopo 40 anni? *S. Baldovino, D. Roccatello, B. Bembi* 5

review

Mutazioni nei geni COL4A1-A2 *S. Scupilliti, A. Selicorni* 7

La sindrome di Behçet: una patologia rara da non sottovalutare *G. Emmi* 11

Pensa globale, agisci locale: la carenza di emoderivati e le malattie rare
S. Baldovino, G. Camisasca, M. Derossi, A. Fontana, M. Lorenzi, M. Milan, E. Menegatti 15

Terapia enzimatica sostitutiva: impatto neurocognitivo, psicosociale
e sulla qualità di vita dei pazienti con PKU *C. Cazzorla* 18

l'opinione

Diventa anche tu "figo", inizia a donare *S. Baldovino, E. Menegatti* 22

il caso clinico

Malattia di Castleman: un enigma diagnostico e terapeutico *S. Bianchi, F. Giona* 24

Amiloidosi da transtiretina: iter diagnostico e approccio terapeutico *G. Saturi* 27

pagina dismorfologica

La sindrome CHARGE *G. Luraschi, A. Selicorni* 30

ricerca e innovazione

La terapia farmacologica con vosoritide nell'acondroplasia:
presa in carico e prospettive future
C. Tedesco, A. Stefani, A. Suppa, M. Maghnie, A.E.M. Allegri 33

il farmaco

La carenza dei farmaci: lo stato dell'arte *D. Paganotti, E. Festa, D. Bettoni* 36

letteratura

Trapianto di organi e malattie rare *E. Daina, S. Baldovino* 38

la voce delle associazioni

Associazione Famiglie COL4A1-A2 APS *S. Manodoro* 40

direttore scientifico

Bruno Bembi
Medico Pediatra e Genetista, Trieste

comitato di redazione

Simone Baldovino, CMID, Centro di Coordinamento Rete Interregionale Malattie Rare Piemonte e Valle d'Aosta, Ospedale S. Giovanni Bosco – ASL Città di Torino; Dipartimento di Scienze Cliniche e Biologiche, Università di Torino

Daria Bettoni, Già responsabile del Settore Farmaci e Farmacovigilanza ASST Spedali Civili di Brescia

Daniela Concolino, Unità operativa complessa di pediatria specialistica e malattie rare, AOU "Mater Domini", Catanzaro

Paola Crosasso, Direttore Struttura Complessa Farmacie Ospedaliere, ASL Città di Torino

Erica Daina, Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS, Centro di Ricerche Cliniche per le Malattie Rare Aldo e Cele Daccò, Ranica, Bergamo

Daniela Damiani, Professore Associato di Ematologia, Dipartimento di Scienze Mediche Sperimentali e Cliniche, Azienda Sanitaria Universitaria Integrata di Udine

Andrea Elena Dardis, Responsabile Laboratorio, Centro di Coordinamento Regionale per le Malattie Rare, Azienda Sanitaria Universitaria Integrata di Udine

Emanuela De Juli, Responsabile Coordinamento Aziendale Malattie Rare, Struttura complessa di Pneumologia, ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda, Milano

Laura Obici, Dirigente Medico I livello, Centro per lo Studio e la Cura delle Amiloidosi Sistemiche, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia

Rossella Parini, Consulente medico-scientifico per ASST San Gerardo, Ambulatorio Malattie Rare dell'adulto, Monza e per Ospedale San Raffaele, Milano

Dario Roccatello, CMID Centro di Ricerche di Immunopatologia e Documentazione su Malattie Rare, Coordinamento Interregionale Rete Malattie Rare del Piemonte e della Valle d'Aosta, SCU Nefrologia e Dialisi, Ospedale San Giovanni Bosco e Università di Torino

Gioacchino Scarano, Primario Emerito di Genetica Medica, Azienda Ospedaliera Rilievo Nazionale San Pio Benevento. Medico Genetista Clinico responsabile dell'Ambulatorio di Genetica Medica, Ospedale Monaldi, Azienda Ospedaliera Rilievo Nazionale dei Colli, Napoli

Angelo Selicorni, Direttore Unità Operativa Complessa di Pediatria, ASST-Lariana, Como

collaboratori

Generoso Andria, Napoli; **Marco Ardigò**, Roma; **Maurizio Aricò**, Bari; **Maurizio Averna**, Palermo; **Tommaso Beccari**, Perugia; **Andrea Bordugo**, Verona; **Marco Confalonieri**, Trieste; **Carlo Dionisi Vici**, Roma; **Vincenzo Leuzzi**, Roma; **Tiziana Mongini**, Torino; **Giancarlo Parenti**, Napoli; **Luca Sangiorgi**, Bologna; **Maurizio Scarpa**, Udine; **Antonio Toscano**, Messina; **Giuseppe Zampino**, Roma

norme per gli autori

I contributi spontanei (titolo e scaletta contenutistica) dovranno essere inviati esclusivamente via e-mail, alla Segreteria di Redazione di MIR (arianna.nespolon@medpointsrli.it). Il Comitato di Redazione si riserva di valutarne la pubblicazione sulla testata, dandone pronto riscontro all'Autore.

per richiedere MIR

Volete richiedere la Rivista Italiana delle Malattie Rare? Collegandovi alla sezione dedicata del sito <http://www.malattierare.eu/pages/richiediRivista> potrete accedere al modulo da compilare per ricevere gratuitamente la rivista al vostro indirizzo.



**Simone Baldovino¹,
Dario Roccatello¹,
Bruno Bembi²**

¹Centro di Coordinamento
Rete Interregionale per le
Malattie Rare del Piemonte e
della Valle d'Aosta, Ospedale
S.G. Bosco, Torino e Master
Universitario in Malattie Rare,
Dipartimento di Scienze
Cliniche e Biologiche,
Università di Torino

²Medico Pediatra
e Genetista, Trieste

Ancora orfani dopo 40 anni?

Quaranta anni fa, il 4 gennaio 1983, Ronald Reagan firmava l'Orphan Drug Act, la prima norma ad affrontare a livello mondiale il problema legato alla carenza di trattamenti farmacologici per le malattie rare. Venti anni prima, lo scandalo della talidomide aveva portato la Food and Drug Administration ad adottare una normativa più stringente per la messa in commercio dei farmaci, che prevedeva di testare la loro sicurezza ed efficacia con rigorosi trial clinici. Le industrie farmaceutiche si erano quindi focalizzate sullo sviluppo di terapie per le malattie più diffuse e socialmente più rilevanti, per massimizzare i ricavi e sostenere i costi della ricerca.

Nel 1982 venne creata la National Organization for Rare Disorders (NORD), una coalizione di associazioni di pazienti affetti da malattie rare, che l'anno successivo riuscì a fare approvare l'Orphan Drug Act, normativa che tra le varie cose prevedeva di incentivare lo sviluppo industriale dei farmaci rari garantendo alle aziende produttrici una serie di benefit, fra cui l'esclusività di mercato e una riduzione delle tasse. Sull'onda dell'Orphan Drug Act hanno poi visto la luce altre iniziative simili, in Giappone nel 1993 e nella Comunità Europea nel 2000. Grazie a queste leggi in questi 40 anni numerosi obiettivi sono stati raggiunti: oltre 200 farmaci orfani sono stati approvati dalla FDA negli USA e un numero simile dall'EMA in Europa.

Esistono tuttavia ancora numerosi problemi non risolti nella cura e nella presa in carico delle malattie rare. In primis la difficoltà di giungere ad una diagnosi che ancor oggi implica per molti malati odissee diagnostiche di anni. A volte, come nel caso della sindrome COL4A1/COL4A2 le difficoltà sono legate all'estrema rarità della malattia ed alla recente scoperta dei geni coinvolti.

In altri casi, come accade nella malattia di Behçet, le difficoltà sono legate all'estrema eterogeneità dei segni e dei sintomi, che possono anche manifestarsi a distanza di anni l'uno dall'altro ed alla mancanza di criteri di laboratorio e strumentali patognomonic. Come illustrato nella videopillola il trattamento di questa patologia ha ricevuto un sostanziale avanzamento grazie ad alcuni farmaci orfani come gli anti IL-1.

Spesso l'odissea dei pazienti non finisce con la diagnosi. Infatti, nonostante le possibilità offerte dall'Orphan Drug Act è frequente la carenza di terapie eziologiche specifiche per la cura definitiva di molte malattie. Ad oggi, la maggior parte delle richieste di designazione di farmaco orfano avviene per la terapia di malattie rare oncologiche, neurolo-



Inquadra il QR code
con la fotocamera
del tuo smartphone
e guarda la videopillola
"La sindrome di Behçet"
a cura di Dario Roccatello



giche, infettive, metaboliche ed ematologiche. Va infine sottolineata la criticità dell'età pediatrica, in cui nonostante l'aumento di farmaci orfani sperimentati per questa fase della vita, il numero di malattie orfane rimane ancora molto alto.

Un altro importante problema è rappresentato dalla sostenibilità economica dei farmaci orfani per i sistemi sanitari. Come evidenziato dall'editoriale di Joseph Ross sul British Medical Journal del maggio 2023, il numero di designazioni di farmaco orfano è cresciuto enormemente negli ultimi anni in virtù della migliore capacità diagnostica della medicina di precisione e degli avanzamenti in campo genetico. Patologie che in passato venivano considerate uniche vengono oggi riconosciute come forme differenti, a seconda di specifici genotipi e fenotipi. Questo allarga l'uso del farmaco orfano, spesso mirato su uno specifico bersaglio molecolare, e pone il problema rilevante dei costi, delle possibilità di garantire un accesso alle cure e dell'equità dei trattamenti nei sistemi basati su modelli di welfare sociale.

Vi sono poi, come evidenziato in alcuni articoli di questo numero, i problemi che non derivano dalla mancanza del farmaco specifico, ma dal ritiro dal commercio allo scadere del brevetto di farmaci "poveri", non più redditizi per essere mantenuti in commercio. Last but not least, il problema derivante dalla carenza di materie prime come nel caso dei plasmaderivati, connesso alla necessità di avere/trovare un numero adeguato di donatori di sangue e di plasma.

Quarant'anni possono sembrare lunghi, ingenuamente definitivi, per risolvere tutti i problemi, ma per il mondo dei rari rappresentano ancora un inizio che induce a riflettere su quali passi compiere nella programmazione del futuro prossimo affinché a tutti i pazienti rari possa venir finalmente garantita una terapia e non siano o si sentano più orfani di trattamento.

Simone Baldovino, Dario Roccatello, Bruno Bembi



Silvia Scupilliti^{1,2}, Angelo Selicorni¹

¹UOC Pediatria, Presidio S. Fermo, ASST-Lariana, Como, Centro Fondazione Mariani per il Bambino Fragile; ²Università degli Studi di Milano - Scuola di Specializzazione in Genetica Medica

Mutazioni nei geni COL4A1-A2

Varianti patogenetiche nei geni COL4A1 e COL4A2 sono alla base di malattie sistemiche rare che predispongono ad emorragia intracranica e al coinvolgimento vascolare a livello renale, oculare, cardiaco e muscolare. L'emorragia intracranica fetale rappresenta un evento raro con una prevalenza stimata di 1:10.000 gravidanze, associato a un significativo rischio di conseguenze neurologiche a lungo termine e morte fetale nei casi più gravi; può manifestarsi come porencefalia, leucoencefalia e aneurismi intracranici. Nella maggior parte dei casi la causa di emorragia intracranica fetale rimane inspiegabile (1).

In passato la presenza di porencefalia era stata spesso considerata il risultato di un insulto esterno, ad esempio sanguinamento perinatale

e post-anossico senza alcuna base genetica e in assenza di una coagulopatia.

Solo all'inizio degli anni 2000 è stata identificata la presenza di mutazioni nei geni COL4A1 e COL4A2 come causa di porencefalia, a trasmissione autosomica dominante (2).

I geni COL4A1 e COL4A2 codificano rispettivamente per le catene $\alpha 1$ e $\alpha 2$ di collagene di tipo IV. Il collagene di tipo IV è un componente del collagene non fibrillare, costituente principale delle membrane basali di molti

tessuti, tra cui quella dell'endotelio vascolare (3).

Caratteristiche cliniche

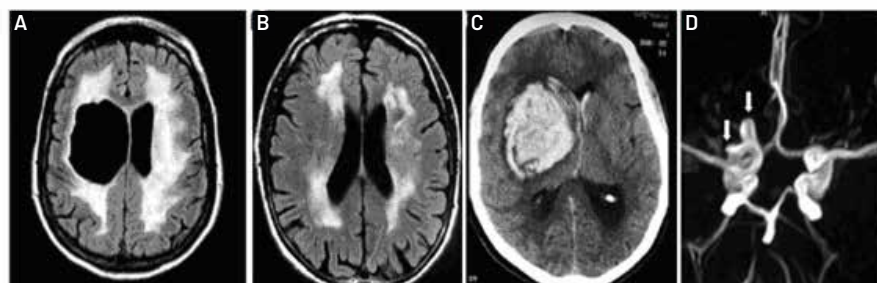
Le conseguenze cliniche di una mutazione del gene COL4A1 sono estremamente variabili per gravità, tipologia ed età di insorgenza con ampie variazioni intra- ed interfamiliari (Tab. 1). Alcune persone infatti sono del tutto asintomatiche mentre altre possono sviluppare complicanze gravi, anche potenzialmente letali. Alcuni soggetti possono sviluppare solo sintomi specifici come emicranie isolate o ictus durante l'infanzia o l'età adulta. Il numero ridotto di pazienti ad oggi identificati non permette di definire un quadro completo della variabilità clinica e prognostica. Esiste infatti un ampio spettro di fenotipi clinici correlati alle mutazioni

Una mutazione del gene COL4A1 può avere conseguenze molto variabili in termini di gravità, tipologia ed età di insorgenza

tab. 1 Segni e sintomi correlati a COL4A1

Neurologici	Emiplegia infantile. Ritardo dello sviluppo. Emicrania con o senza aura. Convulsioni. Demenza. Disabilità intellettiva.
Oculari	Perdita visiva transitoria episodica. Tortuosità arteriosa retinica bilaterale , presente in tutti i pazienti con HANAC, mentre variabilmente nei pazienti con microangiopatia e porencefalia. Cataratta congenita , si presenta di solito come caratteristica oculare isolata. Anomalia del segmento anteriore di tipo Axenfeld-Rieger , comprende uno spettro di reperti oculari: anomalie congenite dell'iride, embriotoxon posteriore, microcornea, aumento della pressione intraoculare e glaucoma; è spesso associata a microangiopatia e porencefalia.
Renali	Cisti renali bilaterali, frequentemente osservate nella sindrome HANAC. Ematuria. Atrofia renale unilaterale. Diminuzione della velocità di filtrazione glomerulare.
Muscolari	Crampi muscolari dolorosi con aumento della CK sierica.
Cardiaci	Prolasso della valvola mitrale. Aritmia sopraventricolare.
Altro	Fenomeno di Raynaud.

Fig. 1 Fenotipi clinici correlati alle mutazioni in COL4A1



- A: cisti porencefalica paraventricolare destra ed estese anomalie della sostanza bianca
- B: leucoencefalopatia periventricolare diffusa
- C: emorragia intracerebrale profonda
- D: sindrome HANAC con due aneurismi nella porzione intracranica dell'arteria carotide destra

Plaisier E, Ronco P. 2016

Il sequenziamento genico di COL4A1 e COL4A2 dovrebbe essere considerato nei neonati con cisti porencefalica e/o emiparesi alla nascita e in quelli con emorragia intracranica di eziologia sconosciuta

in COL4A1 (OMIM 120130) (Fig. 1)(4):

■ **porencefalia familiare autosomica dominante di tipo 1 (OMIM 175780):** "porencefalia" è un termine usato per qualsiasi cavitazione o cisti piena di liquido cerebrospinale nell'encefalo. Le cavità porencefaliche (Fig. 1A) derivano dalla rottura delle membrane basali cerebrovascolari. Sono uno dei reperti più frequentemente identificati nei pazienti con mutazione in COL4A1.

Oltre alle cavità porencefaliche, l'imaging cerebrale può mostrare vari gradi di leucoencefalopatia periventricolare, microsanguinamenti, infarto lacunare, ventricoli dilatati e calcificazioni. L'aumentata fragilità di questi vasi li rende suscettibili all'emorragia, già in utero o per traumi alla nascita, an-

che se il rischio rimane per tutta la vita.

■ **microangiopatia e leucoencefalopatia pontina autosomica dominante (PADMAL, OMIM 618564):** malattia dei piccoli vasi che provoca l'insorgenza di ictus ischemici ricorrenti; differisce dalla porencefalia familiare autosomica dominante per l'assenza di cavità porencefaliche.

L'imaging cerebrale mostra il coinvolgimento caratteristico dei piccoli vasi cerebrali soprattutto del distretto pontino, tra cui leucoencefalopatia periventricolare diffusa (Fig. 1B), infarti lacunari e calcificazioni intracerebrali.

Le persone affette sviluppano compromissione cognitiva e motoria progressiva, ma variabile, coerente con la demenza progressiva multi-infartuale.

■ **sindrome da angiopatia ereditaria con nefropatia, aneurismi e crampi muscolari (sindrome HANAC, OMIM 611773):** è un quadro clinico multi sintomatico sembra secondario a mutazioni in COL4A1 che colpiscono i residui di glicina in prossimità degli esoni 24 e 25 (2). Il coinvolgimento cerebrale è rappresentato da aneurismi intracranici singoli o multipli (Fig. 1D), tutti

localizzati sul sifone carotideo; la metà degli individui affetti presenta malattia dei piccoli vasi cerebrali; nessuno ha porencefalia. Il coinvolgimento renale si esprime con ematuria microscopica isolata ed episodi intermittenti di ematuria macroscopica; possibile la presenza di cisti renali corticali e midollari bilaterali.

È descritto un coinvolgimento muscolare con un aumento persistente della concentrazione sierica di CK e crampi muscolari. La tortuosità arteriolare retinica bilaterale è osservata in tutti i pazienti con sindrome HANAC. Altre manifestazioni possono comprendere il fenomeno di Raynaud, l'aritmia sopraventricolare e cisti epatiche.

Le mutazioni nel gene COL4A2 (OMIM 120090), invece, sono responsabili della **porencefalia autosomica dominante di tipo 2** (presentazione simile al tipo 1): malattia dei piccoli vasi con compromissione neurologica variabile derivante da un'irrorazione vascolare disturbata che porta alla degenerazione cerebrale, si manifesta all'imaging come porencefalia. Le persone affette presentano tipicamente emiplegia, convulsioni e disabilità intellettiva, sebbene la gravità sia variabile.

Mancano protocolli di trattamento standardizzati e linee guida, le terapie si basano sui sintomi specifici di ogni paziente

Diagnosi

A causa dell'espressione clinica estremamente variabile con ampie variazioni intra- ed interfamiliari ed evidenza di penetranza incompleta (5), le mutazioni dei geni del collagene di tipo IV sono spesso sotto diagnosticate. Il sequenziamento dei geni *COL4A1* e *COL4A2* dovrebbe essere preso in considerazione in tutti i neonati con una cisti porencefalica e/o emiparesi alla nascita così come nei neonati con emorragia intracranica di eziologia sconosciuta.

