

# MR

la Rivista

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



anno VII  
ottobre  
2023

numero

3

#### review

La diagnosi genetica-molecolare dell'emocromatosi HFE-correlata

Iperaldosteronismo primitivo

Accesso ai farmaci: ridurre le differenze regionali

#### il caso clinico

La malattia di Rosai-Dorfman  
La terapia con pegvaliase nella fenilchetonuria

Daratumumab in monoterapia per l'amiloidosi AL

#### l'opinione

"Essere Malati" è faticoso

#### pagina dismorfologica

La sindrome di Aymé-Gripp

#### il farmaco

Risdiplam per il trattamento della SMA

#### letteratura

Screening dell'esoma e trapianto renale

# 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

La forza del pensiero per vincere il male *Bruno Bembi* 5

## review

La diagnosi genetico-molecolare dell'emocromatosi HFE-correlata  
*A. Piperno, M. Botti, R. Mariani* 7

Cause rare di ipertensione: iperaldosteronismo primitivo *C. Parazzoli, V. Favero, I. Chiodini* 11

Accesso ai farmaci per le malattie rare: come ridurre le differenze regionali  
*M. Medaglia, P. Facchin, M. Galdo* 15

## l'opinione

"Essere Malati" è faticoso *M. Sessa* 20

## il caso clinico

La malattia di Rosai-Dorfman: una rara tra le rare *F. Giona, S. Bianchi* 22

La terapia con pegvaliase nella fenilchetonuria: efficacia e gestione degli eventi avversi  
*I. Scala* 25

Daratumumab in monoterapia per il trattamento dell'amiloidosi AL  
*R. Fenoglio, G. Rabajoli, S. Baldovino, F. D'Amico, E. Rubini, G. Del Vecchio, D. Roccatello* 27

## immagini rare

Acondroplasia e diagnosi prenatale *A. Carrozza, B. Rinaldi, C. Di Napoli, M.F. Bedeschi* 30

## pagina dismorfologica

La sindrome di Aymé-Gripp *A. Budillon, M. Caiazza, G. Limongelli* 32

## ricerca e innovazione

Evoluzione della terapia per il deficit di GH *F. Scaglione* 34

## il farmaco

Risdiplam, il nuovo farmaco orale per il trattamento della SMA: l'innovazione a domicilio  
*V. Ranotti, C. Boselli* 36

## letteratura

Screening dell'esoma e trapianto renale *T. Vaisitti, S. Deaglio* 38

## la voce delle associazioni

Smith Magenis Italia Onlus *S. Arienti* 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@medpointsr.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.



**Bruno Bembi**

Medico Pediatra  
e Genetista, Trieste

## La forza del pensiero per vincere il male

**N**el suo libro "La banalità del male" Hannah Arendt confronta la superficialità del male con la profondità del pensiero. Il primo ha il potere enorme della superficialità e per questo possiede una forza di espansione impressionante, ma restando superficiale ci dà la speranza di poterlo estirpare. Il pensiero possiede la forza della profondità, va alla radice, aiuta a discernere il bene dal male, il bello dal brutto, la vita dalla morte. Il mio caro amico Ari Zimran, un pioniere nel campo della cura delle malattie rare, mi ha insegnato nella sua pratica quotidiana come far incontrare nel bene (la speranza di una cura, della salute) bambini, donne, uomini, differenti per cultura e religioni, che nella superficialità del male sono considerati nemici.

Ormai parecchi anni fa ho visitato a Gerusalemme l'ospedale di Alyn, uno straordinario esempio di lotta al male. Si tratta di una struttura per la cura delle neurodisabilità, gestita da un gruppetto di medici, per lo più giovani, e di tecnici ed ingegneri dedicati alla realizzazione di device medici personalizzati per rispondere al bisogno del singolo. Nei corridoi e ambulatori c'erano bambini e famiglie israeliane e bambini e famiglie arabo-palestinesi che si incrociavano, parlavano e aspettavano insieme il loro turno. La lotta contro il male li univa, la profondità del pensiero, della scienza, della cultura che ne deriva li univa.

Un mio maestro, il grande pediatra italiano Sergio Nordio, ci esortava sempre da giovani medici pieni di entusiasmo a "fare un pensiero in più", ad ascoltare e coltivare la comunicazione per poi fare una sintesi e prendere le decisioni. Noi giovani entusiasti spesso non comprendevamo, ci sembrava tutto già chiaro: così appariva, così era, così dovevamo fare. Lui ribaltava il punto di vista ed ecco che un'altra strada si presentava davanti, spesso più appropriata.

In questo momento storico così difficile e pericoloso, non ci resta che coltivare la profondità del pensiero e cercare di sviluppare le radici del bene contro la superficialità dell'ignoranza, humus del male.

La fatica della lotta al "male" è anche il tema dell'opinione di questo numero, dove Marco Sessa, Presidente dell'Associazione per l'Informazione e lo Studio dell'Acondroplasia, ci descrive come è complicato vivere l'essere malati in questo spazio e in questo tempo. Come una parte di te diventa nemica, da combattere, vincere, eliminare: "Bisogna diventare soldati ed il corpo, il proprio corpo, si trasforma in un campo di battaglia, la malattia in un nemico ed il percorso di cura in una guerra". Ci parla Sessa del come da sconfitti ci si sente un costo per la società, si prova la vergogna di non essere all'altezza e quindi ci sorgono anche i sensi di colpa di essere malati, degli eroi mancati.

L'acondroplasia è anche il tema della videopillola di questo numero con l'intervento di uno



Inquadra il QR code con la fotocamera del tuo smartphone e guarda la videopillola "Acondroplasia" a cura di Gioacchino Scarano



dei maggiori esperti del settore, il prof. Gioacchino Scarano; tema ripreso anche da Maria Francesca Bedeschi nella rubrica dedicata alle immagini rare, che ne tratta la diagnosi ecografica prenatale.

Rimanendo nell'ambito delle patologie rare "dismorfologiche", Alberto Budillon et al. ci illustrano un caso di sindrome di Aymé-Gripp (sindrome ultra-rara dovuta a mutazioni de novo missenso del MAF mappato sul cromosoma 16q23), mentre Stefania Arienti ci presenta l'attività dell'Associazione Smith Magenis Italia Onlus.

Numerosi sono in questo numero gli interventi che ci presentano novità farmacologiche per differenti malattie rare. Iris Scala ci descrive la sua esperienza con pegvaliase, il nuovo farmaco per la fenilchetonuria, mentre l'approccio di monoterapia con daratumumab nell'amiloidosi ci viene presentato dal gruppo torinese di Roberta Fenoglio et al. Infine, Francesco Scaglione fa il punto sulle nuove frontiere per la cura del deficit di GH e Viola Ranotti con Cinzia Boselli ci parlano dell'attualità terapeutica nella SMA, mediante l'uso di risdiplam.

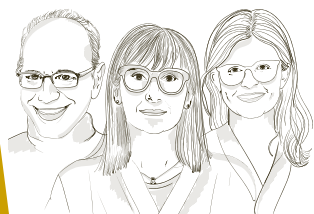
Nella review, questo ampio capitolo è completato dal lavoro di Medaglia, Facchin e Galdo su "Accesso ai farmaci per le malattie rare: come ridurre le differenze regionali", che ci porta i dati di un importante studio nazionale mirato a monitorare lo stato dell'arte sulle garanzie terapeutiche nel territorio italiano. Sempre in questa rubrica troviamo due articoli dedicati a condizioni meno rare, come l'emocromatosi e l'iperaldosteronismo primitivo, con i colleghi dei centri di Monza e Milano che ci aggiornano rispettivamente sugli aspetti diagnostici ed eziopatogenetici di queste patologie.

Infine una patologia immunologica ultra-rara, la sindrome di Rosai-Dorfman, ci viene proposta da Fiorina Giona e Simona Bianchi tra i casi clinici, mentre nella letteratura Tiziana Vaisitti e Silvia Deaglio analizzano una serie di lavori internazionali sul valore dello studio dell'esoma nelle patologie renali rare.

Come sempre RMR fa lo sforzo di unire novità scientifiche, riflessioni operative e opinioni dei malati, in un percorso che costruisca un pensiero profondo e buona medicina.

*Bruno Bembi*





## La diagnosi genetico-molecolare dell'emocromatosi HFE-correlata

L'emocromatosi (HC) HFE-correlata (HFE-HC) è la forma più frequente di HC nelle popolazioni di origine europea. Altri geni (*HJV*, *HAMP*, *TFR2*, *SLC40A1*) sono responsabili di forme rare o ultra-rare di HC (1,2). In questo contesto eterogeneo, il test genetico molecolare ha una rilevanza critica non solo per confermare la diagnosi, ma anche per prevenire le complicanze della patologia nei soggetti asintomatici.