Recentemente, il test genetico è stato raccomandato anche nei neonati con malattia emolitica di eziologia sconosciuta, specialmente quando vengono identificate altre manifestazioni correlate a *COL4A1* (6). Tra i meccanismi patogenetici ad oggi non sono state riportate delezioni o duplicazioni intrageniche ma, quasi esclusivamente, varianti missenso. In relazione a ciò una ricerca di duplicazioni/delezioni di grandi dimensioni può avere una resa molto bassa (6).

Genetica

I disturbi correlati a *COL4A1* e a *COL4A2* sono ereditati in modo autosomico dominante e coinvolgono maschi e femmine in numero uguale. Almeno il 50% delle persone con diagnosi di disturbo correlato a *COL4A1* ha un genitore affetto. Si stima che il 27% dei pazienti abbia una variante insorta *de novo*. La penetranza dei disturbi cor-

relati a *COL4A1* è incompleta, per alcuni autori invece è prossima al 100% (4), con un'espressività variabile per età di insorgenza e gravità dei sintomi clinici, anche nella stessa famiglia.

Diagnosi differenziale

Ci sono alcune condizioni che possono simulare i disturbi correlati a *COL4A1* e *COL4A2*:

- Arteriopatia cerebrale autosomica dominante con infarti subcorticali e leucoencefalopatia (CADASIL, OMIM 125310): è causata dalla mutazione in eterozigosi nel gene *NOTCH3*. CADASIL è un disturbo progressivo dei piccoli vasi arteriosi del cervello che si manifesta con cefalea migrante con aura, ictus e lesioni della sostanza bianca con conseguente deterioramento cognitivo. Il segno patognomonico è la presenza di granuli densi nella tonaca media delle arteriole che possono essere identificati al microscopio elettronico dopo biopsia cutanea.
- Vasculopatia retinica autosomica dominante con leucodistrofia cerebrale (RVCL, OMIM 192315): è causata dalla mutazione in eterozigosi del gene *TREX1*. È una malattia autosomica dominante che insorge in età adulta e che coinvolge i piccoli vasi encefalici provocando la degenerazione del sistema nervoso centrale con progressiva perdita della vista, ictus, compromissione motoria e declino cognitivo. Un sottotipo di RVCL è l'HERNS (endotelio-patia con retinopatia, nefropatia e ictus), oltre il distretto cerebrale coinvolge la membrana basale glomerulare e di altri tessuti.
- Le cisti porencefaliche possono essere conseguenza di un infarto

emorragico parenchimale prenatale o neonatale nel contesto della trombocitopenia alloimmune neonatale o a causa di coagulopatie come la malattia di von Willebrand (OMIM 613160), il deficit del fattore V (OMIM 227400) o il deficit del fattore X (OMIM 227600).

- Arteriopatia cerebrale autosomica recessiva con infarti sottocorticali e leucoencefalopatia (CARASIL o sindrome di Maeda, OMIM 600142): è un'arteriopatia cerebrale dei piccoli vasi non ipertensiva, caratterizzata da alopecia, spondilosi, disfunzione motoria progressiva e demenza. L'esordio è solitamente nella seconda o terza decade di vita con disturbo dell'andatura da spasticità. La CARASIL è causata da varianti patologiche nel gene *HTRA1*. Il 23% delle persone interessate da questa malattia presenta episodi simili a ictus prima dei 40 anni.
- Anoftalmia/microftalmia (A/M): è una malattia geneticamente eterogenea che è stata associata a varianti patologiche in più di 70 geni. *SOX2*, *OTX2* e *FOXE3* sono tra i geni più comunemente associati ad A/M.

Gestione clinica

Nelle gravidanze in cui il feto ha un rischio di disturbo correlato a *COL4A1* è raccomandato il parto cesareo per prevenire lesioni vascolari attribuibili ai traumi del parto.

Non esistono protocolli di trattamento standardizzati o linee guida per le persone affette. Le terapie si basano sui sintomi specifici di ogni individuo. Ragionevole è una valutazione clinica annuale, può essere proposto un *imaging* cerebrale regolare, in particolare per valutare la dimensione degli

aneurismi cerebrali asintomatici. Importante la prevenzione delle manifestazioni primarie: evitare l'esposizione agli anticoagulanti e alle attività che comportano un aumentato rischio di trauma cranico per ridurre il rischio di emorragia intracranica; evitare il fumo e ridurre l'ipertensione per un rischio aumentato di ictus. Dopo la diagnosi iniziale, per stabilire l'estensione della malattia si raccomanda l'esecuzione di: RMN cerebrale; TAC angiografica cerebrale; valutazione oftalmologica con valutazione del *fundus oculi* ed esame con lampada a fessura; ecografia o TAC addominale; misurazione della

concentrazione sierica di CK; misurazione della concentrazione di creatinina sierica e stima della velocità di filtrazione glomerulare; valutazione per la presenza di ematuria; elettrocardiogramma (ECG) ed ecocardiografia.

Conclusioni

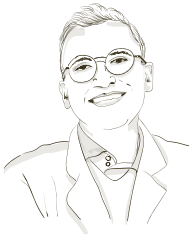
In alcuni pazienti con storia prenatale e perinatale complicata, le malformazioni cerebrali possono essere erroneamente diagnosticate come conseguenza diretta dell'insulto pre/perinatale e i test genetici possono anche non essere raccomandati. L'esistenza dei disturbi correlati a

Nell'ambito di un follow-up annuale può essere proposto un imaging cerebrale regolare per valutare la dimensione degli aneurismi asintomatici

COL4A1 (e *COL4A2*) suggerisce l'importanza della valutazione genetica e di una diagnosi precoce anche nei pazienti con causa apparentemente "non genetica" di malformazioni congenite come la porencefalia e specialmente nei casi di sanguinamento intracerebrale fetale altrimenti inspiegabili (1).

Bibliografia

1. Straka B, Vlčková M, Libá Z, et al. COL4A1 mutation-related disorder presenting as fetal intracranial bleeding, hydrocephalus, and polymicrogyria. *Epilepsia Open*. 2023;8:211-216.
2. Meuwissen MEC, Halley DJJ, Smit LS, et al. The expanding phenotype of COL4A1 and COL4A2 mutations: clinical data on 13 newly identified families and a review of the literature. *Genet Med*. 2015;17(11): 843-53.
3. Kuo DS, Labelle-Dumais C, Gould DB. COL4A1 and COL4A2 mutations and disease: insights into pathogenic mechanisms and potential therapeutic targets. *Hum Mol Genet*. 2012; 21(R1): R97-110.
4. Plaisier E, Ronco P. COL4A1-Related Disorders. 2009 Jun 25 [updated 2016 Jul 7]. In: Adam MP, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Gripp KW, Amemiya A, editors. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2023. PMID: 20301768.
5. Giorgio E, Vaula G, Bosco G, et al. Two families with novel missense mutations in COL4A1: When diagnosis can be missed. *J Neurol Sci*. 2015;352(1-2):99-104.
6. Tan AP, Svrckova P, Cowan F, et al. Intracranial hemorrhage in neonates: A review of etiologies, patterns and predicted clinical outcomes. *Eur J Paediatr Neurol*. 2018;22(4): 690-717.



Giacomo Emmi

SOD Medicina Interna Interdisciplinare, Lupus Clinic e Behçet Center, Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi, Firenze.
Dipartimento di Medicina Sperimentale e Clinica, Università degli Studi di Firenze

La sindrome di Behçet: una patologia rara da non sottovalutare

La sindrome di Behçet (SB) è una malattia infiammatoria cronica che colpisce diversi organi ed apparati, anche non contemporaneamente nel tempo, in giovani adulti di età compresa tra i 20 e i 40 anni.

La malattia è caratterizzata tipicamente dalla comparsa di ulcere orali e genitali, infiammazione oculare (uveite) e lesioni cutanee. La SB può causare anche complicanze più gravi, come trombosi venose e arteriose ed infiammazione del tratto gastro-enterico e del sistema nervoso centrale (SNC).

La causa della SB è sconosciuta, ma si ritiene che sia dovuta ad una reazione alterata del sistema immunitario.

Ci sono alcuni fattori di rischio che possono aumentare la probabilità di sviluppare la malattia, come la presenza dell'aplotipo HLA-B51 e l'esposizione ad infezioni batteriche o virali.

La diagnosi della SB può essere difficile, poiché i sintomi sono spesso aspecifici e simili a quelli di altre malattie. Esistono criteri sia classificativi, che diagnostici, ma ad oggi non esistono marcatori che possano confermare la diagnosi, che resta quindi una questione squisitamente clinica. Il trattamento della SB dipende dalla gravità dei sintomi e dalle complica-

ze presenti. I farmaci anti-infiammatori e il cortisone possono essere utilizzati per controllare l'infiammazione e alleviare i sintomi. Altri farmaci, come gli immunosoppressori, possono essere prescritti in caso di gravi complicanze.

Cenni storici, epidemiologici e patogenetici

La SB è stata descritta per la prima volta nel 1937 dal dermatologo turco Hulusi Behçet, in 3 soggetti che presentavano manifestazioni cliniche simili tra loro, senza evidenza di malattia infettiva. La malattia è stata quindi inizialmente definita sulla base della presenza di tre sintomi principali: ulcere orali, genitali ed infiammazione oculare (uveite)(1).

La SB è una malattia rara, ma è più comune in alcune parti del mondo, come il Medio Oriente, l'Asia e il Mediterraneo. In particolare, la SB è nota anche come la *malattia della via della seta*, per la sua particolare distri-

Tipicamente caratterizzata da ulcere orali e genitali, uveite e lesioni cutanee, la SB può causare anche altre complicanze a carico di organi maggiori

buzione lungo quella che un tempo era la rotta dei trasporti di prodotti dall'Impero romano a quello cinese.

La prevalenza della malattia varia in base alla regione presa in considerazione: in Turchia si registra la prevalenza più alta a livello globale (fino a 400 casi ogni 100.000 abitanti), in Giappone dai 20 ai 50 casi ogni 100.000 persone, mentre considerando l'Europa nel suo insieme si registra 1 caso per 100.000 persone.

In Italia i due maggiori studi epidemiologici sulla malattia hanno registrato un gradiente da sud a nord, con una prevalenza, rispettivamente, di circa 15 e 4 casi ogni 100.000 abitanti(2).

La causa della malattia è sconosciuta, ma si ritiene sia dovuta ad una reazione aberrante del sistema immunitario, con attivazione di numerose cellule, tra cui, in particolare, i granulociti neutrofili. È stata inoltre dimostrata una predisposizione genetica, e tra i polimorfismi noti, l'HLA-B51 è quello ad oggi associato ad un maggior rischio di sviluppare la malattia. Tuttavia, anche fattori ambientali, come infezioni batteriche o virali, possono contribuire allo sviluppo della SB. Studi più recenti hanno inoltre indicato un possibile ruolo del microbiota nella predisposizione alla malattia(3).

tab. 1 SB: criteri classificativi e diagnostici

Criteri classificativi e diagnostici della sindrome di Behçet ISBD* 1990	Criteri classificativi e diagnostici della sindrome di Behçet ICBDB** 2013
Criterio maggiore	Aftosi orale (2 punti)
Aftosi orale ricorrente (almeno 3 episodi in 12 mesi), associata ad almeno due tra:	Aftosi genitale (2 punti)
Criteri minori	Lesioni oculari tipiche (2 punti)
Aftosi genitale ricorrente	Manifestazioni cutanee tipiche (1 punto)
Lesioni oculari tipiche	Manifestazioni neurologiche (1 punto)
Manifestazioni cutanee tipiche	Manifestazioni vascolari (1 punto)
Pathergy test positivo	Pathergy test positivo*** (1 punto)
NB: i criteri sono rispettati per valori uguali o superiori a 4 punti	NB: i criteri sono rispettati per valori uguali o superiori a 4 punti

*ISBD: International Study Group Criteria; ** ICBDB: International Criteria for Behçet Disease; *** Test opzionale

Esistono criteri classificativi e diagnostici ma ad oggi non esistono marcatori che possano confermare la diagnosi, che resta quindi una questione squisitamente clinica

Classificazione, clinica e diagnosi

La SB è una malattia infiammatoria cronica che può coinvolgere diversi organi ed apparati, con un coinvolgimento che può essere considerato sistemico. Per le sue manifestazioni talora aspecifiche e la assoluta mancanza di marcatori biologici in grado di aiutare nel processo diagnostico, la SB è stata variamente classificata negli anni tra le spondiloartriti (malattie reumatiche con prevalente componente articolare), le dermatosi neutrofiliche (malattie cutanee rare), e le sindromi autoinfiammatorie (malattie con una forte componente genetica, caratterizzate usualmente da febbre). Più recentemente la SB è stata classificata tra le vasculiti sistemiche, cioè malattie infiammato-

rie dei vasi sanguigni (4). Per la SB esistono criteri classificativi, con valenza anche diagnostica. La classificazione più comune è quella proposta dall'International Study Group (ISG) for Behçet's Disease del 1990 (Tab. 1), che include i seguenti criteri:

- presenza di almeno 3 lesioni orali recidivanti all'anno, associate ad almeno due delle seguenti condizioni:
- lesioni genitali dolorose sulla superficie esterna dei genitali
- lesioni cutanee, come eruzioni cutanee dolenti (eritema nodoso) o lesioni simil-pustolose
- lesioni oculari, con infiammazione (uveite) che può causare dolore, arrossamento e visione offuscata.

Più recentemente, sono stati sviluppati da un gruppo di esperti di 27 Paesi gli *International Criteria for Behçet Disease* (ICBD), al fine di migliorare la sensibilità e la specificità della diagnosi della malattia (Tab. 1). La novità principale di questi criteri è legata al fatto che gli ICBDB sono criteri "pesati", ovvero ad ogni singola manifestazione viene attribuito un punteggio, che consente di classificare e diagnosticare la malattia quando lo

score totale raggiunge o supera i 4 punti. Questo ha permesso di poter definire un soggetto come affetto da SB anche in assenza di ulcere orali, che rappresentavano invece una condizione necessaria per i criteri ISG.

La disponibilità di criteri validati a livello internazionale è in grado di supportare i medici nella diagnosi, soprattutto nelle aree a bassa prevalenza di malattia. Tuttavia, la diagnosi della SB può ancora essere difficile a causa della sua presentazione eterogenea e dei sintomi simili ad altre malattie infiammatorie, e resta quindi un esclusivo processo diagnostico nelle mani del medico esperto.

La SB si presenta solitamente in giovani adulti, intorno ai 30-40 anni, ma potenzialmente può presentarsi in qualunque età della vita.

I maschi e le femmine sono egualmente affetti dalla malattia, anche se generalmente tende ad avere un decorso più severo nei soggetti di sesso maschile. La SB è una malattia con carattere recidivante-refrattario, ma una quota di pazienti può andare incontro a quiescenza clinica prolungata, talvolta anche in assenza di terapia specifica.

La SB può presentarsi con manifestazioni d'esordio generali, quali malessere profondo ed astenia, calo ponderale, febbre o febricola; spesso la malattia si accompagna ad una componente dolorosa di tipo fibromialgico.

Le manifestazioni principali della malattia (Fig. 1) sono, come già accennato, la comparsa di aftosi orale ricorrente, sia *major* che *minor*, dolente, talvolta così importante da interferire con l'alimentazione. Si può associare aftosi genitale, che tipicamente esita nel sesso femminile in lesioni cicatri-

Oltre alle manifestazioni tipiche, come quelle mucocutanee e oculari, altri interessamenti d'organo maggiori devono destare il sospetto di SB al fine di impostare il corretto approccio terapeutico

ziali. Vi sono poi manifestazioni cutanee comuni, anche se più aspecifiche, tra le quali l'eritema nodoso, e la pseudo-follicolite.

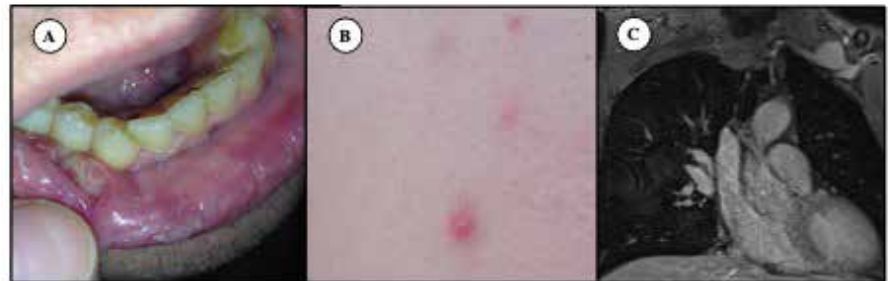
Tra le manifestazioni descritte più comunemente, l'interessamento oculare, tipicamente caratterizzato da una uveite posteriore o pan-uveite non granulomatosa, che rappresenta una delle complicanze più temibili in termini di morbilità (4).

Tra le manifestazioni d'organo maggiori, sono da ricordare sicuramente quelle legate all'interessamento gastro-intestinale, del tutto simili talvolta a quelle di altre patologie come le malattie infiammatorie croniche intestinali, e quelle infiammatorie neurologiche, talvolta simili a quelle della sclerosi multipla.

Tra le manifestazioni maggiori meritano di essere ricordate quelle a carico dei vasi, con eventi trombotici sia venosi che arteriosi e formazioni di aneurismi a livello dei vasi arteriosi (5). Infine, tra i coinvolgimenti più rari, ma possibili, di malattia, quello audio-vestibolare, del sistema nervoso periferico, renale e genito-urinario, con orchiepididimite.

Infine, una delle caratteristiche della SB è quella di presentarsi spesso secondo fenotipi clinici solitamente distinti, in cui diverse manifestazio-

fig. 1 Esempi di tipiche lesioni da sindrome di Behçet



A: aftosi del cavo orale, B: pustolosi del dorso, C: aneurisma succlavia sinistra

ni tendono a ricorrere insieme ad altre più frequentemente: è questo il caso del fenotipo muco-cutaneo ed articolare, di quello oculare-neurologico, di quello vascolare-cardiaco, e di quello gastro-intestinale (6).