### Fisiopatologia

Il ferro è un elemento presente come gruppo eme o ferro-solfuro in numerose proteine indispensabili per la vita cellulare, ma è un potenziale agente tossico pro-ossidante se presente in forma libera. Per tale ragione gli organismi viventi hanno sviluppato meccanismi di controllo della captazione/assorbimento, utilizzo e deposito del ferro sia a livello cellulare che sistemico (3,4). Il peptide epatico epcidina è il principale regolatore sistemico dell'omeostasi del ferro. Infatti, legando e bloccando la ferroportina, l'unico noto esportatore cellulare di ferro, modula in senso inibitorio l'assorbimento intestinale del ferro e il suo rilascio dal macrofago e dall'epatocita. HFE, TFR2, e HJV, posti sulla membrana della cellula epatica agiscono come sensori del ferro circolante e del ferro di deposito e sono regolatori positivi del gene *HAMP*

che codifica per epcidina.

Tutte le forme di HC condividono un fenotipo comune che è il risultato della ridotta o assente sintesi di epcidina (HFE-, *HJV*-, *HAMP*-, *TFR2*-HC) o dalla resistenza della ferroportina all'azione di epcidina nella forma *SLC40A1*-correlata. Ciò determina un aumento dell'assorbimento intestinale del ferro dietetico e del suo rilascio dal macrofago da cui consegue l'aumento dei livelli di sideremia e della saturazione della transferrina (TSAT), la comparsa di ferro non legato alla transferrina (NTBI) e del suo componente LPI (ferro labile plasmatico) nel sangue. Entrambi possono penetrare le cellule in modo sregolato e alterare il delicato equilibrio del ferro intracellulare, attivare i processi ossidativi e contribuire al danno cellulare (5). I principali bersagli della tossicità da ferro sono fegato, pancreas endocrino, cuore e adenoipofisi e le principali complicanze cliniche dell'HC conclamata sono la cirrosi epatica ed eventualmente l'epatocarcinoma, il diabete, l'ipogonadi-

**Forma più frequente di emocromatosi nelle popolazioni europee, l'HFE-HC è caratterizzata da marcata variabilità fenotipica**

smo ipofisario, lo scompenso cardiaco e l'artropatia (1,2). La gravità delle manifestazioni cliniche dipende dalla quantità e dalla rapidità dell'accumulo di ferro e dalla capacità di cellule e tessuti nel far fronte al danno ossidativo ferro-dipendente. Penetranza ed espressione dell'HC variano in relazione al gene causale, alla severità della mutazione e alla presenza di fattori addizionali genetici o acquisiti (1,2). È importante distinguere tra penetranza biochimica (aumento della TSAT e della ferritina) e clinica (evidenza del sovraccarico di ferro e delle sue complicanze). Maggiore è la repressione della sintesi di epcidina, maggiore la severità della patologia, che è massima nelle forme giovanili dovute a mutazioni dei geni *HAMP* e *HJV* (si veda rivista MR 2022;2:10-13). L'HFE-HC è caratterizzata da una marcata variabilità fenotipica, mentre la forma *TFR2*-correlata è considerata una forma di gravità intermedia (2).

### Emocromatosi HFE-correlata

L'HFE-HC è una malattia ereditaria autosomica recessiva estremamente rara nelle popolazioni asiatiche e africane, rara nei sudamericani, e relativamente frequente nelle popolazioni caucasiche nord-europee (0,44%) con un picco in Irlanda (1,2%) (6). In Italia, la prevalenza è circa lo 0,2% nelle aree

tab. 1 **Frequenza e penetranza dei diversi genotipi HFE**

<b>p.Cys282Tyr omozigosi</b>	Genotipo più frequente, con penetranza variabile. Conferma il sospetto di HC nel contesto di un documentato accumulo di ferro (TSAT e ferritina elevate). Lo <i>screening</i> familiare biochimico e genetico è consigliato. In caso di indici del ferro normali, il paziente va considerato a rischio di HC, ma non affetto e rivalutato a distanza di 1-2 anni o più
<b>p.Cys282Tyr/p.His63Asp eterozigosi composta</b>	Genotipo con bassa penetranza. Il rischio di sviluppare un sovraccarico di ferro clinicamente rilevante e complicanze cliniche è improbabile. Opportuno valutare la coesistenza di altri fattori (introito alcolico, malattie epatiche e dismetaboliche) che possono favorire il sovraccarico di ferro, l'iperferritinemia e il danno epatico. Lo <i>screening</i> familiare biochimico è consigliato
<b>p.His63Asp omozigosi</b>	Genotipo presente nel 1-2% della popolazione italiana la cui rilevanza clinica è incerta. La diagnosi di HC, seppur dubbia, non può essere esclusa, ma tutte le altre cause in grado di indurre un sovraccarico di ferro o un'iperferritinemia devono essere valutate con attenzione. Lo <i>screening</i> familiare biochimico è consigliato
<b>p.Cys282Tyr eterozigosi</b>	Genotipo non consistente per la diagnosi di HC. In alcuni casi sono presenti minime alterazioni degli indici del ferro. Nel caso di un documentato accumulo di ferro (TSAT e ferritina elevate), va considerata l'esistenza di mutazioni rare in eterozigosi composta (vedi sotto) o di altre cause di sovraccarico di ferro e il paziente dovrebbe essere indirizzato a centri di riferimento per la patologia
<b>p.His63Asp eterozigosi</b>	Genotipo molto frequente nella popolazione generale (in Italia un caso su 4 abitanti) e privo di rilevanza clinica. Nel caso di un documentato accumulo di ferro (TSAT e ferritina elevate), va considerata l'esistenza di altre forme di emocromatosi o altre cause di sovraccarico di ferro e il paziente dovrebbe essere indirizzato a centri di riferimento per la patologia
<b>Genotipo wild-type</b>	Soggetto normale. Nel caso di un documentato accumulo di ferro (TSAT e ferritina elevate), va considerata l'esistenza di altre forme di emocromatosi o altre cause di sovraccarico di ferro e il paziente dovrebbe essere indirizzato a centri di riferimento per la patologia
<b>p.Cys282Tyr/mutazione HFE rara eterozigosi composta</b>	Genotipo raro. La ricerca della variante rara va eseguita in soggetti eterozigoti p.Cys282Tyr con fenotipo emocromatosico accertato, presso centri di riferimento
<b>Mutazione HFE rara omozigosi</b>	Genotipo ultra-raro. Descritti solo due casi nel mondo
<b>Delezione HFE</b>	Genotipo ultra-raro descritto solo in pochi casi originari della Sardegna

del nord subalpino e minore allo 0,05% nel centro-sud. Questa variabilità è legata all'origine della mutazione più comune (p.Cys282Tyr) avvenuta attorno al 4000 A.C. nell'Europa del centro-nord e alle migrazioni di queste popolazioni (7). Il genotipo più comune è lo stato di omozigosi per la variante p.Cys282Tyr presente nel 90% circa di tutti i soggetti con HFE-HC. La variante p.His63Asp del gene *HFE* è un polimorfismo comune la cui frequenza allelica è del 13,6% in Europa e i doppi eterozigoti p.Cys282Tyr/p.His63Asp e gli omozigoti p.His63Asp sono riportati rispettivamente nel 5% e 2% circa dei

pazienti con HC. Gli omozigoti p.Cys282Tyr presentano un'elevata penetranza biochimica (elevata TSAT e ferritina), ma una penetranza clinica incompleta e un'espressione variabile. Questo significa che solo una parte dei soggetti omozigoti p.Cys282Tyr (il 30-40% dei maschi e meno del 10% delle donne) svilupperanno le complicanze cliniche del sovraccarico di ferro. La penetranza biochimica e clinica nei doppi eterozigoti p.Cys282Tyr/p.His63Asp e omozigoti p.His63Asp è molto bassa e questi genotipi non sono in grado di determinare né un sovraccarico di ferro significativo né le relative

complicanze cliniche. Altri profili genetici possono causare l'HFE-HC, specialmente i doppi eterozigoti per la mutazione p.Cys282Tyr e mutazioni rare di *HFE*, casi singoli di omozigosi per mutazioni rare e la delezione completa del gene riscontrata esclusivamente in pazienti originari della Sardegna (Tab. 1). Lo stile di vita, il genere, la coesistenza del *trait* beta-talassemico e il *background* genetico possono modulare il fenotipo clinico (2).