Terapia

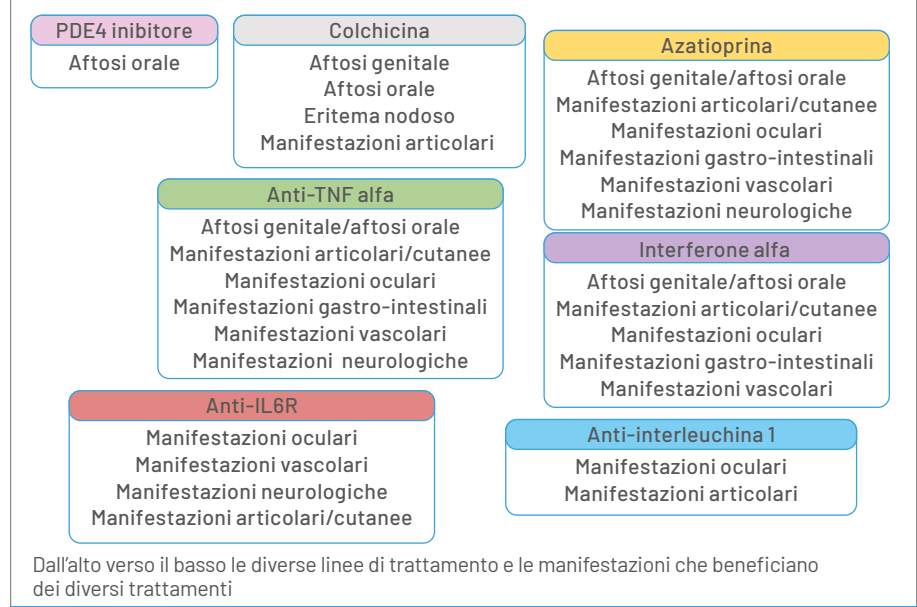
Il trattamento della SB dipende dalla gravità e dalla presentazione dei sintomi della malattia. Non esiste una cura definitiva per la SB, ma il trat-

tamento è decisivo per la risoluzione dei sintomi e prevenire le complicanze. In generale il trattamento può essere distinto in uno sintomatico, ed in uno immunomodulante/immunosoppressivo (7,8).

Il trattamento sintomatico viene utilizzato per alleviare i sintomi della malattia:

- farmaci analgesici che possono aiutare a ridurre il dolore associato alle ulcere orali o genitali

fig. 2 I principali trattamenti della sindrome di Behçet



- topici per le lesioni orali e genitali, come gel o lozioni contenenti corticosteroidi o anestetici in grado di ridurre il dolore e accelerare la guarigione delle ulcere
- gocce oculari contenenti corticosteroidi o farmaci antinfiammatori non steroidei che possono alleviare l'infiammazione dell'occhio.

Il trattamento immunosoppressivo viene utilizzato per prevenire le complicanze della malattia. Questo può includere:

- Corticosteroidi: farmaci antinfiammatori che possono ridurre l'infiammazione. Tuttavia, il loro utilizzo a lungo termine può causare effetti collaterali dannosi.
- Immunomodulanti/immunosoppressori: farmaci che modulano o sopprimono in parte le risposte del sistema immunitario per prevenire le ricadute della malattia. Questi farmaci possono includere la col-

Il trattamento, basato su diverse opzioni farmacologiche, deve essere personalizzato in base a gravità dei sintomi, risposta individuale e presenza di complicanze

chicina, l'azatioprina, il metotrexato, la ciclosporina, la talidomide o la ciclofosfamide.

- Agenti biologici: farmaci che bloccano specifici mediatori dell'infiammazione, come il fattore di necrosi tumorale alfa (TNF-alfa), gli anti-interleuchina-1 (IL-1) o gli anti-IL-6 recettore (**Fig. 2**).

Il trattamento della SB richiede una gestione a lungo termine della malattia e deve essere sempre personalizzato in base alla gravità dei sintomi,

alla risposta individuale e alla presenza di complicanze. La regolare valutazione e il monitoraggio dei sintomi sono essenziali per assicurarsi che il trattamento sia efficace e sicuro in una malattia così complessa ed eterogenea come la SB.

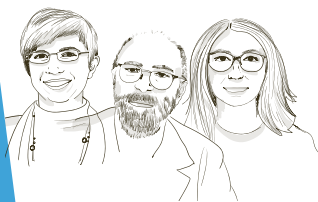
Conclusioni

La SB è una vasculite sistemica rara, caratterizzata da una clinica eterogenea, con manifestazioni sistemiche che incidono profondamente in termini di morbilità e mortalità nei soggetti affetti.

Accanto alle manifestazioni tipiche della malattia, come quelle mucocutanee ed oculari, altri interessanti d'organo maggiori devono destare il sospetto di SB, al fine di impostare un adeguato *iter* diagnostico ed un corretto approccio terapeutico, oggi basato su molte possibilità farmacologiche.

Bibliografia

1. Yazici H, Seyahi E, Hatemi G, Yazici Y. Behçet syndrome: a contemporary view. *Nat Rev Rheumatol*. 2018;14(2):107-119. Erratum in: *Nat Rev Rheumatol*. 2018 Jan 24;14(2):119.
2. Watts RA, Hatemi G, Burns JC, Mohammad AJ. Global epidemiology of vasculitis. *Nat Rev Rheumatol*. 2022;18(1):22-34.
3. Mattioli I, Bettiol A, Saruhan-Direskeneli G, Direskeneli H, Emmi G. Pathogenesis of Behçet's Syndrome: Genetic, Environmental and Immunological Factors. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8:713052.
4. Yazici Y, Hatemi G, Bodaghi B, et al. Behçet syndrome. *Nat Rev Dis Primers*. 2021;7(1):67.
5. Bettiol A, Alibaz-Oner F, Direskeneli H, et al. Vascular Behçet syndrome: from pathogenesis to treatment. *Nat Rev Rheumatol*. 2023;19(2):111-126.
6. Bettiol A, Prisco D, Emmi G. Behçet: the syndrome. *Rheumatology (Oxford)*. 2020;59(Suppl 3):iii101-iii107.
7. Bettiol A, Hatemi G, Vannozzi L, et al. Treating the Different Phenotypes of Behçet's Syndrome. *Front Immunol*. 2019;10:2830.
8. Hatemi G, Christensen R, Bang D, et al. 2018 update of the EULAR recommendations for the management of Behçet's syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(6):808-818.



Simone Baldovino^{1,2}, Giovanni Camisasca^{1,3}, Mirella Derossi^{1,3}, Arabella Fontana^{1,3}, Marco Lorenzi^{1,3}, Massimo Milan^{1,3}, Elisa Menegatti¹

¹Master Universitario in Medicina Trasfusionale, Dipartimento di Scienze Cliniche e Biologiche, Università di Torino;

²Centro di Coordinamento Rete Interregionale per le Malattie Rare del Piemonte e della Valle d'Aosta, Ospedale S. G. Bosco, Torino;

³Rete Trasfusionale Regione Piemonte

Pensa globale, agisci locale: la carenza di emoderivati e le malattie rare

Uso terapeutico del sangue

Quando si pensa all'uso terapeutico del sangue, l'attenzione corre agli articoli pubblicati dalla stampa ed agli appelli sui *social* in occasione di grandi catastrofi o attacchi terroristici per sopprimere a supposte carenze di sangue per trattare i feriti. I dati del Centro Nazionale Sangue evidenziano però come il trattamento di un ferito grave per un incidente richieda al massimo 10 donatori. Gli interventi chirurgici che usano più sangue, come il trapianto di cuore e quello di fegato richiedono generalmente da 10 a 40 donatori (1). Le malattie rare, quali le forme trasfusione-dipendenti di talassemia e le sindromi mielodisplastiche, richiedono invece un numero di unità di globuli rossi che può raggiungere le 50/anno per paziente.

Sangue: non solo globuli rossi e piastrine

Oggi, però, la componente del sangue maggiormente utilizzata è il plasma, ovvero la parte liquida. La separazione delle diverse proteine contenute nel plasma deve rispettare le norme europee sui farmaci e permette di ottenere dei farmaci plasmaderivati (FPD) salvavita per i pazienti affetti da diverse malattie rare congenite ed acquisite. Storicamente il primo FPD umano è stato l'albumina, purificata da Edwin

Cohn mediante precipitazione in etanolo a cavallo della seconda guerra mondiale ed usata per trattare i soldati feriti in battaglia e i pazienti con shock emorragici (2).

Nel 1965 Judith Pool ha introdotto la crioprecipitazione del plasma permettendo il trattamento dell'emofilia A, una malattia emorragica rara dovuta al deficit del fattore VIII della coagulazione. Negli anni '70 del secolo scorso il fattore VIII plasmatico era uno dei principali FPD prodotti a livello mondiale. Gli anni '80, in seguito all'insorgenza delle epidemie di HIV e HCV che hanno provocato tantissime vittime proprio fra i pazienti emofilici, hanno visto l'introduzione dei fattori VIII ricombinanti. Oggi, nonostante il rischio di contrarre infezioni dai fattori VIII di origine plasmatica sia sostanzialmente assente, la maggior parte degli emofilici italiani vengono trattati con fattori VIII ricombinanti, o con farmaci di nuova concezione, quali emicizumab (3).

La precipitazione mediante etanolo permetteva anche di separare le immu-

La separazione delle differenti proteine nel plasma permette di ottenere farmaci salvavita per i pazienti con malattie rare congenite ed acquisite

noglobuline (Ig) utilizzabili per trattare pazienti affetti da deficit anticorpali congeniti e acquisiti; queste potevano però essere somministrate solo per via intramuscolare o sottocutanea in quanto il processo di produzione portava alla formazione di macroaggregati che provocavano importanti reazioni quando infusi endovena (EV). Il primo paziente affetto da agammaglobulinemia di Bruton, una severa forma di immunodeficienza congenita X linked associata a deficit di tutte le classi immunoglobuliniche, fu trattato da Janeway nel 1952 con Ig sottocute (3). Al fine di ottenere un mix di Ig efficaci per prevenire le infezioni nei pazienti affetti da immunodeficienze primitive o secondarie è necessario creare dei *pool* con il plasma proveniente da migliaia di donatori. Solo negli anni '70 del secolo scorso si riuscirono a produrre delle Ig prive di macroaggregati somministrabili endovena. Questo sviluppo, oltre a facilitare il trattamento dei pazienti affetti da immunodeficienze ha aperto la strada all'uso delle Ig a scopo immunomodulante (4). I primi dati aneddotici sull'efficacia delle Ig ad alte dosi per il trattamento delle anemie autoimmuni e della piastrinopenia idiopatica risalgono agli anni '60. Successivamente gli studi si sono estesi a numerose patologie autoimmuni organo-specifiche e sistemiche, con una particolare in-

dicazione nelle neuropatie disimmuni –quali la sindrome di Guillain-Barré, la polineuropatia cronica infiammatoria demielinizante (CIDP) e la miastenia Gravis– e nelle vasculiti sistemiche. Oggi la posologia più utilizzata nel trattamento delle patologie disimmuni è 0,4 g/kg/die di Ig EV per 5 giorni consecutivi; il dosaggio sostitutivo nelle immunodeficienze è variabile ma generalmente minore (3). Oggi le Ig EV e sottocutanee (reintrodotte negli ultimi decenni in quanto somministrabili anche a domicilio) sono il FPD maggiormente usato. Nel corso degli anni sono stati prodotti FPD per la cura di numerose altre malattie rare quali i disturbi emorragici da carenza congenita di varie proteine plasmatiche della coagulazione, l'angioedema ereditario da deficit di C1 esterasi inibitore, e il deficit di alfa1 antitripsina (2).

La carenza di plasma e di plasmaderivati

La produzione dei FPD richiede un numero importante di donatori. Ad esempio, il trattamento annuale di un paziente affetto da agammaglobulinemia richiede il plasma raccolto da almeno 130 donatori (1). Il plasma può essere ottenuto o dalla lavorazione del sangue intero o con metodiche di plasmaferesi (5). Numerosi FPD, fra cui le Ig e i fattori VIII e IX della coagulazione sono classificati dall'OMS come farmaci essenziali (5). In Italia il plasma ottenuto dalla donazione di sangue intero o mediante plasmaferesi è aumentato nel tempo passando dai 462.805 chilogrammi nel 2000 agli 858.900 chilogrammi nel 2019 (6). Questa quantità di plasma non permette tuttavia di raggiungere l'autosufficienza, ovvero di coprire il fabbisogno necessario per la cura di tutti i pazienti italiani. I dati dell'ultimo rapporto del

Centro Nazionale Sangue, relativi al 2019, evidenziano una copertura che va dal 100% per il fattore VIII (tenendo però conto che la maggior parte dei pazienti viene trattata con farmaci ricombinanti) al 6% per le Ig ad uso sottocutaneo. Le Ig hanno una copertura pari al 79% del richiesto (6).

Pensare globale

I FPD che non possono essere prodotti con il plasma dei donatori italiani devono essere importati dall'estero. Oggi il 35-40% dei FPD usati in Europa proviene da altre nazioni, principalmente dagli Stati Uniti, che rappresentano il principale produttore mondiale di plasma, ottenuto principalmente da donatori che vengono pagati (7). L'epidemia di COVID-19, che ha comportato una riduzione delle donazioni mondiali di plasma (-14.5% nel 2020 rispetto al 2019), una serie di politiche nazionali – quali l'*America first* introdotta dall'amministrazione Trump –, le scelte commerciali delle aziende farmaceutiche – negli ultimi anni si è assistito ad una riduzione dei produttori di FPD con un maggior rischio di attività di tipo monopolistico e si è avuto uno spostamento delle vendite verso mercati in grado di pagarli maggiormente, quali la Cina –, nonché la maggior capacità di diagnosticare patologie curabili con i FPD hanno reso drammaticamente evidente quanto anche nell'ambito dei FPD esista una strettissima interdipendenza globale (5).

Agire locale

Come evidenzia anche l'OMS, l'unica possibilità per cercare di far fronte alle problematiche della carenza di FPD e soprattutto di immunoglobuline è rappresentata da politiche sanitarie volte a garantire una autosufficienza nella

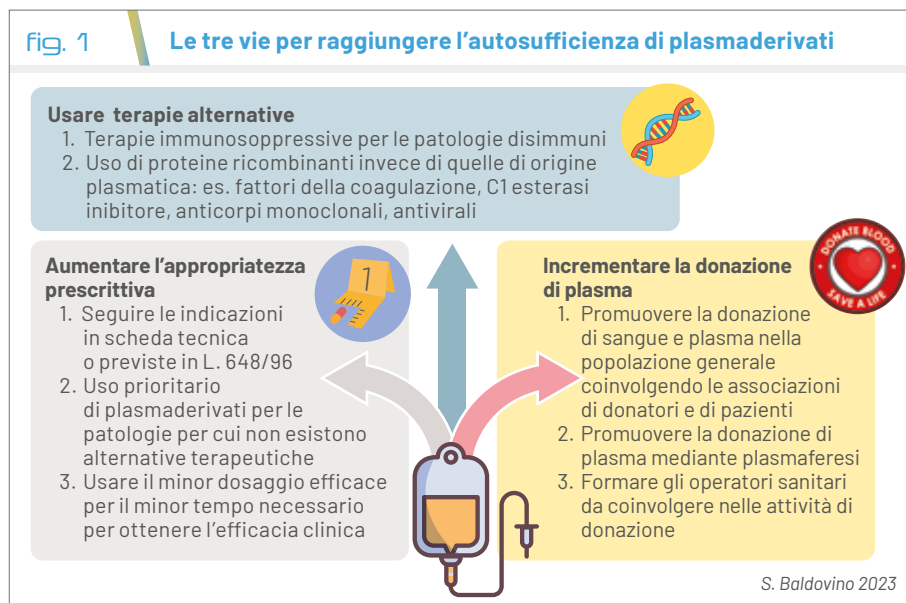
Le donazioni di plasma non coprono il fabbisogno nazionale e l'Italia ricorre all'importazione estera

produzione di FPD delle diverse nazioni, o per lo meno delle diverse macroaree geografiche (5). Già nel 2005 la legge n. 219 - *Nuova disciplina delle attività trasfusionali e della produzione nazionale degli emoderivati* poneva l'autosufficienza del plasma e dei FPD fra gli obiettivi del Sistema Nazionale Sangue. Questo processo, pur dovendosi basare su attività di ricerca e politiche internazionali, non può che avvenire a livello di singole nazioni, regioni ed aziende sanitarie.

Le strade per raggiungere l'obiettivo dell'autosufficienza sono tre (Fig. 1):

- **Aumentare l'appropriatezza prescrittiva**, soprattutto per quanto riguarda l'uso delle Ig a scopo immunomodulatorio in particolare in ambito neurologico, maggiormente implicato nel loro uso. Nel 2022 il Centro Nazionale Sangue ha redatto un documento di indirizzo in cui vengono delineati diversi livelli di carenza di Ig evidenziando che la prescrizione deve avvenire esclusivamente nel rispetto delle indicazioni autorizzate da scheda tecnica e di quelle ammesse alla rimborsabilità ai sensi della Legge 648/96, prevedendo l'utilizzo prioritario nelle indicazioni per le quali non sono disponibili alternative terapeutiche e l'uso preferenziale di alternative terapeutiche ove disponibili e l'uso del minor dosaggio efficace per il minor tempo necessario a garantire l'efficacia clinica (8). Da segnalare la proposta di alcuni schemi tera-

fig. 1 | Le tre vie per raggiungere l'autosufficienza di plasmaderivati



Indispensabile aumentare il numero dei donatori e coinvolgere più operatori sanitari adeguatamente formati

associazioni di pazienti coinvolte (Associazione Immunodeficienze Primitive - AIP, Associazione CIDP Italia, UNIAMO). La finalità di queste iniziative è quella di incrementare il numero di donatori di plasma attualmente nettamente al di sotto di quanto necessario. Oltre all'incremento di donatori è però anche indispensabile il coinvolgimento di un maggior numero di operatori sanitari che svolgano le attività di selezione dei donatori. Una prima iniziativa in tal senso è stata promossa dall'Università degli Studi di Torino e dalla Struttura Regionale di Coordinamento della rete Trasfusionale della Regione Piemonte con l'istituzione di un master per formare infermieri con specifiche competenze nell'ambito della selezione dei donatori e della raccolta di sangue e di plasma (11).

peutici con Ig EV a scopo immunomodulante che prevedono la somministrazione per 3 giorni invece che per i classici 5, consentendo il risparmio del 40% di Ig a parità di efficacia (9).

■ **Cercare terapie alternative.** In numerose patologie autoimmuni è possibile ricorrere a terapie immunosoppressive e immunomodulanti alternative alle Ig. Inoltre gli avanzamenti della biologia molecolare

permettono la produzione di proteine che possono sostituire quelle di derivazione plasmatica, quali il C1 esterasi inibitore o le Ig per il trattamento di specifiche infezioni (10).