### Diagnosi

La strategia diagnostica si basa sui punti seguenti:

■ **Il sospetto clinico e biochimico.** Alcuni segni e sintomi (astenia inspiegata, artralgie, riduzione della libido, e lieve aumento delle transaminasi) possono suggerire l'HC anche se nessuno di essi è specifico per la malattia. Altri, come disfunzione erettile, amenorrea primaria o secondaria, diabete, epatomegalia, cardiopatia (aritmie e scompenso) sono espressione di forme severe e avanzate della malattia. In molti pazienti la malattia è asintomatica e va cercata attraverso test di primo livello (sideremia, transferrina, e ferritina sierica). Una TSAT >45% è un segno distintivo seppur non patognomonico di HC e precede l'incremento della ferritina i cui valori massimi di normalità variano in relazione all'età e al sesso e nell'adulto sono 350-400 µg/L nell'uomo e 160-250 µg/L nella donna prima o dopo la menopausa.

■ **L'esclusione di altre cause di sovraccarico di ferro o iperferritinemia.** Oltre alle altre forme di HC, diverse cause acquisite o ereditarie possono determinare incrementi della ferritina, TSAT e sovraccarico di ferro, così come iperferritinemia isolata (TSAT normale) con o senza sovraccarico di ferro (Tab. 2 a e b) (1,2). È indispensabile considerare correttamente queste



## Il test genetico dovrebbe essere eseguito solo nel contesto di alterazioni biochimiche coerenti con l'ipotesi diagnostica

forme di iperferritinemia per evitare richieste non giustificate di consulenze, test genetici e diagnosi errate (8).

■ **La conferma del sovraccarico di ferro.** La ferritina è un indice del ferro di deposito, ma è influenzata da stati infiammatori, danno epatico e problematiche metabolico-dietetiche. Se necessario, è possibile quantificare il ferro epatico mediante risonanza magnetica (RM). La biopsia epatica è oggi limitata ai casi con ferritina >1000 µg/L che definisce la soglia di rischio per il danno epatico (1). L'elastografia può essere un'alternativa non invasiva per la stima della fibrosi epatica.

■ **Il test genetico molecolare.** Ha due obiettivi: confermare la diagnosi nel probando ed identificare il rischio genetico nei parenti. Il test genetico dovrebbe essere eseguito solo nei soggetti che presentano un'elevata TSAT e ferritina sierica, confermata in due controlli e non spiegata da altre cause (1,2,9). Nel caso di elevata TSAT ma ferritina normale, un controllo esami dopo 1-3 anni può essere una ragionevole opzione. Le **tabelle 2 a e b** riportano frequenza e penetranza dei diversi genotipi *HFE*. I casi con fenotipo emocromatosico e genotipo *HFE* coerente hanno diritto all'esenzione per patologia rara (RCG100) relativamente alle indagini e terapie correlate.

### Screening familiare

Una volta identificato il probando, i familiari vanno invitati ad eseguire le analisi degli indici del ferro e il test genetico insieme o in sequenza. Poiché

tab. 2 a Cause e patogenesi delle diverse forme di iperferritinemia

Saturazione della transferrina < 45%	
Iperferritinemia senza accumulo di ferro	Patogenesi
Inflammatione e infezione	Sintesi di ferritina indotta da citochine, aumentata sintesi di epcidina e ritenzione del ferro da parte dei macrofagi
Necrosi epatocellulare	Rilascio di ferritina dagli epatociti danneggiati
Iperferritinemia dismetabolica	Ancora da chiarire (inflammatione subclinica, danno epatico, iperinsulinemia)
Elevato introito alcolico	Aumentata sintesi di ferritina e suo rilascio dagli epatociti danneggiati
Ipertiroidismo	Interferenza sul sistema di regolazione cellulare della ferritina
HHCS	Alterazione della regolazione cellulare della ferritina
Iperferritinemia benigna	Alterazione della secrezione o <i>clearance</i> della ferritina
Malattia di Gaucher	Sequestro di ferro nelle cellule di Gaucher
Iperferritinemia con accumulo di ferro (in genere lieve o moderato)	
Malattie croniche di fegato e PCT	Necrosi e inflammatione epatocellulare; fattori genetici e acquisiti che favoriscono l'accumulo di ferro
<i>Dysmetabolic Iron Overload Syndrome</i>	Inflammatione e danno epatico
Sovraccarico di ferro trasfusionale (stadio iniziale)	Fagocitosi di GR senescenti da parte dei macrofagi e ritenzione di ferro nei macrofagi
Somministrazione (inadeguata) di ferro per via parenterale	Ritenzione di ferro nei macrofagi
Anemie emolitiche	Fagocitosi di GR senescenti da parte dei macrofagi
Esposizione cronica ai fumi di saldatura (stadio iniziale)	Accumulo macrofagico di nanoparticelle di ferro
Deficit di ferroportina	Ritenzione di ferro macrofagico da mutazioni <i>loss-of-function</i> di <i>SLC40A1</i>
Aceruloplasminemia	Riduzione del rilascio cellulare di ferro dovuto a mutazioni bialleliche di <i>CP</i>
Malattia di Gaucher tipo 1	Sequestro di ferro nelle cellule di Gaucher
CP: gene ceruloplasmina; HHCS: Sindrome iperferritinemia cataratta ereditaria; GR: globuli rossi	