■ **Aumentare la donazione di plasma.** L'incremento della donazione di plasma è uno degli obiettivi intrapresi dal Centro Nazionale Sangue, in collaborazione con le associazioni e le federazioni di donatori (AVIS, CRI, FIDAS e FRATRES) ma anche dalle

Bibliografia

1. Sito Centro Nazionale Sangue <https://www.centronazionale sangue.it/infografiche/> (visitato il 30/05/2023)
2. Farrugia A, Cassar J. Plasma-derived medicines: access and usage issues. *Blood Transfus.* 2012;10(3):273-8.
3. Eibl MM. History of immunoglobulin replacement. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2008;28(4):737-64, viii.
4. Emmi L, Chiarini F. The role of intravenous immunoglobulin therapy in autoimmune and inflammatory disorders. *Neurol Sci.* 2002;23 Suppl 1:S1-8.
5. Strengers PFW. Challenges for Plasma-Derived Medicinal Products. *Transfus Med Hemother.* 2023;50(2):116-122.
6. Candura F, Massari MS, Profili S, et al. Analisi della domanda di medicinali plasmaderivati in Italia 2019. *Rapporti ISTISAN 21/13.* 2021, vii, 138 p
7. Tiberghien P. Increasing unpaid plasma collection by blood establishments to ensure availability of plasma-derived medicinal products and blood components in Europe. *Transfus Clin Biol.* 2021;28(4):331-333.
8. Documento di indirizzo sull'uso delle immunoglobuline umane in condizioni di carenza. <https://www.aifa.gov.it/-/documento-indirizzo-aifa-cns-uso-immunoglobuline-umane-condizioni-carenza> (visitato il 30/05/2023)
9. Sciascia S, Giachino O, Roccatello D. Prevention of thrombosis relapse in antiphospholipid syndrome patients refractory to conventional therapy using intravenous immunoglobulin. *Clin Exp Rheumatol.* 2012;30(3):409-13.
10. Garzi G, Cinetto F, Firinu D, et al. Real-life data on monoclonal antibodies and antiviral drugs in Italian inborn errors of immunity patients during COVID-19 pandemic. *Front Immunol.* 2022;13:947174.
11. Sito del Master in Medicina Trasfusionale - Università di Torino <https://www.corep.it/formazione/master-universitari/9-master-in-corso/162-medicina-trasfusionale22-23.html> (visitato il 30/05/2023).

Pensa globale, agisci locale: la carenza di emoderivati e le malattie rare

S. Baldovino, G. Camisasca, M. Derossi, A. Fontana, M. Lorenzi, M. Milan, E. Menegatti



Terapia enzimatica sostitutiva: impatto neurocognitivo, psicosociale e sulla qualità di vita dei pazienti con PKU

La fenilchetonuria (PKU) è una malattia metabolica ereditaria dovuta ad un difetto dell'enzima fenilalanina idrossilasi (PAH) e del cofattore tetraidropterina (BH₄).

Sono note 3 differenti forme riconosciute come iperfenilalaninemia (valori di fenilalanina <360 μmol/L), fenilchetonuria rispondente alla terapia con BH₄, e fenilchetonuria classica.

La malattia è dovuta a mutazioni del gene PAH e, ad oggi, sono conosciute più di 300 differenti mutazioni.

Attualmente lo screening neonatale per la PKU è attivo nella maggior parte delle popolazioni in cui è presente un Sistema Sanitario efficiente, permettendo l'individuazione della malattia già dai primi giorni di vita.

La possibilità di riconoscerla precocemente e, di conseguenza, iniziare la terapia, permette di prevenire le alterazioni neurologiche e neurocognitive caratteristiche della malattia non trattata.

L'inizio della ricerca sulla terapia risale agli anni '50 e si basa su una dieta a ridotto contenuto di fenilalanina in combinazione con l'utilizzo di miscele aminoacidiche.

La compliance alla dietoterapia a lungo termine risulta spesso molto difficile, a causa della difficoltà nel seguire nel tempo una dieta ristret-

ta nonché nell'utilizzo delle miscele aminoacidiche. Infatti, i pazienti affetti da PKU, soprattutto in età adolescenziale e adulta, spesso rifiutano le occasioni sociali, i viaggi, e anche la pratica di sport e attività ricreative a causa delle significative difficoltà legate alla gestione della dietoterapia.

I meccanismi fisiopatologici alla base dei deficit cognitivi e comportamentali associati alla PKU sono multifattoriali. Tra le ipotesi riportate in letteratura la più quotata è quella di una carenza di tirosina e del conseguente *imbalance* di neurotrasmettitori monoaminici nel cervello. Dati di letteratura evidenziano che soprattutto i pazienti in adolescenza e in età adulta possono esibire alterazioni nel funzionamento di specifiche abilità cognitive, in particolar modo nelle funzioni esecutive e nelle abilità attentive. Sono stati, inoltre, riportati quadri neurologici caratterizzati da tremore posturale, cinetico e iperreflessia, nonché segni neuroradio-

L'offerta di nuove terapie è fondamentale per migliorare gli outcome dei pazienti con difficoltà di aderenza a lungo termine alla dietoterapia

logici come alterazioni della sostanza bianca. Tali quadri sintomatologici sono stati segnalati in quei pazienti in cui il trattamento è stato sospeso o seguito con una scarsa aderenza e con difficoltà a mantenere i valori di fenilalanina all'interno del range consentito e riportato dalle linee guida. Oltre alle possibili alterazioni del quadro neurocognitivo, i pazienti con PKU possono presentare depressione, ansia, iperattività, scarsa autostima, tendenza alla chiusura relazionale, nonché scarse autonomie e indipendenza.

La possibilità di offrire nuove alternative terapeutiche per quei pazienti che presentano importanti difficoltà di aderenza terapeutica, è fondamentale al fine di migliorare gli outcome biochimici e clinici e la qualità di vita dei pazienti stessi.

I nuovi trattamenti disponibili

Recentemente nuove terapie farmacologiche sono state proposte quali l'utilizzo di tetraidropterina e della terapia enzimatica sostitutiva (ERT) con pegvaliase.

Dal 2018, la US Food and Drug Administration (FDA) e l'European Medicine Agency (EMA) hanno approvato l'utilizzo di pegvaliase per i pazienti >16 anni di età con livelli di fenilalanina >600 μmol/L. I pazienti trattati con

pegvaliase, una volta raggiunto il target terapeutico, riducono i valori di fenilalanina nei range suggeriti dalle linee guida con un apporto dietetico normale.

Al momento attuale gli studi sono limitati sull'utilizzo della terapia enzimatica nella valutazione della funzionalità cognitiva a lungo termine.

I risultati degli studi sulla ERT

L'utilizzo di pegvaliase è stato largamente studiato in modelli animali, ottenendo un miglioramento degli aspetti comportamentali e cognitivi alterati, presentati dai topi trattati.

Recenti studi hanno analizzato in pazienti adulti affetti da PKU trattati con pegvaliase, la presenza di una possibile correlazione tra la riduzione dei valori di fenilalanina e il miglioramento delle abilità attentive, soggettivamente percepite dai pazienti stessi.

Tali studi riportano che, in concomitanza con la riduzione dei valori di fenilalanina (< 360 µmol/L), i pazienti riferiscono un sostanziale miglioramento dei sintomi legati alle difficoltà di attenzione, misurati mediante lo strumento ADHD RS-IV (*Attention Deficit/Hyperactivity Disorder Rating Scale IV*).

I risultati sono comparabili con quanto visto in pazienti PKU che mostrano un miglioramento della sintomatologia cognitiva in relazione ad un miglior controllo dei valori di fenilalanina.

Con la riduzione dei valori di fenilalanina i pazienti riportano un miglioramento dei sintomi legati alle difficoltà attentive

Uno studio randomizzato in doppio cieco è stato condotto con l'utilizzo di uno strumento computerizzato e validato, composto da richieste "performance-based" maggiormente sensibile alla valutazione delle funzioni esecutive nei pazienti adulti (CANTAB). Lo studio riporta che i pazienti trattati con pegvaliase esprimono un miglioramento della sintomatologia inattentiva, rispetto al gruppo placebo. Gli autori evidenziano che i pazienti presentano un numero di errori inferiore nei compiti relativi al funzionamento della *working memory* rispetto al gruppo placebo. Quest'ultimo presenta, inoltre, peggiori prestazioni in compiti relativi al controllo inibitorio e alla flessibilità cognitiva.

È stata anche valutata la variazione nell'andamento del tono dell'umore dei pazienti adulti in trattamento con pegvaliase, misurato mediante la somministrazione di una versione dedicata dello strumento POMS (*Profile of Mood State*). I pazienti descritti riportano un significativo miglioramento del tono dell'umore in parallelo con la riduzione dei valori di fenilalanina. Tale miglioramento risulta significativo nella scala atta a misurare la percezione soggettiva di confusione/sconcerto e resta stabile anche dopo 24 mesi.

Ed, inoltre, è stata valutata la motivazione espressa dai pazienti di fronte alla scelta di intraprendere il trattamento con pegvaliase.

Alcuni studi riportano che nel campione di pazienti adulti affetti da PKU, intervistati mediante *survey* dedicate, solo una minoranza afferma di essere soddisfatta della terapia dietetica, mentre ritiene molto importante la possibilità di poter contare su nuove terapie, nonostan-

L'elaborazione del vissuto di malattia può migliorare la consapevolezza del paziente, motivandolo, a raggiungere una migliore qualità di vita

te la consapevolezza del rischio di gravi reazioni di ipersensibilità. Questi risultati rafforzano, da un lato, il significativo impatto che la dietoterapia esercita sulla qualità di vita del paziente e, dall'altro, la volontà del paziente stesso di riacquisire un controllo dell'andamento dei valori e di conseguenza un miglioramento del benessere percepito.

Va segnalato che uno studio recente riporta risultati sostanzialmente opposti, evidenziando che il 53% dei pazienti intervistati rifiuta di iniziare il trattamento con pegvaliase per paura degli eventi avversi e per mancanza di motivazione.

Tuttavia, gli stessi pazienti mostrano, nelle 4 settimane successive all'intervista, una riduzione dei livelli di fenilalanina. Da questo studio si evince che la prospettiva di un nuovo trattamento, anche se rifiutato, può riattivare nei pazienti adulti la consapevolezza di malattia, riportando l'attenzione sulla dietoterapia e quindi sulla possibilità di migliorare l'aderenza e conseguentemente ridurre i livelli di fenilalanina.

Il percorso offerto ai pazienti

Alla luce dei risultati riportati negli studi analizzati, si sottolinea l'importanza di considerare per i pazienti adulti un approccio differente atto a favorire l'elaborazione dei vissuti relativi alla malattia, al fine di migliorare la consapevolezza nonché la

tab. 1 Valutazione cognitiva, psicologica e neurologica dei pazienti in trattamento con pegvaliase

	Paziente pediatrico	Paziente adolescente	Paziente adulto
Misure di outcome			
IQ	Griffiths-III; WPPSI-IV; WISC-IV; LEITER-3 (nel caso di barriere linguistiche e/o persone con capacità verbali ridotte/compromesse)	WAIS-IV; LEITER-3 (nel caso di barriere linguistiche e/o persone con capacità verbali ridotte/compromesse)	WAIS-IV; LEITER-3 (nel caso di barriere linguistiche e/o persone con capacità verbali ridotte/compromesse)
Funzioni esecutive	BRIEF-P; BRIEF-2	BRIEF-2	BRIEF-Adult
Valutazione dei domini neurocognitivi	In caso di peggioramento clinico/scarso <i>compliance</i> /comorbidità:		
Pianificazione, flessibilità mentale e <i>problem solving</i>	WCST; TOL	WCST; TMT A-B; TOL; fluenza semantica	WCST; TMT A-B; TOL; fluenza semantica
Controllo inibitorio	Test di inibizione (NEPSY-II)	Test di inibizione (NEPSY-II)	SCWT
Memoria visuo-spaziale	Copia e memoria di ROCF	Copia e memoria di ROCF; Test di Corsi (avanti e indietro)	Copia e memoria di ROCF; Test di Corsi (avanti e indietro)
Coordinazione visuo-motoria	GPT; DSST; VMI	GPT; DSST; TMT A; VMI	GPT; DSST; TMT A
Memoria a breve termine/Memoria di lavoro	DGS (avanti e indietro); Test di Corsi (avanti e indietro)	DGS (avanti e indietro); Test di Corsi (avanti e indietro)	DGS (avanti e indietro); Test di Corsi (avanti e indietro)
Velocità di elaborazione	PSI (scale Wechsler); DSST	DSST; TMT A; PSI (scale Wechsler)	DSST; TMT A; PSI (scale Wechsler)
Attenzione sostenuta	Test delle campanelle	TMT A-B	TMT A-B
Fluenza verbale	Fluenza semantica; Fluenza fonemica	Fluenza semantica; Fluenza fonemica	Fluenza semantica; Fluenza fonemica
Memoria verbale e apprendimento	Memoria verbale e apprendimento	RAVLT; Test di richiamo di una storia	RAVLT; Test di richiamo di una storia
Classificazione psicologica (nel caso di chiara manifestazione di sintomi specifici)	<i>Counselling</i> specialistico; Stato psicopatologico	<i>Counselling</i> specialistico; Stato psicopatologico	<i>Counselling</i> specialistico; Stato psicopatologico
Valutazione comportamentale ed emotiva	CBCL 1 ½-5; CBCL 6-18	CBCL 6-18; YSR	ASR; BDI-II; STAI
Valutazione della qualità di vita	PKU-QoL	PKU-QoL	PKU-QoL
Valutazione neurologica	Esame neurologico	Esame neurologico	Esame neurologico
Valutazione del tremore	FTMCRST	FTMCRST	FTMCRST; TETRAS
Valutazione strumentale	Risonanza magnetica cerebrale (MRI) in caso di segni neurologici	Risonanza magnetica cerebrale (MRI) in caso di segni neurologici	Risonanza magnetica cerebrale (MRI) in caso di segni neurologici
<p><i>WPPSI-IV Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence IV edition, WISC-IV Wechsler Intelligence Scale for Children IV edition, WAIS-IV Wechsler Adult Intelligence Scale IV edition, BRIEF Behavior Rating Inventory of Executive Function, BRIEF-P Behavior Rating Inventory of Executive Function—Preschool Version, BRIEF-2 Behavior Rating Inventory of Executive Function—School Version, BRIEF-A Behavior Rating Inventory of Executive Function—Adult Version, WCST Wisconsin Card Sorting Test, TMT Trail Making Test, TOL Tower of London, VMI Visual-Motor Integration, SCWT Stroop Color and Word Test, ROCF Rey–Osterrieth complex figure test, GPT Grooved Pegboard Test, DSST Digit symbol substitution test, DGS Digit Span, PSI Processing Speed Index, RAVLT Rey Auditory Verbal Learning Test, CBCL Child Behaviour Checklist, YSR Youth Self Report, ASR Adult Self Report, BDI Beck Depression Inventory, STAI State-Trait Anxiety Inventory, QoL Quality of Life, ASEBA Achenbach System of Empirically Based Assessment, FTMCRST Fahn–Tolosa–Marin Clinical Rating Scale for Tremor, TETRAS Tremor Research Group Essential Tremor Rating Scale.</i></p>			

motivazione al raggiungimento di una migliore qualità di vita.

Nel caso in cui il paziente inizi il trattamento con pegvaliase, diventa mandatoria una presa in carico multidisciplinare, al fine di garantire un dedicato percorso educativo e psicologico che supporti una completamente nuova esperienza terapeutica. Nella nostra seppur limitata esperienza nell'utilizzo di pegvaliase, in pazienti con forma classica con scar-

sa aderenza alla dietoterapia e valori costantemente elevati di fenilalanina, il percorso offerto ai pazienti ha

Nel caso in cui il paziente inizi il trattamento diventa mandatoria una presa in carico multidisciplinare con valutazione cognitiva, psicologica e neurologica

previsto un approccio multidisciplinare e personalizzato. Infatti, oltre all'aspetto clinico della patologia, sono stati valutati i bisogni e la storia personale di ogni paziente. Inoltre, è stato predisposto per i pazienti un dedicato *assessment* della funzionalità cognitiva, psicologica e neurologica, utilizzando strumenti riconosciuti come maggiormente adatti alla valutazione del paziente affetto da PKU (Tab 1.)

In particolare, l'approccio psicologico è risultato fondamentale nella gestione dell'ansia e della preoccupazione relative agli eventi avversi, ma anche relative all'attesa della riduzione dei livelli di fenilalanina ed al ruolo della dieta, che assume una valenza differente nel vissuto di malattia.

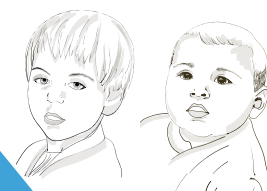
Conclusioni

In definitiva, sebbene i dati di letteratura e le esperienze personali siano ancora limitate, il trattamento con pegvaliase deve essere considerato nei pazienti che manifestano importanti difficoltà di adesione alla dietoterapia, e conseguenti valori elevati di fenilala-

nina che si ripercuotono sugli aspetti neurologici e neurocognitivi della malattia. Dare la possibilità al paziente di raggiungere non solo adeguati *outcome* cognitivi e neuropsicologici ma anche un miglioramento della qualità di vita, è un obiettivo primario nella cura dei pazienti affetti da PKU.

Bibliografia

- Burlina A, Biasucci G, Carbone M, et al. Italian national consensus statement on management and pharmacological treatment of phenylketonuria. *Orphanet J Rare Dis.* 2021;16(1):476
- Burlina A, Lachmann RH, Manara R, et al. The neurological and psychological phenotype of adult patients with early-treated phenylketonuria: A systematic review. *J Inher Metab Dis.* 2019;42(2):209-219.
- Cazzorla C, Bensi G, Biasucci G, et al. Living with phenylketonuria in adulthood: The PKU ATTITUDE study. *Mol Genet Metab Rep.* 2018;16: 39-45.
- Harding CO, Amato RS, Stuy M, et al. Pegvaliase for the treatment of phenylketonuria: A pivotal, double-blind randomized discontinuation Phase 3 clinical trial. *Mol Genet Metab.* 2018;124(1):20-26.
- Krämer J. Case-control study about the acceptance of Pegvaliase in Phenylketonuria. *Mol Genet Metab Rep.* 2020; 22:100557.
- MacDonald A, van Wegberg A, Ahring, K, et al. PKU dietary handbook to accompany PKU guidelines. *Orphanet J Rare Dis.* 2020; 15(1):171.
- Manti F, Caviglia S, Cazzorla C, et al. Expert opinion of an Italian working group on the assessment of cognitive, psychological, and neurological outcomes in pediatric, adolescent and adult patients with phenylketonuria. *Orphanet J Rare Dis.* 2022;17(1):443
- Merkel M, Berg D, Bruggemann N, et al. Characterisation and differential diagnosis of neurological complications in adults with phenylketonuria: literature review and expert opinion. *J Neurol.* 2023 Apr 20. doi: 10.1007/s00415-023-11703-4. Online ahead of print.
- Palermo L, Geberhiwot T, MacDonald A, et al. Cognitive outcomes in early-treated adults with phenylketonuria (PKU): a comprehensive picture across domains. *Neuropsychology.* 2017;31:255-267.
- Singh R, Cunningham A, Mofidi S, et al. Updated, web-based nutrition management guideline for PKU: An evidence and consensus based approach. *Mol Genet Metab.* 2016;118(2):72-83.
- Thomas J, Levy H, Amato S, et al. Pegvaliase for the treatment of phenylketonuria: Results of a long-term phase 3 clinical trial program (PRISM). *Molecular Genetics and Metabolism.* 2018; 27-38.
- van Wegberg AMJ, MacDonald A, Ahring K, et al. The complete European guidelines on phenylketonuria: diagnosis and treatment. *Orphanet J Rare Dis.* 2017; 12(1):162.
- Winn SR, Scherer T, Thön B, et al. Blood phenylalanine reduction corrects CNS dopamine and serotonin deficiencies and partially improves behavioral performance in adult phenylketonuric mice. *Mol Genet Metab.* 2018;123(1):6-20.
- Zori R, Ahring K, Burton B, et al. Long-term comparative effectiveness of pegvaliase versus standard of care comparators in adults with phenylketonuria. *Mol Genet Metab.* 2019; 128(1-2):92-101.



Diventa anche tu “figo”, inizia a donare

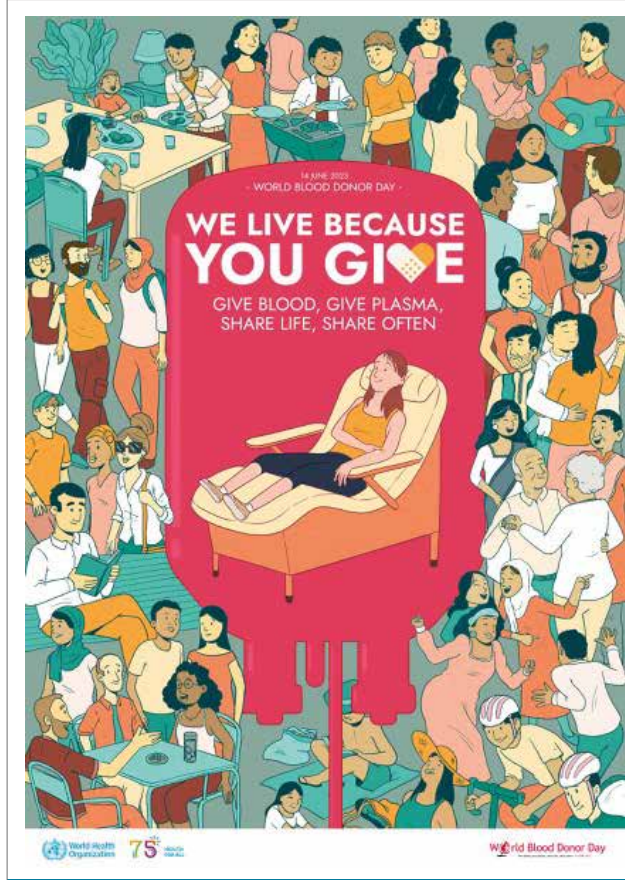
Molte malattie rare possono comportare una serie di complicanze, tra cui anemia, disturbi emorragici e compromissione del sistema immunitario richiedendo periodiche trasfusioni o infusioni di plasmaderivati. I dati del Centro Nazionale Sangue, citati nella review “Pensa globale, agisci locale: la carenza di emoderivati e le malattie rare”, pubblicata a pagina 15, mostrano infatti come nel caso delle trasfusioni di emazie e di plasmaderivati i malati rari rappresentino un numero importante di riceventi. Lo stesso accade nel caso dei trapianti di midollo considerando che i tumori ematologici, che spesso possono essere trattati con il trapianto eterologo, sono tutti inclusi fra le malattie rare (1). Trovare donatori compatibili per questi pazienti può essere difficile a causa di specifiche caratteristiche genetiche o del rischio di sviluppo di reazioni immunitarie (2).

I malati rari rappresentano un numero importante di riceventi trasfusioni o trapianti sebbene spesso non siano consapevoli di poter essere essi stessi potenziali donatori

La donazione di organi è altrettanto critica per i pazienti affetti da malattie rare. Come evidenzia dall'articolo di Vaisitti et. al, riassunto nella sezione “Letteratura” di questo numero, pubblicato a pagina 39, il 91,4% delle patologie che portano ad un trapianto d'organo sono rare (e il 92,7% dei trapianti pediatrici avviene per una sottostante malattia rara). Tuttavia, trovare donatori compatibili può essere ancora più complesso per i pazienti affetti da malattie rare, poiché le loro condizioni possono influire sulla compatibilità e sul processo

di trapianto (3). Inoltre, i malati rari che hanno subito trapianti possono fornire un aiuto prezioso e un supporto emotivo a coloro che stanno affrontando lo stesso percorso. Possono condividere le loro esperienze personali, le sfide affrontate e le strategie per far fronte alle conseguenze di un trapianto. Questo

fig. 1 Campagna OMS a sostegno della Giornata Mondiale del Donatore di Sangue



scambio di informazioni e supporto può essere inestimabile per i pazienti in attesa di trapianto e per coloro che stanno affrontando i primi mesi post-operatori.

D'altro canto, il malato raro spesso non è consapevole di poter essere lui stesso un potenziale donatore. La maggior parte delle malattie rare non sono assolutamente d'ostacolo alla donazione di sangue così come a quella d'organo, come evidenziato dall'articolo di Dallapiccola et al. anch'esso riassunto e commentato nella sezione "Letteratura". In alcuni casi specifici, come l'emocromatosi, un disturbo relativamente raro del metabolismo del ferro, la donazione di sangue rappresenta addirittura una cura che previene lo sviluppo di complicazioni sistemiche (4).

Tuttavia, è importante notare che ogni caso deve essere valutato attentamente dal punto di vista medico ed etico. L'obiettivo principale è sempre garantire la sicurezza e la salute sia del donatore che del ricevente. I malati rari devono essere attentamente esaminati dal team medico per valutare la loro idoneità come donatori, tenendo conto delle loro specifiche condizioni mediche e delle potenziali implicazioni per la loro salute (5).

L'atto di generosità di un donatore può portare alla

guarigione, o permettere la sopravvivenza di tantissimi malati rari. Oggi, viste le difficoltà nel trovare delle persone disposte a donare una parte di sé, è più che mai necessario promuovere una campagna di sensibilizzazione congiunta che includa sia le associazioni di donatori (AVIS, CRI, FIDAS e FRATRES, ADMO, AIDO) che le associazioni e le federazioni di pazienti (quali ad esempio AIP, CIDP Italia, Fondazione Italiana Leonardo Giambone per la guarigione dalla Talassemia, U.N.I.T.E.D., Federazione UNIAMO) evitando le spinte centrifughe che, purtroppo, ancora recentemente sono state "vendute" come un'importante conquista ma che nulla portano per la cura ottimale dei pazienti.

La maggior parte delle malattie rare non sono d'ostacolo alla donazione, tuttavia ogni singolo caso va valutato attentamente sia dal punto di vista medico che etico

Cogliamo l'occasione del 14 giugno, Giornata Mondiale del Donatore di Sangue (Fig. 1), per ricordarci che donare non è solo un atto di generosità e di altruismo, ma un modo per essere "fighi" facendo qualcosa per gli altri e per noi stessi.

Bibliografia

1. Snowden JA, Sánchez-Ortega I, Corbacioglu S, et al. Indications for haematopoietic cell transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe, 2022. *Bone Marrow Transplant.* 2022;57(8):1217-1239.
2. Belsito A, Costa D, Signoriello S, et al. Clinical outcome of transfusions with extended red blood cell matching in β -thalassemia patients: A single-center experience. *Transfus Apher Sci.* 2019;58(1):65-71.
3. Vaisitti T, Peritore D, Magistroni P, et al. The frequency of rare and monogenic diseases in pediatric organ transplant recipients in Italy. *Orphanet J Rare Dis.* 2021;16(1):374.
4. Braseth TA, Hervig T, Rosvik AS. Hemochromatosis and blood donation. *Transfus Apher Sci.* 2017;56(3):485-489.
5. Dallapiccola B, Moriconi S, Rugge M, et al. Organ donation from patients with a rare disease is often safe: the Italian guidelines. *Clin Transplant.* 2022 ;36(9):e14769.



Malattia di Castleman: un enigma diagnostico e terapeutico

Nel 1991 giungeva alla nostra osservazione un ragazzo di 17 anni, per dolori addominali ricorrenti, associati a stranguria ed ematuria. Le indagini di laboratorio escludevano patologie ematologiche o infettive. La TC mostrava adenopatie multiple mediastiniche, un linfonodo sovraclaveare destro e marcata splenomegalia. La biopsia linfonodale permetteva di fare diagnosi di malattia di Castleman angiofollicolare, variante plasmacellulare.

Veniva trattato con α -Interferon (IFN- α), sospeso nel 1996 per scarsa compliance, ma con miglioramento del quadro radiologico. Nel gennaio 2000, per l'incremento della splenomegalia veniva sottoposto a splenectomia, il cui esame istologico deponeva per un quadro tipico di malattia di Castleman (MC). Nel maggio 2008, per comparsa di linfadenopatia ascellare destra, veniva effettuata una nuova biopsia che confermava la diagnosi di malattia di Castleman, variante ialino-vascolare. Nell'aprile 2010, per una piastrinopenia isolata (PLT 47.000/mmc) non secondaria a malattia linfoproliferativa, accompagnata da sintomatologia emorragica, veniva iniziata terapia con basse dosi di prednisone con normalizzazione della conta piastrinica. Nel novembre 2020, all'età di 46 anni, per la comparsa di diarrea non causata da patologie intestinali, l'aumento delle linfadenopatie e degli indici di flogosi (VES 34, PCR 13500 mcg/ml e IL-6 31,28 pg/ml) iniziava terapia specifica con

La MC comprende un gruppo eterogeneo di disordini caratterizzati dalla presenza di adenomegalia, possibili sintomi sistemici e andamento clinico variabile

anti-Interleuchina-6 (IL-6) (siltuximab) alla dose standard, con scomparsa della sintomatologia addominale, normalizzazione della PCR dopo due dosi, e progressiva riduzione dei livelli di IL-6.

Patogenesi e manifestazioni cliniche

La malattia di Castleman comprende un gruppo eterogeneo di disordini, caratterizzati dalla presenza di adenomegalia accompagnata o meno da sintomi sistemici, e da un andamento clinico variabile. La MC può colpire tutte le età, con manifestazioni ed andamento clinico variabili. Il meccanismo patogenetico comune sembrerebbe legato ad una attivazione di uno stato infiammatorio per aumentata produzione e rilascio in circolo di citochine pro-infiammatorie, tra cui l'IL-6 sembra avere un ruolo centrale (1). In base al numero delle stazioni linfonodali coinvolte, sono state identificate due forme di MC (2):

- **Malattia di Castleman Unicentrica (MCU)**, limitata a una singola stazione linfonodale, non associata ad infezioni da HIV e/o HHV8;
- **Malattia di Castleman Multicentrica (MCM)**, caratterizzata da linfadenopatie multiple. Comprende: la forma associata a HHV8 (MCM HHV8+), la forma HHV8 negativa (MCM HHV8-), che, a sua volta, comprende la forma classica, idiopatica (iMCM), quella idiopatica non altrimenti specificata (iMCM-NOS), quella associata ad una disfunzione d'organo, la iMCM-TAFRO (trombocitopenia, anasarca, febbre, disfunzione renale e organomegalia); e la forma caratterizzata da polineuropatia, organomegalia, endocrinopatia, componente monoclonale, alterazioni cutanee (skin), definita MCM-POEMS.

La presentazione clinica è variabile, da casi completamente asintomatici a quelli con sintomi sistemici e/o coinvolgimento d'organo. Nella iMCM, oltre alle linfadenopatie multiple, sono presenti epato e/o splenomegalia, febbre, citopenia e alterazione della funzionalità epatorenale (1). Nelle forme iMCM-TAFRO e MCM-POEMS, che è una sindrome paraneoplastica, il quadro clinico è caratterizzato da una compromissione multiorgano.

Diagnosi

La MC entra in diagnosi differenziale con malattie autoimmuni/disreattive, infettive ed emopatie maligne (Tab. 1).

L'esame istologico e immunoistochimico linfonodale con la ricerca di HHV8 e HIV è indispensabile per la diagnosi di certezza (1). La caratterizzazione istologica permette di identificare quattro istotipi: *variante ialino-vascolare*, *variante ipervascolare*, *variante plasmacellulare*, *variante mista* (3). La valutazione di alcuni criteri, clinici e di laboratorio (Tab. 2) è indispensabile per la definizione della forma iMCM, la cui diagnosi richiede la presenza di entrambi i criteri clinici maggiori e di almeno 2/11 criteri minori (4).

Trattamento

Il trattamento standard della MCU è l'escissione chirurgica completa; laddove non sia possibile, si ricorre a trattamenti locali o sistemici, in caso di uno stato infiammatorio acuto (5).

Per la iMCM HHV8-, il farmaco d'elezione in prima linea è siltuximab (11 mg/kg/dose ogni 3 settimane)(6); nei casi molto gravi, con sintomatologia sistemica, le dosi di siltuximab sono settimanali ed associate ad alte dosi di steroidi (2,8). Nella MCM HHV8+/HIV-, la terapia di scelta è rituximab, associato o meno a chemioterapia; in alcuni casi si è dimostrata efficace anche la terapia anti-

Criteri clinici, di laboratorio ed istologici sono alla base del corretto approccio diagnostico

tab. 1 Patologie da escludere nella diagnosi differenziale di malattia di Castleman	
Gruppo	Patologie
Malattie autoimmuni/infiammatorie	<ul style="list-style-type: none"> • Artrite reumatoide • Artrite idiopatica giovanile • Malattia di Still • Malattia da IgG4 • Lupus eritematoso sistemico (LES) • Sindrome linfoproliferativa autoimmune (ALPS)
Infezioni	<ul style="list-style-type: none"> • EBV • HIV • HHV8 • CMV, toxoplasmosi, tubercolosi
Emopatie maligne	<ul style="list-style-type: none"> • Linfoma (Hodgkin e non Hodgkin) • Sarcoma a cellule dendritiche follicolari • Mieloma multiplo
Altro	<ul style="list-style-type: none"> • Linfoistiocitosi emofagocitica (HLH) • Malattia di Rosai-Dorfman • Sindrome POEMS

Fajgenbaum DC et al, 2017

tab. 2 Criteri di inclusione ed esclusione per la diagnosi di iMCM	
CRITERI DI INCLUSIONE	CRITERI DI ESCLUSIONE
<p>Criteri maggiori (entrambi presenti)</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Es. istologico del linfonodo 2. Aumento di volume dei linfonodi in ≥ 2 stazioni linfonodali <p>Criteri minori (almeno 2/11 presenti)</p> <p>Laboratorio</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Aumento PCR (>10 mg/L) o VES (>15 mm15/h) 2. Anemia (Hb $<12,5$ g/dl negli uomini, Hb $<11,5$ g/dl nelle donne) 3. Trombocitopenia (Pfts <150.000/mmc) o trombocitosi (>400.000/mmc) 4. Ipoalbuminemia ($<3,5$ g/dl) 5. Disfunzione renale (eGFR <60 ml/min/1,73 mq) o proteinuria (proteine totali 150 mg/24 ore) 6. Ipergammaglobulinemia policlonale (IgG < 1700 mg/dl) <p>Clinici</p> <ol style="list-style-type: none"> 7. Sintomi B: sudorazioni notturne, febbre ($<38^{\circ}\text{C}$), perdita di peso, astenia (≥ 2CTCAE lymphoma score for B-symptoms) 8. Epatomegalia e/o splenomegalia 9. Ritenzione idrica: edema, anasarca, ascite, versamento pleurico 10. Emangiomi o papule violacee 11. Polmonite interstiziale 	<p>Infezioni</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. HHV8 2. Disordini EBV correlati 3. Infiammazioni e adenopatie causate da processi infettivi non controllati (CMV, toxoplasmosi, HIV, tubercolosi) <p>Malattie autoimmuni/disreattive</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Lupus eritematoso sistemico (LES) 2. Artrite reumatoide/reumatoide giovanile 3. Malattia di Still 4. Malattia da IgG4 5. Sindrome linfoproliferativa autoimmune (ALPS) <p>Disordini maligni linfo/mieloproliferativi</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Linfoma 2. Mieloma multiplo 3. Plasmocitoma primario linfonodale 4. Sarcoma a cellule dendritiche follicolari <p>Altro</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Linfoistiocitosi emofagocitica (HLH) 2. Malattia di Rosai-Dorfman 3. Sindrome POEMS

Dispenzieri A e Fajgenbaum DC, 2020

virale con valganciclovir, in associazione alla chemio e/o immunoterapia (7,3,8). I pazienti con iMCM HHV8-, resistenti a siltuximab, dopo una nuova biopsia per conferma diagnostica, hanno diverse opzioni terapeutiche: corticosteroidi, immunosoppressori, anticorpi monoclonali, interferone e schemi chemioterapici *lymphoma-like* oppure *myeloma-like* (9).

Conclusioni

Essendo una malattia molto rara ed eterogenea, il modello di ricerca di tipo tradizionale è stato il principale fattore limitante lo sviluppo delle conoscenze sulla patologia, fino a un decennio fa. La creazione, nel 2012, del *Castleman Disease Collaborative Network* (CDCN) (www.cdcn.org) ha dato un notevole impulso allo sviluppo della ricerca clinica e di laboratorio, soprattutto nella forma iMCM HHV8-, che ha un andamento particolarmente

La creazione del Castleman Disease Collaborative Network ha dato un notevole impulso alla ricerca su questa malattia estremamente rara ed eterogenea

te aggressivo (10). Lo sforzo condiviso ha portato, nel 2016, alla creazione di un Registro della Malattia di Castleman (ACCELERATE), in cui sono coinvolti direttamente i pazienti (10). Successivamente, è stata istituita una biobanca, la *Castleman Disease Biobank* (Castlebank), in cui vengono collezionati campioni di sangue e/o tessuto, in modo da poter sviluppare una ricerca clinica e di laboratorio che potrà portare nel prossimo futuro a importanti miglioramenti, soprattutto nelle forme più rare e complesse.

Bibliografia

1. Soumerai JD, Sohani AR, Abramson JS. Diagnosis and management of Castleman disease. *Cancer Control*. 2014; 21: 266-278.
2. Phulware RH, Ramteke P, Yadav R, et al. Cytology of Castleman's disease (hyaline-vascular type) masquerading as Hodgkin's lymphoma *Am J Blood Res*. 2022;12(6):196-200.
3. Yoshizaki K, Murayama S, Ito H, Koga T. The Role of Interleukin-6 in Castleman Disease. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2018;32(1):23-36.
4. He L, Chen Y, Tan X, et al. 18F-FDG PET/CT and contrast-enhanced CT in the diagnosis of Castleman disease. *Jpn J Radiol*. 2023;41(1):98-107.
5. van rhee F, Greenway A, Stone K. Treatment of Idiopathic Castleman Disease. *Hematol Oncol Clin N Am*, 2018;32:89-106.
6. Fajgenbaum DC, Uldrick TS, Bagg A, et al. International, evidenced-based consensus diagnostic criteria for HHV-8 - negative/idiopathic multicenter Castleman disease. *Blood*. 2017;129:1646-1657.
7. Oksenhendler E, Boutboul D, Galicier L. Kaposi sarcoma-associated herpesvirus/human herpesvirus 8-associated lymphoproliferative disorders. *Blood* 2019; 133(11):1186-1190.
8. van Rhee F, Wong RS, Munshi N, et al. Siltuximab for multicentric Castleman's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol*. 2014;15(9):966-74.
9. Dispenzieri A, Fajgenbaum DC. Overview of Castleman Disease. *Blood*. 2020;135(16):1353-1364.
10. Fajgenbaum DC, Ruth JR, Kelleher D, et al. The collaborative network approach: a new framework to accelerate Castleman's disease and other rare disease research. *Lancet Haematol*, 2016;3:e150-e152.