l'*HFE-HC* è una malattia recessiva, i soggetti più a rischio sono i fratelli/sorelle del probando (25% di probabilità di essere affetti o sani, 50% di essere portatori), mentre i figli sono portatori obbligati a meno che l'altro genitore non sia un portatore della mutazione (coppia omo-eterozigote), condizione in cui il rischio di ereditare la malattia da parte dei figli è del 50%. Come indicato dalle linee guida internazionali (9) non c'è indicazione ad eseguire il test genetico nei minori perché la malattia

si manifesta in età adulta e le indagini possono tranquillamente essere posposte dopo i 18 anni, quando il ragazzo potrà esprimere il suo consenso al test genetico. Eccezione a questa regola è la presenza di precoci e significative alterazioni degli indici del ferro, improbabili nella *HFE-HC*, ma possibili nelle forme giovanili.

### Terapia

La salassoterapia è la terapia di elezione una volta accertata la presenza di

tab. 2 b Cause e patogenesi delle diverse forme di iperferritinemia

Saturazione della transferrina > 45%	
Sovraccarico di ferro primario	Patogenesi
Emocromatosi (tipo 1, 2, 3)	Sintesi di epcidina ridotta o assente da mutazioni bialleliche di <i>HFE</i> , <i>HAMP</i> , <i>HJV</i> , <i>TFR2</i>
Emocromatosi tipo 4	Resistenza all'epcidina da mutazioni <i>gain-of-function</i> di <i>SLC40A1</i>
Disordine congenito della glicosilazione (PIGA-CDG)	Ridotta sintesi di epcidina e ceruloplasmina (alterata glicosilazione)
Sovraccarico di ferro secondario	
Esposizione cronica ai fumi di saldatura (stadi avanzati)	Sovraccarico di ferro massivo che sovrasta le capacità di contenimento macrofagico
Anemie con sovraccarico di ferro	Eritropoiesi inefficace con inibizione della sintesi di epcidina
Malattie croniche di fegato (stadio avanzato)	Ridotta sintesi di epcidina e transferrina da insufficienza epatica
Trasfusione dipendente (stadi avanzati)	Sovraccarico di ferro massivo da GR senescenti che sovrasta le capacità di contenimento macrofagico
Altre patologie	
Sovraccarico di ferro africano	Abitudini alimentari, suscettibilità genetica
Emocromatosi perinatale (Malattia epatica gestazionale alloimmune, GALD)	Danno e insufficienza epatica
Emocromatosi perinatale (altre cause)	Danno e insufficienza epatica
Ipotransferrinemia	Inibizione della sintesi di epcidina e comparsa di NTBI-LPI dovuto a mutazioni bialleliche di <i>TF</i>
Deficit di DMT1	Alterazione del traffico intracellulare di ferro negli eritroblasti da mutazioni bialleliche di <i>DMT1</i>
DMT1: Divalent transporter metal 1; GR: globuli rossi; PIGA: Phosphatidylinositol glycan anchor biosynthesis class A gene; NTBI: ferro non legato alla transferrina; LPI: ferro labile plasmatico	

un sovraccarico di ferro. Essa consiste in una fase di induzione per rimuovere il ferro in eccesso che prevede un salasso il cui volume varia in funzione del peso (375-450 mL). La frequenza va definita in base alla severità del so-

vaccarico di ferro (ogni 1-4 settimane) e monitorata con emocromo, ferritina e TSAT ogni 4-6 salassi (10). Una volta raggiunta la ferrodiplozione (ferritina attorno a 50 µg/L), va impostata una terapia di mantenimento con un

**I casi dubbi vanno indirizzati ai centri di riferimento per gli approfondimenti diagnostici e la ricerca di mutazioni rare**

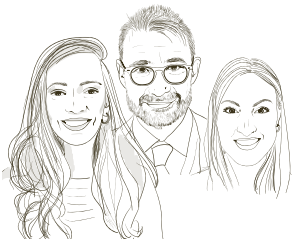
salasso ogni 2-6 mesi; in questa fase è possibile indirizzare il paziente alla donazione (DM 2/11/2015 – Allegato IV, sez. 1.7). Alternative alla salassoterapia quali eritrocitoferesi e farmaci ferrochelanti vanno valutati nel singolo caso (si veda PDTA [www.malattierare.marionegri.it](http://www.malattierare.marionegri.it)).

### Conclusioni

Il test genetico *HFE* è uno dei test genetici più frequentemente prescritti, ma esistono ancora problemi relativi ai suoi corretti utilizzo ed interpretazione che si traducono in richieste inutili, diagnosi, certificazioni di esenzione e terapie errate. È importante che i medici di medicina generale e gli specialisti si riferiscano alle linee guida internazionali (9) ed ai PDTA regionali. Il test genetico va proposto solo nel contesto di alterazioni biochimiche coerenti con l'ipotesi diagnostica. I casi dubbi vanno indirizzati ai centri di riferimento per gli approfondimenti diagnostici e la ricerca di mutazioni rare *HFE* e/o non-*HFE*, mediante tecniche di sequenziamento Sanger o di nuova generazione (NGS).

### Bibliografia

1. Brissot P, Pietrangelo A, Adams PC, et al. Haemochromatosis. Nat Rev Dis Primers. 2018;4:18016.
2. Piperno A, Pelucchi S, Mariani R. Inherited iron overload disorders. Transl Gastroenterol Hepatol. 2020;5:25.
3. Muckenthaler MU, Galy B, Hentze MW. Systemic iron homeostasis and the iron-responsive element/iron-regulatory protein (IRE/IRP) regulatory network. Annu Rev Nutr. 2008;28:197-213.
4. Katsarou A, Pantopoulos K. Basics and principles of cellular and systemic iron homeostasis. Mol Aspects Med. 2020;75:100866.
5. Jomova K, Valko M. Advances in metal-induced oxidative stress and human disease. Toxicology. 2011;283:65-87.
6. Hanson EH, Imperatore G, Burke W. HFE gene and hereditary hemochromatosis: a HuGE review. Human Genome Epidemiology. Am J Epidemiol. 2001;154:193-206.
7. Distante S, Robson KJ, Graham-Campbell J, et al. The origin and spread of the HFE-C282Y haemochromatosis mutation. Hum Genet. 2004;115:269-279.
8. Piperno A, Pelucchi S, Mariani R. Hereditary Hyperferritinemia. Int J Mol Sci. 2023;24(3):2560.
9. easloffice@easloffice.eu EAftSotLEa, Liver EAftSot. EASL Clinical Practice Guidelines on haemochromatosis. J Hepatol. 2022;77:479-502.
10. Adams PC, Barton JC. How I treat hemochromatosis. Blood. 2010;116:317-325.



Chiara Parazzoli<sup>1</sup>, Vittoria Favero<sup>1</sup>, Iacopo Chiodini<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Dipartimento di Biotecnologie Mediche e Medicina Traslationale, Università degli Studi di Milano

<sup>2</sup>Struttura Complessa di Endocrinologia, ASST Ospedale Niguarda, Milano

## Cause rare di ipertensione: iperaldosteronismo primitivo

L'iperaldosteronismo primitivo (IP) è una condizione caratterizzata da un'eccessiva produzione di aldosterone da parte di uno o entrambi i surreni, che si associa alla comparsa di ipertensione, disturbi elettrolitici ed eventi cardio- e cerebro-vascolari. La diagnosi precoce e una terapia adeguata sono fondamentali per prevenire la comparsa delle complicanze a lungo termine a cui questa condizione è associata.

### Epidemiologia

Nonostante l'IP da iperplasia surrenalica rientra ancora nel registro delle malattie rare (RCG010), dati relativamente recenti suggeriscono che in realtà sia presente nel 5-10% dei pazienti con ipertensione arteriosa, rappresentando la causa più comune di ipertensione secondaria.