Amiloidosi da transtiretina: iter diagnostico e approccio terapeutico

Alberto è un uomo di 68 anni che presenta numerosi fattori di rischio cardiovascolare: è affetto da cardiopatia ipertensiva, con un buon controllo della pressione a domicilio con terapia specifica che assume regolarmente. Conduce una vita attiva partecipando a corse amatoriali in bicicletta. Esegue da anni visite cardiologiche con elettrocardiogramma (ECG) ed ecocardiogramma per poter proseguire l'attività sportiva.

Da un anno lamenta un progressivo peggioramento della tolleranza allo sforzo per dispnea per sforzi moderati (classe NYHA II) che attribuisce all'età e al decondizionamento fisico dopo il periodo del *lock-down*, durante il quale è anche aumentato di peso.

Accede in Pronto Soccorso del nostro ospedale per dolore toracico e qui, nel sospetto di sindrome coronarica acuta, vengono eseguiti un ECG ed il dosaggio seriato della troponina sierica ad alta sensibilità.

L'ECG (Fig. 1A) mostra bassi voltaggi nelle derivazioni periferiche (specialmente se confrontati al quadro ecocardiografico di nota ipertrofia ventricolare sinistra) e delle onde Q (segno di pregressa necrosi) in V1 e V2, ma non sono presenti alterazioni acute della ripolarizzazione suggestive di ischemia. Il dosaggio della troponina mostra elevati valori pur in assenza di variazioni significative a distanza di 1 e 3 ore (troponina I ultrasensibile: 68 - 72- 74 ng/l con valore nor-

male < 4 ng/l), l'NTproBNP (frammento amino terminale del peptide natriuretico cerebrale) è pari a 1010 pg/ml (valore normale < 450 pg/ml).

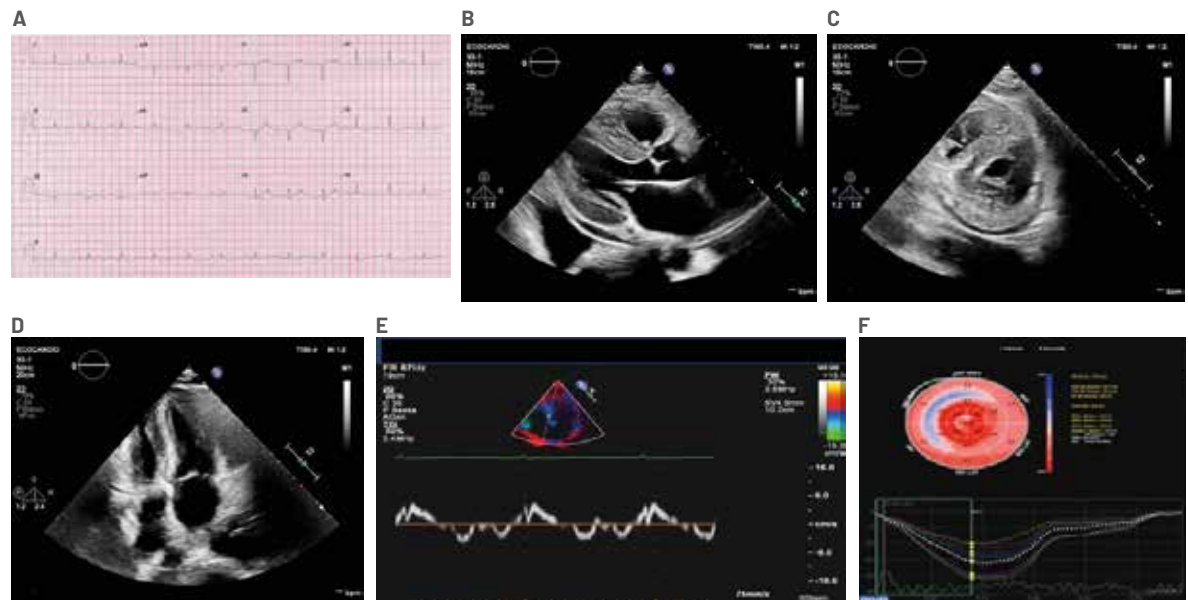
L'ecocardiogramma (Fig. 1B-F) mostra un ventricolo sinistro di normali dimensioni con funzione sistolica globale e segmentaria conservata (frazione di eiezione: 62%) e spessori parietali marcatamente aumentati in modo concentrico. Sono evidenti anche: a) un'ipertrofia del ventricolo destro; b) un ispessimento delle valvole con insufficienza mitralica lieve; c) un versamento pericardico minimo; d) una disfunzione diastolica. A fronte di una funzione sistolica preservata le velocità al doppler tissutale pulsato sono ridotte (Onda S settale 5 cm/s) e il *global longitudinal strain* (GLS) risulta ai limiti inferiori (-17%) con un risparmio dei segmenti apicali (*apical sparing*).

A questo punto viene sospettata un'amiloidosi cardiaca e viene eseguita una scintigrafia ossea *total-body* con difosfonato (DPD) che mostra una moderata captazione cardiaca con riduzione della captazione ossea (Bologna score 2) (Fig. 2). Gli esami di laboratorio per la ricerca di una componente monoclonale mostrano una positività dell'immunofissazione sierica per IgA kappa, con dosaggio delle catene libere kappa aumentate: 52,6 mg/l e un rapporto kappa/lambda alterato: 1,8.

Viene spiegata al paziente l'importanza di raggiungere una diagnosi eziologica precisa specialmente alla luce delle possibilità terapeutiche oggi disponibili e Alberto accetta di sottoporsi ad una biopsia endomiocardica (un esame eseguito in regime di *Day Hospital* tramite accesso giugulare in anestesia locale). La biopsia conferma la presenza di depositi di amiloide, ma l'analisi immunoistochimica non risulta dirimente, mostrando una reattività diffusa sia per la

Scintigrafia ossea total-body ed esami di laboratorio non sono sufficienti a raggiungere una diagnosi di certezza e il paziente viene così sottoposto a biopsia endomiocardica e spettrometria di massa

fig. 1 ECG ed ecocardiogramma



A: ECG che evidenzia tendenza ai bassi voltaggi periferici e complesso QS in V1 e V2
 B-F: Ecocardiogramma che evidenzia marcato aumento degli spessori parietali del ventricolo sinistro, ipertrofia del ventricolo destro, ispessimento delle valvole e del setto interatriale, versamento pericardico, ridotte velocità al doppler tissutale pulsato e risparmio apicale al Bull's eye

transtiretina che per le catene kappa e lambda. Solo la spettrometria di massa permetterà di raggiungere la diagnosi definitiva di amiloidosi da transtiretina. Il paziente viene, infine, sottoposto ad analisi genetica che risulta positiva per la mutazione Ile68Leu, tipica nella regione dell'appennino Tosco-Emiliano. Sulla base dell'analisi genetica, viene posta una diagnosi definitiva di amiloidosi cardiaca da transtiretina, secondaria a mutazione Ile68Leu, con associata gammopatia monoclonale. La valutazione del quadro neurologico è risultata negativa e Alberto ha iniziato terapia specifica con tafamidis 61 mg.

Discussione

L'amiloidosi cardiaca è una patologia causata dalla deposizione progressiva di diverse proteine nell'interstizio di diversi organi e tessuti.

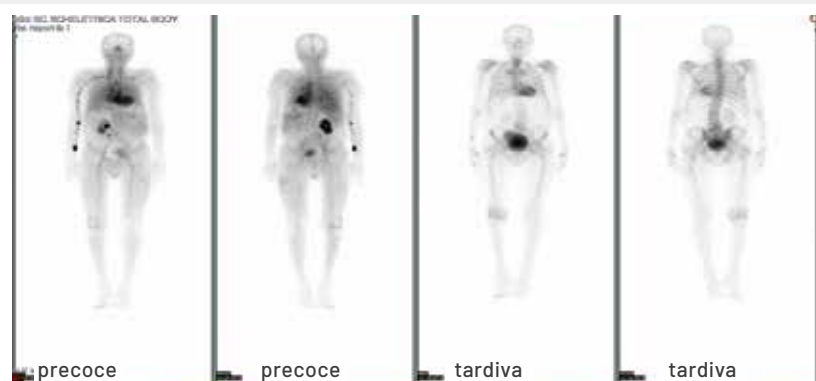
Le forme che più frequentemente interessano il cuore sono quella da catene leggere delle immunoglobuline e quella da transtiretina sia nella sua forma mutata che in quella *wild-type* (1). È una patologia rara e poco conosciuta, sottodiagnosticata per

l'aspecificità dei sintomi iniziali (2-3). Questo caso evidenzia alcuni aspetti importanti:

- è necessario "porre il sospetto" per poter giungere ad una diagnosi corretta: il paziente era seguito in ambiente cardiologico da anni, ma il suo quadro ecocardiografico era stato "etichettato" come cardiopatia ipertensiva e mai ridiscusso (4)
- grazie all'algoritmo di Gillmore è possibile raggiungere una diagnosi di certezza in un'ampia quota di pazienti mediante una scintigrafia ossea *total-body* ed i corretti esami di laboratorio (immunofissazione sierica, immunofissazione urinaria, dosaggio delle catene leggere libere kappa e lambda)(5-6)
- nei casi in cui l'applicazione dell'algoritmo dia-

Nel caso di diagnosi di amiloidosi da transtiretina è opportuna un'analisi genetica per individuare le forme associate a mutazione

fig. 2 Scintigrafia ossea total body con ^{99m}Tc DPD



L'esame dimostra moderata captazione cardiaca e lieve attenuazione della captazione ossea alle sequenze tardive (visual score 2)

La collaborazione multispecialistica è fondamentale nella gestione del paziente, che oggi dispone di diverse linee di trattamento

Conclusioni

Nell'amiloidosi cardiaca, così come in altre patologie, il sospetto clinico è la chiave di volta per la corretta cura del

gnostico non invasivo non porti ad una diagnosi di certezza, è necessario "andare a fondo" con esami di secondo livello (in questo caso una biopsia endomiocardica) che permettano di raggiungere una corretta diagnosi eziologica, dal momento che la forma di amiloidosi da transtiretina e quella da catene leggere hanno prognosi e trattamenti molto differenti (7)

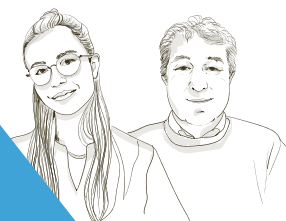
- ad oggi l'amiloidosi da transtiretina non è più una patologia incurabile, per cui il raggiungimento di una corretta diagnosi ha delle implicazioni terapeutiche importanti (8-9)
- l'amiloidosi è una malattia sistemica e la collaborazione di diversi specialisti (in questo caso cardiologo, ematologo, anatomopatologo e neurologo) è fondamentale nella gestione del paziente.

paziente. La prevalenza di amiloidosi cardiaca tra i pazienti con ipertrofia ventricolare sinistra e funzione sistolica preservata non è trascurabile e numerose *Red Flags* possono aiutarci nel sospettare questa patologia ed avviare il corretto iter diagnostico. La disponibilità di diverse linee di trattamento obbliga il clinico al raggiungimento di una corretta diagnosi di certezza per le importanti implicazioni prognostiche che ne derivano.

Nei pazienti con gammopatia monoclonale è inoltre necessario proseguire il monitoraggio laboratoristico (immunofissazione sierica, urinaria, dosaggio delle catene leggere libere kappa e lambda e proteinuria delle 24 ore) per intercettare un eventuale sviluppo di amiloidosi da catene leggere in sovrapposizione alla malattia da transtiretina.

Bibliografia

1. Garcia-Pavia P, Rapezzi C, Adler Y, et al. Diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis: a position statement of the ESC Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J*. 2021;42(16):1554-1568.
2. Merlo M, Pagura L, Porcari A, et al. Unmasking the prevalence of amyloid cardiomyopathy in the real world: results from Phase 2 of the AC-TIVE study, an Italian nationwide survey. *Eur J Heart Fail*. 2022;24(8):1377-1386.
3. Rapezzi C, Quarta CC, Obici L, et al. Disease profile and differential diagnosis of hereditary transthyretin-related amyloidosis with exclusively cardiac phenotype: an Italian perspective. *Eur Heart J*. 2013;34(7):520-8.
4. Rapezzi C, Arbustini E, Caforio AL, et al. Diagnostic work-up in cardiomyopathies: bridging the gap between clinical phenotypes and final diagnosis. A position statement from the ESC Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J*. 2013;34(19):1448-58.
5. Perugini E, Guidalotti PL, Salvi F, et al. Noninvasive etiologic diagnosis of cardiac amyloidosis using ^{99m}Tc-3,3-diphosphono-1,2-propionidicarboxylic acid scintigraphy. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46(6):1076-84.
6. Gillmore JD, Maurer MS, Falk RH, et al. Nonbiopsy Diagnosis of Cardiac Transthyretin Amyloidosis. *Circulation*. 2016;133(24):2404-12.
7. Maleszewski JJ. Cardiac amyloidosis: pathology, nomenclature, and typing. *Cardiovasc Pathol*. 2015;24:343-350.
8. Grogan M, Scott CG, Kyle RA, et al. Natural History of Wild-Type Transthyretin Cardiac Amyloidosis and Risk Stratification Using a Novel Staging System. *J Am Coll Cardiol*. 2016 Sep 6;68(10):1014-20. doi: 10.1016/j.jacc.2016.06.033. Erratum in: *J Am Coll Cardiol*. 2017 Jun 13;69(23):2882. PMID: 27585505.
9. Emdin M, Aimo A, Rapezzi C, et al. Treatment of cardiac transthyretin amyloidosis: an update. *Eur Heart J*. 2019;40(45):3699-3706.



La sindrome CHARGE

Gioele ha 8 mesi. Il suo peso alla nascita si attestava fra il 25° e il 50° percentile e ha mantenuto una crescita costante. Riscontro all'ecografia prenatale di arco aortico destro. Alla nascita, note dismorfiche al viso: deviazione a sx della rima orale durante il pianto, incompleta chiusura dell'occhio sx, padiglioni auricolari squadrati e a coppa.

Diagnosticata una ipoacusia trasmissiva destra e neurosensoriale sinistra per cui si decide di eseguire una valutazione oculistica con riscontro di coloboma corioretinico bilaterale e lagofalmo monolaterale. Si effettua dunque una RMN encefalo che documenta una ipoplasia dei canali semicircolari. Nel sospetto di sindrome CHARGE, si procede ad analisi genetica NGS che rileva una variante in eterozigosi dell'introne 25 del gene CHD7 (variante patogenetica). In Gioele sono assenti le alterazioni ORL tipiche del quadro CHARGE e i disturbi del sonno così come le alterazioni dell'alimentazione. Dal punto di vista del neurosviluppo riscontro di ipotonia generalizzata, prevalentemente assiale, motricità spontanea ridotta, deficit di fissazione dello sguardo e dell'inseguimento visivo.

La sindrome CHARGE

La sindrome CHARGE è una sindrome malformativa derivante nella maggior parte dei casi da mutazioni di una delle due copie del gene CHD7 (1). Il termine

Coloboma, difetti cardiaci, atresia delle coane, ritardo di crescita e sviluppo, malformazioni genitourinarie e anomalie dell'orecchio costituiscono le caratteristiche principali della sindrome

CHARGE è un acronimo delle caratteristiche principali: coloboma oculare (*Coloboma*), difetti cardiaci (*Heart defect*), atresia delle coane (*Atresia choanae*), ritardo della crescita e/o dello sviluppo (*Retarded of growth and development*), malformazioni genitourinarie (*Genital hypoplasia*), anomalie dell'orecchio (*Ear anomalies*) funzionali (*ipoacusia neurosensoriale*) e strutturali a carico dei padiglioni auricolari (2) (Fig. 1). L'incidenza è stimata tra 1/8500 e 1/15000 nati (3). La mortalità infantile è significativa quando presenti malformazioni cardiache, del sistema nervoso centrale, delle coane o atresia esofagea (4). In assenza di tali malformazioni la sopravvivenza non è significativamente compromessa; sono noti pazienti che hanno raggiunto l'età adulta (5).

Elementi di sospetto

Le malformazioni descritte nell'acronimo rappresentano i primi elementi di sospetto. I pazienti possono però giungere all'osservazione clinica anche in relazione a problemi di crescita e/o di sviluppo psicomotorio. Di seguito, i tratti somatici caratteristici: viso squadrato con diametro bifrontale stretto, naso largo, bocca piccola, labbro superiore invertito a forma di "V", padiglioni auricolari squadrati o a coppa, anteverni con lobulo assente e, spesso, con elice sottile. Tipica la piega palmare a forma di bastone da hockey. Quasi costanti le anomalie dei nervi cranici che rendono ragione della paralisi del nervo facciale (5).

Criteri diagnostici

La diagnosi di sindrome CHARGE è clinica, basata sulla presenza di criteri maggiori e minori (6). I criteri maggiori sono rappresentati da Coloboma, atresia delle Coane, Canali semicircolari ipoplasici (identi-

ficati come le 3C); i minori includono anomalie del rombencefalo, disfunzioni ipotalamo-ipofisarie, malformazioni dell'orecchio esterno/medio e degli organi mediastinici, ritardo psicomotorio/cognitivo (2). Il riscontro dei tre criteri maggiori è necessario e sufficiente per porre diagnosi. Si parla di sindrome CHARGE anche in presenza di 2 elementi maggiori e 3 criteri minori. Vi sono inoltre un fenotipo CHARGE parziale (due criteri maggiori e nessuno minore) ed uno atipico (un criterio maggiore e almeno tre minori)(6).

Auxologia

I pazienti affetti hanno di solito un peso e una lunghezza adeguati alla nascita, ma la maggior parte va incontro a scarsa crescita (2), in conseguenza alle problematiche nutrizionali/deglutitorie e ai difetti cardiaci. Meno frequente (10%) il riscontro di deficit di GH (5).

Malformazioni e complicanze mediche associate

Le malformazioni congenite più frequenti sono le cardiopatie (discreta prevalenza dei difetti tronco-conali), le anomalie oculari (coloboma), i difetti coanali (atresia/stenosi), la labio-palatoschisi (20-30%), l'atresia esofagea con o senza fistola tracheo-esofagea, le anomalie genitali (micropene e criptorchidismo nel maschio; anomalie uterine e delle labbra nelle femmine), le anomalie renali (disgenesia renale, rene a ferro di cavallo e doppio distretto) e le anomalie del sistema nervoso centrale (5). I disturbi dell'alimentazione (deficit della suzione, difficoltà di deglutizione, aspirazione cronica, reflusso gastro-esofageo) sono una tipica

Alla nascita i pazienti presentano solitamente peso e lunghezza adeguati, ma la maggior parte di essi va incontro a scarsa crescita e/o problemi di sviluppo psicomotorio

complicanza, conseguenza delle anomalie dei nervi cranici; spesso vi è necessità di alimentazione enterale. Frequente la presenza di deficit uditivo (neuro-sensoriale e/o trasmissivo) (2). Il riscontro di canali semicircolari assenti o ipoplasici comporta la presenza di disturbi dell'equilibrio da tenere in considerazione nella gestione quotidiana mentre l'ipoplasia dei bulbi olfattivi è alla base dell'ipo-anosmia (5). La gravità e l'estensione del coloboma oculare condizionano l'acuità visiva. Comune la fotofobia. In caso di paralisi del nervo facciale sono possibili le lesioni corneali (2). Raro il deficit di GH (10%), mentre frequente è l'ipogonadismo ipogonadotropo condizionante ipoplasia genitale e ritardo puberale (5). In una minoranza di pazienti viene riscontrato ipotiroidismo (10-15%) e nel 30% circa dei casi vi è insorgenza di epilessia. Riportate anomalie dentali (oligodontia, ritardo di eruzione dentaria). Anche il sonno può essere alterato (2).

Sviluppo psico-intellettuale

Presente un ritardo dello sviluppo psicomotorio di entità estremamente variabile e condizionata dalla presenza/gravità delle anomalie vestibolari e visive. Possibile compromissione dello sviluppo cognitivo; alcuni pazienti raggiungono dei valori di QI vicini alla

fig. 1 Anomalie strutturali tipiche del padiglione auricolare in pazienti CHARGE



Il 90-95% dei pazienti che soddisfa i criteri diagnostici presenta una mutazione o una delezione eterozigote a carico del gene CHD7

normalità, altri presentano alterazioni intellettive significative. L'acquisizione del linguaggio è variamente ritardata, condizionata dalla gravità dei deficit sensoriali (5).

Difetto genetico

Il gene associato alla sindrome CHARGE è CHD7, localizzato sul braccio lungo del cromosoma 8 (8q12). Tale gene codifica per una proteina della famiglia delle Elicasi leganti il DNA, deputata alla regolazione dell'espressione genica. Gli effetti delle alterazioni

di CHD7 dipendono dal tessuto in cui è espresso e dallo stadio della organogenesi (7). Il 90-95% dei pazienti che soddisfa i criteri diagnostici presenta una mutazione o una delezione eterozigote a carico di CHD7. La condizione presenta una trasmissione autosomica dominante e la maggioranza delle mutazioni sono eventi *de novo*. Descritte soprattutto mutazioni di tipo *nonsense* o *frameshift*, più rare le mutazioni *missense*, spesso con conseguenze cliniche più lievi (2).

Divulgazione di informazioni e sostegno

MONDO CHARGE (<https://mondocharge.it/>) è un'associazione fondata da persone con la sindrome CHARGE e dai loro familiari e ha come obiettivo principale quello di creare una rete di comunicazione e scambio d'informazioni fra i pazienti, le loro famiglie e gli operatori socio-sanitari.

Bibliografia

1. van Ravenswaaij-Arts C, Martin DM. New insights and advances in CHARGE syndrome: Diagnosis, etiologies, treatments, and research discoveries. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2017;175(4):397-406.
2. Hsu P, Ma A, Wilson M, et al. CHARGE syndrome: A review: A review of CHARGE syndrome. *J Paediatr Child Health.* 2014;50(7):504-11.
3. van Ravenswaaij-Arts CM, Hefner M, Blake K, Martin DM. CHD7 Disorder. In: Adam MP, Everman DB, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJ, et al., curatori. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993 [citato 9 marzo 2023]. Disponibile su: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1117/>
4. Issekutz KA, Graham JM, Prasad C, et al. An epidemiological analysis of CHARGE syndrome: Preliminary results from a Canadian study. *Am J Med Genet A.* 2005;133A(3):309-17.
5. Tajè S, Cianci P, Selicorni A. La sindrome CHARGE. *Medico E Bambino.* 2017;9:585-6.
6. Verloes A. Updated diagnostic criteria for CHARGE syndrome: A proposal. *Am J Med Genet A.* 2005;133A(3):306-8.
7. Bergman JEH, Janssen N, Hoefsloot LH, et al. CHD7 mutations and CHARGE syndrome: the clinical implications of an expanding phenotype. *J Med Genet.* 2011;48(5):334-42.



La terapia farmacologica con vosoritide nell'acondroplasia: presa in carico e prospettive future

L'acondroplasia (ACH) è la displasia scheletrica più frequente (prevalenza 1/25-30.000), ed è causata da una mutazione autosomica dominante a penetranza completa del gene *FGFR3* (*Fibroblastic Growth Factor Receptor-3*)(cromosoma 4p16.3), che fisiologicamente inibisce la crescita e la differenziazione dei condrociti. Attraverso una mutazione *Gain of Function* il recettore determina un'alterazione dell'ossificazione endocondrale.

Nella **tabella 1** sono descritte le principali caratteristiche cliniche e le principali comorbidità e complicanze dell'ACH. Poiché la complessità di tale condizione si ripercuote sul piano sociale ed emozionale con conseguenti difficoltà nel raggiungimento di una completa autonomia da parte delle persone che ne sono affette, le *Consensus Statement* europee ed internazionali auspicano che venga effet-

tuata la presa in carico multidisciplinare e multi-professionale in centri altamente specializzati.

La terapia

Le terapie mediche e chirurgiche attualmente disponibili consentono di prevenire e/o curare le complicanze di tale condizione. Al fine di migliorare la statura definitiva, le proporzioni corporee e le deformità scheletriche agli arti, è possibile effettuare l'intervento di allungamento degli arti inferiori e superiori, seppur con costi importanti dal punto di vista psico-fisico.

Vosoritide, analogo del peptide natriuretico di tipo C, è ad oggi l'unico farmaco disponibile per il miglioramento della velocità di crescita e la proporzione corporea nei soggetti con ACH.

La terapia, autorizzata nel 2021 dapprima dalla *Food and Drug Administration* (FDA) e successivamente dall'*European Medicines Agency* (EMA), agisce a livello della via di segnalazione cellulare a valle della mutazione di *FGFR3*, promuovendo l'ossificazione endocondrale.

A settembre 2022 l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), istituendo un registro dedicato, ha autorizzato vosoritide, con rimborsabilità, nei pazienti di età

Analogo del peptide natriuretico di tipo C, vosoritide è l'unico farmaco oggi disponibile per il miglioramento della velocità di crescita e della proporzione corporea

tab. 1 | **ACH: caratteristiche cliniche, comorbidità e complicanze**

Principali caratteristiche cliniche	Principali comorbidità e complicanze
<ul style="list-style-type: none"> Bassa statura disarmonica: statura media definitiva M=130 cm, F=125 cm Rizomelia Retrusione del terzo medio del volto Dita corte Mani a tridente Lordosi lombare Ipermobilità articolare 	<p>Complicanze ortopediche e neurochirurgiche:</p> <ul style="list-style-type: none"> Stenosi del forame magno Stenosi lombare <p>Altre complicanze ortopediche:</p> <ul style="list-style-type: none"> Varismo tibiale Cifosi e lordosi <p>Complicanze otorinolaringoiatriche:</p> <ul style="list-style-type: none"> Otitis medie ricorrenti Ipoacusia OSAS (sindrome apnee ostruttive del sonno) <p>Complicanze odontoiatriche:</p> <ul style="list-style-type: none"> Malocclusione Affollamento/disallineamento dentale <p>Altre complicanze:</p> <ul style="list-style-type: none"> Dolore cronico (soprattutto al rachide e agli arti inferiori) Sovrappeso e obesità Problematiche psico-sociali

Dopo 3, 6 e 12 mesi dall'avvio del trattamento si rende necessaria una rivalutazione clinica e antropometrica da parte di personale formato in ambito auxologico

compresa tra i 5 e i 14 anni e senza rimborsabilità per i pazienti tra i 2 e i 5 anni. Vosoritide è per uso sottocutaneo giornaliero ed è presente in 3 diversi dosaggi (0,4 mg, 0,56 mg o 1,2 mg). La dose indicata è di 15 µg/kg/die.

Le reazioni avverse sono di lieve entità: reazioni nel sito di iniezione (85%), vomito (27%) e ipotensione (13%). Più rare invece sono nausea, astenia, sincope, lipotimia e capogiri.

Risultati dei trial clinici ed effetto sulla crescita longitudinale

Gli studi di fase III dimostrano che l'incremento in termini di velocità di crescita è risultato pari a +1,57 cm/anno ($p < 0,0001$) e lo Z-score alla settimana 52 è risultato pari al +0,28 ($p < 0,0001$) a favore di vosoritide rispetto ai pazienti trattati con placebo. Considerando un deficit di crescita medio nei pazienti con ACH di 2,125 cm/anno, un miglioramento della velocità di crescita pari a 1,57 cm/anno, risulta in un ripristino del 74% della crescita fisiologica. Il miglioramento della velocità di crescita si mantiene

in 2 anni di trattamento in assenza, confermata, di effetti collaterali.

Inoltre l'aumento di altezza cumulativo in 2 anni e 5 anni è risultato rispettivamente di +3,34 cm (IC 95% 2,76, 3,93) e di +9,08 cm ($p = 0,0002$) rispetto ai controlli trattati con placebo.

In **tabella 2** sono elencati i trial clinici attualmente in corso.

Eleggibilità e monitoraggio

L'eleggibilità del paziente all'avvio della terapia viene valutata secondo il registro di monitoraggio AIFA, attraverso l'inserimento di parametri auxologici, clinici e genetici. Dopo 3, 6 e 12 mesi dall'avvio del trattamento è necessario che venga effettuata una rivalutazione clinica ed antropometrica da parte di personale formato in campo auxologico.

Un ruolo cardine all'avvio della terapia è assegnato all'educazione dei pazienti e delle famiglie, che vengono istruiti alla preparazione e somministrazione del farmaco in quanto parte attiva del processo terapeutico, favorendo l'aderenza al trattamento, i benefici terapeutici e la soddisfazione della cura.

Oltre la statura: prospettive future

In accordo con i dati ad oggi disponibili e con le opinioni degli esperti, ci si attende che l'utilizzo di vosoritide a lungo termine possa incidere non solo sulla statura finale e le proporzioni corporee, ma anche su altre complicanze quali la stenosi del canale rachideo, le deformità scheletriche e gli aspetti otorinolaringoiatrici.

Altri farmaci appartenenti a diverse classi farmacologiche sono attualmente in corso di sperimentazione: TKI (infigratinib), FGFR3 solubile (recifercept), anticorpi monoclonali (vofatamab), FGFR Inhibitor (ASP5878).

L'efficacia dei farmaci potenzialmente in grado di modificare il decorso dell'acondroplasia sarà da valutare alla luce dei dati relativi alla storia naturale dell'ACH ottenuti da studi prospettici longitudinali.

L'efficacia dei farmaci potenzialmente in grado di modificare il decorso dell'acondroplasia sarà da valutare alla luce dei dati relativi alla storia naturale dell'ACH ottenuti da studi prospettici longitudinali.

tab. 2 Vosoritide: trial clinici in corso		
NCT04554940	A Randomized, Controlled, Open-label Clinical Trial With an Open-label Extension to Investigate the Safety of Vosoritide in Infants and Young Children With Achondroplasia at Risk of Requiring Cervicomedullary Decompression Surgery	Data di avvio: ottobre 2020 Conclusione prevista: 2027
NCT03424018	A Phase 2 Open-Label Long-Term Extension Study to Evaluate the Safety and Efficacy of BMN 111 in Children With Achondroplasia	Data di avvio: giugno 2019 Conclusione prevista: dicembre 2026
NCT03197766	A Phase 3, Open-Label Long-Term Extension Study to Evaluate the Safety and Efficacy of BMN 111 in Children With Achondroplasia	Data di avvio: dicembre 2017 Conclusione prevista: giugno 2031
NCT02724228	A Phase 2, Open-Label, Extension Study to Evaluate the Long-Term Safety, Tolerability, and Efficacy of BMN 111 in Children With Achondroplasia	Data di avvio: gennaio 2016 Conclusione prevista: febbraio 2028

ClinicalTrials.gov

Bibliografia

- AIFA. Registro VOXZOGO (Acondroplasia) <https://www.aifa.gov.it/-/attivazione-web-e-pubblicazione-schede-di-monitoraggio-registro-voxzogo-acondroplasia>
- Aschenbrenner DS. New Drug Treats Pediatric Achondroplasia. Am J Nurs. 2022;122(3):18.
- Ciciriello S, Johnston RV, Osborne RH, et al. Multimedia educational interventions for consumers about prescribed and over-the-counter medications. Cochrane Database Syst Rev. 2013;(4):CD008416.
- Cormier-Daire V, AlSayed M, Ben-Omran T, et al. The first European consensus on principles of management for achondroplasia. Orphanet J Rare Dis. 2021;16(1):333.
- Hoover-Fong J, Cheung MS, Fano V, et al. Lifetime impact of achondroplasia: Current evidence and perspectives on the natural history. Bone. 2021; 146:115872.
- Legare JM. Achondroplasia. 1998 Oct 12 [updated 2022 Jan 6]. In: Adam MP, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Gripp KW, Amemiya A, editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2023.
- Pauli RM. Achondroplasia: a comprehensive clinical review. Orphanet J Rare Dis. 2019;14(1):1.
- Savarirayan R, Baratela W, Butt T, et al. Literature review and expert opinion on the impact of achondroplasia on medical complications and health-related quality of life and expectations for long-term impact of vosoritide: a modified Delphi study. Orphanet J Rare Dis. 2022;17(1):224.
- Savarirayan R, Ireland P, Irving M, et al. International Consensus Statement on the diagnosis, multidisciplinary management and lifelong care of individuals with achondroplasia. Nat Rev Endocrinol. 2022;18(3):173-189.
- Savarirayan R, Tofts L, Irving M, et al. Once-daily, subcutaneous vosoritide therapy in children with achondroplasia: a randomised, double-blind, phase 3, placebo-controlled, multicentre trial. Lancet. 2020 Sep 5;396(10252):684-692.
- Savarirayan R, Tofts L, Irving M, et al. Safe and persistent growth-promoting effects of vosoritide in children with achondroplasia: 2-year results from an open-label, phase 3 extension study. Genet Med. 2021;23(12):2443-2447.
- Wrobel W, Pach E, Ben-Skowronek I. Advantages and Disadvantages of Different Treatment Methods in Achondroplasia: A Review. Int J Mol Sci. 2021;22(11):5573.



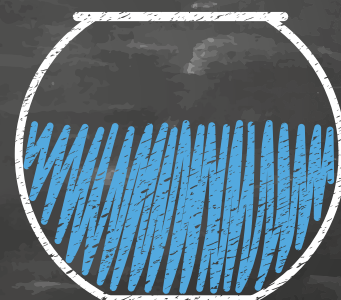
La Rivista Italiana delle Malattie Rare

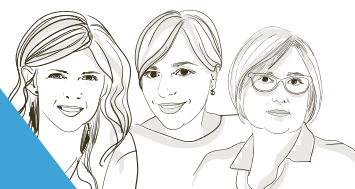


Una proposta educativa a 360°:

- la Rivista
- il portale Web
- il Corso online di Formazione a Distanza

www.malattierare.eu
per leggere MR e i supplementi,
richiedere la Rivista, contattare la redazione
e per accedere alla FAD di MR





La carenza dei farmaci: lo stato dell'arte

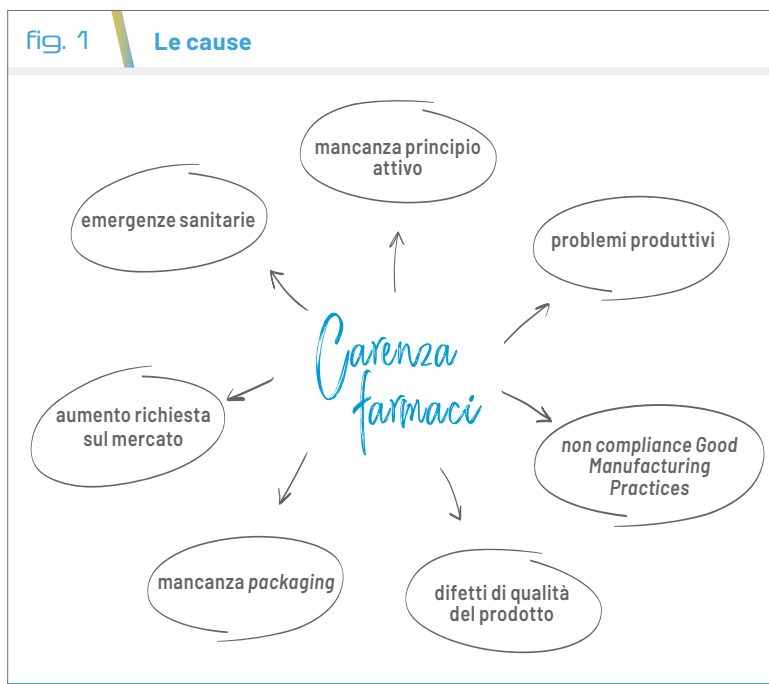
L'Italia sta affrontando, come altri Paesi a livello europeo e internazionale, la problematica delle carenze in ambito farmaceutico. Le difficoltà di approvvigionamento dei farmaci, specialmente a brevetto scaduto, sono in aumento. La guerra in Ucraina e la recente pandemia da COVID-19 hanno aggravato la condizione di carenza che stenta a risolversi.

I termini carenza e indisponibilità indicano, rispettivamente, l'impossibilità e la difficoltà di reperimento di un prodotto. Un medicinale "carente" non è reperibile sull'intero territorio nazionale, in quanto il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio non può, temporaneamente, assicurare una fornitura adeguata e continua. Motivazioni che conducono alla carenza di un farmaco sono la mancata reperibilità del principio attivo o del *packaging*, problemi nella produzione, disposizioni di natura regolatoria quali la non compliance alle *Good Manufacturing Practices* o difetti di qualità, aumento imprevisto della richiesta sul mercato oppure, come sperimentato nel periodo pandemico, emergenze sanitarie nel Paese di produzione (Fig. 1).

Un medicinale è, invece, "indisponibile" quando vi è difficoltà di reperimento non correlata a problematiche nella produzione, ma ad anomalie nel canale distributivo; pertanto, l'indisponibilità non si manifesta in maniera omogenea su tutto il territorio nazionale.

Il problema della carenza ha ricevuto attenzione, pubblica e politica, a livello europeo ed è stato identificato come una difficoltà di rilievo maggiore per la salute pubblica. A dicembre 2016, l'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) e l'*Heads of Medicines Agencies* hanno creato una *task force* per la valutazione della disponibilità di medicinali. A luglio 2019 è stata pubblicata una guida alla *good practice* che fornisce i principi chiave per le autorità

La carenza in ambito farmaceutico rappresenta un problema di rilievo per la salute pubblica a livello europeo ed internazionale



regolatorie europee circa la comunicazione sulle carenze e i problemi di disponibilità, tra questi la creazione e l'aggiornamento di un elenco di farmaci carenti. Nel 2020, l'81% delle autorità regolatorie aveva reso pubblico l'elenco sul proprio sito web, incrementando la trasparenza per i pazienti e per gli operatori sanitari, entrambi direttamente coinvolti. La ricerca di prodotto analogo disponibile, anche all'estero, non sempre si conclude positivamente, implicando la variazione della terapia o addirittura una sua interruzione; evidenti sono quindi le ricadute cliniche, con un potenziale aumento del rischio di errore terapeutico e diminuzione della fiducia riposta nel Sistema Sanità. A febbraio 2023 AIFA ha pubblicato e condiviso con associazioni di categoria una guida per i farmacisti operanti sul territorio per supportare i pazienti nel caso di medicinali mancanti.

Informazioni sulla carenza in uno o più Stati membri sono rese disponibili dall'EMA insieme ai dati sulle carenze critiche monitorate a livello europeo dal gruppo di lavoro SPOC (*Medicine Shortages Single Point Of Contact*). Questo gruppo, formalmente definito nel maggio 2022 in accordo con il Regolamento Europeo 2022/123, è basato sul *network* SPOC pilota, stabilito dalla *task force* ad aprile 2019, al fine di migliorare la condivisione delle informazioni tra gli Stati membri, l'EMA e la Commissione europea. La stesura di liste dei principali gruppi terapeutici di farmaci utilizzati nei reparti di emergenza, chirurgici o di terapia intensiva è una delle priorità del gruppo.

L'EMA sta approntando una piattaforma di sorveglianza a livello europeo che consentirà di avere una gestione centralizzata per la prevenzione, la notifica, il monitoraggio e la gestione delle carenze

Il Regolamento Europeo 2022/123, effettivo dall'1 marzo 2022, ha lo scopo di responsabilizzare l'Europa a reagire a crisi sanitarie in maniera veloce, efficiente e coordinata. Alcuni processi impostati dall'EMA nel periodo pandemico sono stati formalizzati con questo Regolamento; nuovi obiettivi di EMA sono il monitoraggio e la mitigazione di carenze di medicinali critici, potenziali o correnti, e l'attività di supporto scientifico per un tempestivo sviluppo di farmaci di alta qualità, sicuri ed efficaci durante le emergenze di sanità pubblica.

L'EMA sta approntando una piattaforma di sorveglianza a livello europeo che sarà disponibile da febbraio 2025; ciò consentirà di avere una gestione centralizzata delle carenze per quanto concerne la notifica, la prevenzione, il monitoraggio e la gestione. Si ritiene che la soluzione migliore sia la gestione diretta del problema da parte delle autorità regolatorie nazionali, con la tempestiva importazione, in collaborazione con le industrie farmaceutiche interessate, dai Paesi ove è disponibile il farmaco carente.

Bibliografia

- Abed I, Burgos JG, Knudsen Y. Public information on shortages in the EU/EEA: improvements made between 2018 and 2020. *Eur J Hosp Pharm.* 2023 Feb 8;ejhpharm-2022-003554. doi: 10.1136/ejhpharm-2022-003554. Online ahead of print.
- Shukar S, Zahoor F, Hayak K, et al. Drug shortage: Causes, Impact, and Mitigation strategies. *Front Pharmacol.* 2021; 12:693426.
- European Commission, Future-proofing pharmaceutical legislation – study on medicines shortages – Final Report, November 2021.
- <https://www.aifa.gov.it/farmaci-carenti>
- <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/availability-medicines/public-information-medicine-shortages#ema-shortages-catalogue-section>



Trapianto di organi e malattie rare

Organ donation from patients with a rare disease is often safe: the Italian guidelines

Dallapiccola B, Moriconi S, Rugge M et al. Clinical Transplantation. 2022;36(9):e14769.

Riassunto

La valutazione dell'idoneità di un potenziale donatore di organi (soggetto andato incontro a morte accertata con criteri neurologici o cardiaci) comporta un complesso processo multidisciplinare e coinvolge tutti i livelli del *network* trapiantologico: ospedale, coordinamento regionale e coordinamento nazionale. Sulla base dei dati raccolti, i potenziali donatori vengono classificati come idonei a rischio "standard", idonei a rischio "non standard" o non idonei e - per donatori a rischio "non standard" - si richiede ai riceventi di esprimere il proprio consenso informato.

Nel periodo 2017-2019 il Centro Nazionale Trapianti (CNT) ha documentato la presenza di una malattia rara nell'1% circa dei potenziali donatori italiani. L'utilizzo di organi da donatori con malattie rare implica una valutazione preliminare delle seguenti possibilità:

- trasmissione della malattia al ricevente (come ad esempio nel caso del trapianto di un fegato incapace di produrre un determinato enzima);
- perdita di funzione dell'organo donato con rischio per la sopravvivenza del ricevente (ad esempio per trapianto di un cuore che svilupperà insufficienza o disturbi del ritmo da evoluzione della malattia di base).

Nell'assegnazione di ciascun organo si dovrà inoltre stabilire un livello di rischio specifico che tenga conto di molteplici fattori.

Un Gruppo di lavoro appositamente costituito dal

Consiglio Superiore di Sanità ha valutato 493 malattie rare e prodotto un rapporto sulla utilizzabilità ai fini del trapianto dei diversi organi (rene, fegato, cuore, polmone e pancreas). Il lavoro dimostra con chiarezza come la presenza di una malattia rara nel potenziale donatore non rappresenti "per sé" una controindicazione all'utilizzo degli organi. In particolare, è stato evidenziato come nei donatori affetti da una malattia rara circa l'80% degli organi siano idonei per il trapianto, approssimativamente il 7% non siano utilizzabili e il 14% possano essere proposti come non standard con un rischio accettabile. Per quest'ultima categoria di organi è raccomandabile, secondo le indicazioni del CNT, un *follow-up* specifico.

Particolari valutazioni riguardano invece le malattie mitocondriali, che rappresentano una quota importante delle malattie rare. Considerata l'estrema eterogeneità di tali affezioni, la decisione sull'utilizzo degli organi da un potenziale donatore affetto necessita, ove possibile, di una precisa diagnosi genetica sia nelle forme adulte che in quelle pediatriche e comunque pone la quasi totalità delle condizioni a rischio non standard.

Commento

La valutazione di idoneità del donatore di organi e tessuti è finalizzata a ridurre al minimo il rischio di trasmissione di malattie dal donatore al ricevente in seguito al trapianto. L'utilizzo di organi da donatori affetti da malattie rare è limitato e, in assenza

di linee guida condivise, le decisioni in merito vengono in genere prese empiricamente sulla base dell'esperienza dei clinici coinvolti. Considerando l'esiguità delle evidenze relative all'outcome dei trapianti di organi prelevati da donatori affetti da malattie rare, il CNT promuove una raccolta di dati finalizzata all'utilizzo sicuro degli organi. Tale esigenza pone ancora una volta l'accento sull'importanza di una diagnosi corretta delle malattie rare e di una caratterizzazione biochimica e genetica dei pazienti anche come potenziali donatori. Le possibilità di utilizzo che emergono dallo studio sono tutt'altro che trascurabili e meritano di essere vagliate, considerando la generale carenza di organi per il trapianto e la elevata mortalità nelle persone in lista di attesa. Gli autori formulano inoltre una serie di raccomandazioni che presuppongono un

buon livello di collaborazione tra i clinici, la disponibilità di efficaci sistemi informatici e la possibilità di tempestive valutazioni multidisciplinari.

La rarità di una malattia non può rappresentare un ostacolo per studiare al meglio delle possibilità ogni potenziale donatore, procurare tutte le informazioni disponibili per fornirle ai Centri trapianto e supportare chi gestisce un paziente nel difficile compito di valutare quale sia il differenziale di rischio tra il permanere in lista d'attesa e quello di ricevere un organo in condizioni particolari. Rimanendo fondamentali la valutazione del rischio del donatore e la idoneità degli organi da proporre al trapianto secondo le linee di indirizzo fornite dal CNT, le indicazioni messe a disposizione possono contribuire a migliorare le conoscenze e il razionale utilizzo degli organi a fini di trapianto.

The frequency of rare and monogenic diseases in pediatric organ transplant recipients in Italy

Vaisitti T, Peritore D, Magistroni P, et al. *Orphanet J Rare Dis.* 2021 Sep 4;16(1):374.

Riassunto

L'articolo di Vaisitti et al. presenta un'analisi delle malattie genetiche rare che hanno portato al trapianto di organi in un'ampia coorte di pazienti italiani sottoposti a trapianto dal 2002 al 2019, con un focus specifico sulla popolazione pediatrica. Lo studio ha rilevato che oltre il 92% dei pazienti pediatrici sottoposti a trapianto aveva una diagnosi di malattia rara, di questi quasi il 66% era affetto da una patologia monogenica. Le malattie più comuni che portano all'insufficienza d'organo e al trapianto variavano tra le coorti pediatriche e adulte. Inoltre il confronto fra i pazienti pediatrici e quelli adulti evidenzia una maggior sopravvivenza a 10 anni dell'organo trapiantato nei pazienti pediatrici (con l'eccezione del polmone, in cui l'alta prevalenza di pazienti affetti da fibrosi cistica correla con una peggiore prognosi). Confrontando la sopravvivenza degli organi trapiantati per malattie rare rispetto a quelli trapiantati per altre cause, e quella per gli organi trapiantati per condizioni rare monogeniche rispetto a quelle non monogeniche, non sono state riscontrate differenze significative per i trapianti di rene e

polmone. Nel caso dei trapianti di fegato i pazienti affetti da malattie rare presentavano una maggior sopravvivenza dell'organo trapiantato, al contrario di quanto accadeva per i trapianti di cuore.

Ultimo dato degno di nota è quello relativo al fatto che il 17.8% dei pazienti viene sottoposto a trapianto senza una diagnosi, raggiungendo dei picchi superiori al 30% nel caso del trapianto di cuore e di polmoni.

Commento

Questo studio fornisce preziose informazioni sulle principali cause genetiche delle malattie rare che portano all'insufficienza d'organo e al trapianto sia negli adulti che nei bambini. In base ai dati presentati occorre certamente prevedere un migliore *work-out* diagnostico all'interno del percorso trapiantologico includendo, a seconda dei casi, valutazioni laboratoristiche (comprese quelle immunologiche e metaboliche), biotipiche, strumentali, e, soprattutto, genetiche, sfruttando al meglio le possibilità messe a disposizione dalle tecnologie di *Next Generation Sequencing*.



Associazione Famiglie COL4A1-A2 APS

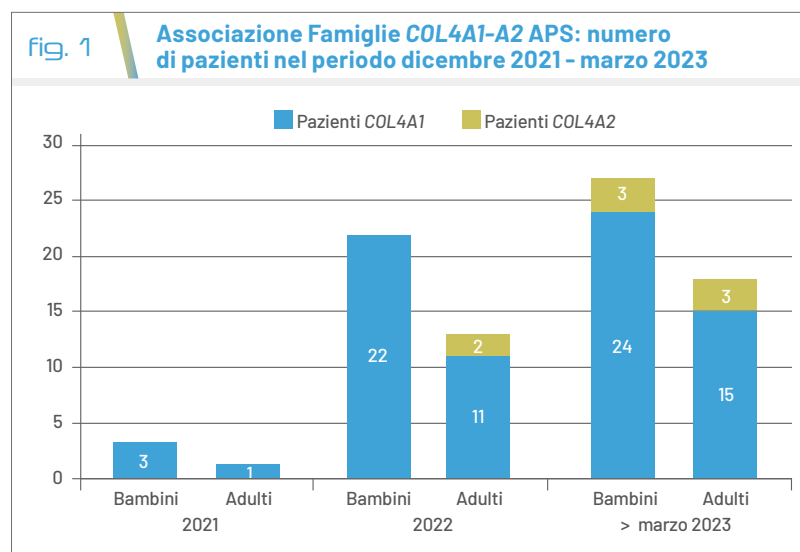
L'Associazione Famiglie COL4A1-A2 APS è nata a dicembre 2021 dall'incontro di alcuni familiari di persone affette dalla sindrome COL4A1-A2. Quando ci siamo costituiti contavamo 4 pazienti, di cui 3 bimbi e 1 adulto; oggi in Italia i pazienti sono 45 (Fig. 1), mentre nel mondo ne risultano circa 500, ma siamo consapevoli che tale dato, sia sul nostro territorio che a livello globale, è di gran lunga sottostimato. Questa malattia genetica ultrarara e multisistemica è anche detta disordini correlati ai geni COL4A1 e COL4A2, mentre negli Stati Uniti è nota come sindrome Gould, dal nome del dottor Douglas Gould, il ricercatore che per primo ha individuato la mutazione di questi geni e che tuttora è impegnato nella ricerca scientifica nel laboratorio che prende il suo nome presso l'Università di San Francisco. La trasmissione di questa malattia genetica ultrarara è autosomica dominante sebbene in diversi

casi la mutazione si presenti *de novo*. È spesso caratterizzata dall'anomalia dei piccoli vasi cerebrali (che portano a *stroke*/emorragie spesso già in fase prenatale), difetti dello sviluppo oculare, disturbi muscolari, disturbi a carico dei reni, fegato e cuore.

Quando ci siamo costituiti, il nostro primo obiettivo è stato quello di essere un punto di riferimento e supporto per le famiglie che ricevono una diagnosi di mutazione COL4A1-A2 in quanto riteniamo fondamentale sostenerle, informarle e supportarle in una rete di mutuo aiuto. Oggi siamo la prima ed unica Associazione di familiari di pazienti COL4A1 e COL4A2 in Italia e anche in Europa.

Da un primo confronto con le altre famiglie, ci siamo resi conto che i pazienti pediatrici mostravano i quadri più severi e per questo avevano bisogno di una presa in carico multidisciplinare. Ci

siamo quindi attivati nel corso di quest'anno per "costruire" una rete di clinici. Abbiamo iniziato a collaborare con i maggiori ospedali pediatrici (e a seguire anche con alcuni centri per adulti), par-



Consentire ai pazienti l'accesso a una presa in carico multidisciplinare e coordinata oltre che a follow-up periodici rimane tra gli obiettivi principali dell'Associazione

tendo *in primis* da un contatto con le unità che abbiamo considerato *entry points*, ovvero nella maggior parte dei casi quelle di neuropsichiatria infantile o le *stroke-unit*: difatti un elemento ricorrente, soprattutto nella fascia pediatrica, sono gli *stroke* e le emorragie ad insorgenza prenatale.

L'obiettivo era (ed è) consentire ai pazienti e alle loro famiglie di avere accesso sia ad una presa in carico multidisciplinare e coordinata nell'età pediatrica e nell'età adulta sia ai *follow-up* periodici. Contemporaneamente abbiamo lavorato per diffondere la conoscenza della malattia a livello territoriale in modo da facilitare la cooperazione tra punti di coordinamento centrali e territorio e consentire il prosieguo della presa in carico nella regione di appartenenza dei pazienti.

Oggi si conosce ancora molto poco dei disturbi correlati alla mutazione dei geni *COL4A1-A2*. Siamo quindi focalizzati sulle azioni di sensibilizzazione, in quanto vorremmo che si conoscessero meglio le caratteristiche di questa sindrome a livello clinico, sanitario e sociale, e, assieme alle Federazioni e Alleanze di malattie rare, stiamo lavorando per far ascoltare anche la nostra voce.

Poiché la mutazione dei geni *COL4A1-A2* è poco conosciuta e ad oggi non esiste cura per i pazienti che ne sono affetti, le nostre iniziative, in particolare modo le raccolte fondi dell'Associazione, sono finalizzate alla promozione della ricerca scientifica in Italia, volta sia ad indagare i meccanismi di base che ad identificare quanto prima una possibile terapia.

Poiché la mutazione dei geni *COL4A1-A2* è poco conosciuta e ad oggi non esiste cura per i pazienti che ne sono affetti, le nostre iniziative, in particolare modo le raccolte fondi dell'Associazione, sono finalizzate alla promozione della ricerca scientifica in Italia, volta sia ad indagare i meccanismi di base che ad identificare quanto prima una possibile terapia.

La mancanza sul territorio nazionale di uniformità nella presa in carico e nel monitoraggio della malattia ci ha portato a organizzare la 1° Tavola Rotonda Nazionale *COL4A1-A2* che si è tenuta a Firenze a cui hanno partecipato clinici delle varie specialità (Fig. 2).

L'obiettivo dell'incontro era di favorire un primo confronto sulla malattia, attraverso la presenta-

fig. 2

1° Tavola Rotonda Nazionale COL4A1-A2



Le raccolte fondi sono finalizzate alla promozione della ricerca scientifica per indagare i meccanismi alla base della mutazione e per identificare una possibile terapia

zione di relazioni, intervallate da domande, scambi e condivisioni di esperienze, così da favorire la discussione sulle molteplici questioni ancora aperte, tra cui la stesura delle prime linee guida sulla gestione della patologia.

Il gruppo di lavoro impegnato nella stesura delle raccomandazioni è coordinato dalla dottoressa Marina Macchiaiolo, pediatra della UOC Malattie rare e Genetica medica dell'Ospedale Bambino Gesù di Roma, e la metodologia utilizzata è quella riconosciuta dalle ERN, le Reti di Riferimento Europee sulle malattie rare, che prevede la presenza di un team multidisciplinare composto da vari specialisti.

Una volta ultimate, le linee guida potranno diventare un punto di riferimento non solo riguardo a quanto già si conosce della patologia, ma anche rispetto a quello che ancora non si conosce permettendo di ridurre la variabilità della gestione medica della malattia, cosa di cui spesso si lamentano i pazienti e le loro famiglie. Ci auguriamo che questo possa avvenire quanto prima.



ANNO VII - N. 2 GIUGNO 2023
QUADRIMESTRALE DI ATTUALITÀ IN MEDICINA

Pubblicazione registrata al Tribunale di Milano n. 11 del 10 gennaio 2017



Med Point srl

Via G.B. Giorgini, 16 - Milano

Tel. 02 3343281 - Fax 02 38002105

e-mail medpoint srl@medpoint srl.it - www.malattierare.eu

www.medpoint srl.it

Direttore Responsabile: Ida Tacconi

Redazione: Luca Annovazzi, Anna Invernizzi, Monica Luciani

Direzione grafica: Silvia Patrini

Impaginazione: Marcella Ronca

Segreteria di Redazione: Arianna Nespolon - arianna.nespolon@medpoint srl.it

Stampa: MAGICGRAPH SRL - Busto Arsizio (VA)

@ 2023 **Med Point srl** Tutti i diritti riservati. All rights reserved.

Ogni diritto sul presente lavoro è riservato ai sensi della normativa vigente.

La traduzione, l'adattamento, l'elaborazione, la riproduzione con qualsiasi mezzo (compresa la memorizzazione elettronica), totali o parziali, di tutto il materiale contenuto in questa rivista sono riservati per tutti i paesi.



MALATTIE RARE

IL NOSTRO IMPEGNO PER COLORARE
IL FUTURO DI OGNI PAZIENTE

Da sempre abbiamo a cuore il futuro dei nostri pazienti.

Il nostro impegno nelle malattie rare ha reso possibile lo sviluppo di soluzioni terapeutiche in diverse aree quali la cardiologia, l'ematologia, l'endocrinologia e la neurologia.

La nostra missione è quella di continuare a ricercare soluzioni innovative per il trattamento di altre patologie rare e contribuire a migliorare la vita dei pazienti e delle loro famiglie.