La prevalenza dell'IP aumenta all'aumentare della gravità dell'ipertensione, presentandosi nel 2-7% dei pazienti con ipertensione lieve-moderata e in oltre il 20% dei pazienti con ipertensione grave o resistente. Nonostante la sua elevata prevalenza, l'IP rimane ancora una condizione ampiamente sotto diagnosticata a causa della scarsa consapevolezza della malattia e della complessità dei test di screening proposti dalle linee guida.

### Patogenesi

L'aldosterone è un ormone prodotto nella zona glomerulosa del surrene, la cui sintesi è principalmente regolata dal sistema renina-angiotensina e dalle concentrazioni di potassio extracellulari. Fisiologicamente, l'aldosterone interviene negli stati di deplezione di sodio e di volume poiché determina un aumento del riassorbimento del sodio nel tubulo renale, che a sua volta stimola il riassorbimento di acqua, in scambio di ioni potassio e idrogeno.

Nell'IP, invece, la produzione di aldosterone è inappropriatamente elevata rispetto al contenuto di sodio e al volume sanguigno e relativamente indipendente dai suoi principali regolatori. Questo porta a: incremento pressorio, ritenzione di sodio, soppressione della secrezione di renina, aumento dell'escrezione di potassio e alcalosi metabolica. L'iperplasia

**La diagnosi è biochimica e si basa sulla dimostrazione di valori di renina bassi o soppressi associati a livelli di aldosterone inappropriatamente normali o francamente elevati**

surrenale bilaterale (*Bilateral Adrenal Hyperplasia*, BAH) e l'adenoma produttore aldosterone (*Aldosterone-Producing Adenoma*, APA) sono i due sottotipi più comuni di IP, rappresentando rispettivamente il 60-70% e il 30-40% dei casi. In genere, l'APA si manifesta intorno ai 30-50 anni e si associa a un fenotipo di malattia più florido, mentre la BAH insorge ad un'età più avanzata ed è clinicamente meno grave. Cause più rare sono il carcinoma secernente aldosterone e le forme di IP familiare.

### Diagnosi

La diagnosi dell'IP è biochimica e si basa sulla dimostrazione di valori di renina bassi o soppressi associati a livelli di aldosterone inappropriatamente normali o francamente elevati. Se si conferma un eccesso di aldosterone, è indicato procedere con la valutazione del sottotipo, fondamentale per la scelta terapeutica. Pertanto, l'iter diagnostico può essere classificato in 3 fasi (**Fig. 1**).

### Screening

Le attuali linee guida raccomandano di eseguire lo *screening* in pazienti affetti da: ipertensione grave e/o resistente, ipertensione associata a ipokaliemia, incidentaloma surrenale, sindrome delle apnee notturne,

storia familiare di ipertensione ad esordio precoce o eventi cerebrovascolari insorti prima dei 40 anni e a tutti i soggetti ipertesi con parenti di primo grado affetti da IP.

Il test di *screening* considerato di prima scelta è il rapporto tra la concentrazione plasmatica di aldosterone (PAC) e la renina, espressa come attività reninica plasmatica (PRA) o

**Il rapporto tra la concentrazione plasmatica di aldosterone e la renina, definito ARR, rappresenta il test di screening di prima scelta**

concentrazione di renina attiva diretta (DRC), definito ARR (*aldosterone-to-renin ratio*). Numerosi farmaci e condizioni sono in grado di influenzare il dosaggio di aldosterone e renina, e quindi l'ARR, con conseguenti falsi positivi e falsi negativi (Tab. 1). Pertanto, prima della valutazione si raccomanda la correzione dell'ipokaliemia, se presente, una dieta libera nell'assunzione di sale e, quando possibile, la sospensione dei farmaci anti-ipertensivi interferenti da 2 a 4 settimane prima del test, con possibilità di ricorrere a farmaci sostitutivi che hanno un minimo effetto sull'ARR (calcio-antagonisti non diidro-piridini, alfa-bloccanti).

A causa della mancata uniformità nei

protocolli diagnostici e nei metodi di analisi per misurare aldosterone e renina, vi è una sostanziale variabilità nelle soglie diagnostiche. Il *cutoff* più ampiamente accettato per definire la positività dello *screening* è un ARR >30 (con aldosterone espresso in ng/dL e renina in ng/mL/h), che secondo alcuni autori deve essere associato a un livello sierico di aldosterone >15 ng/dL.

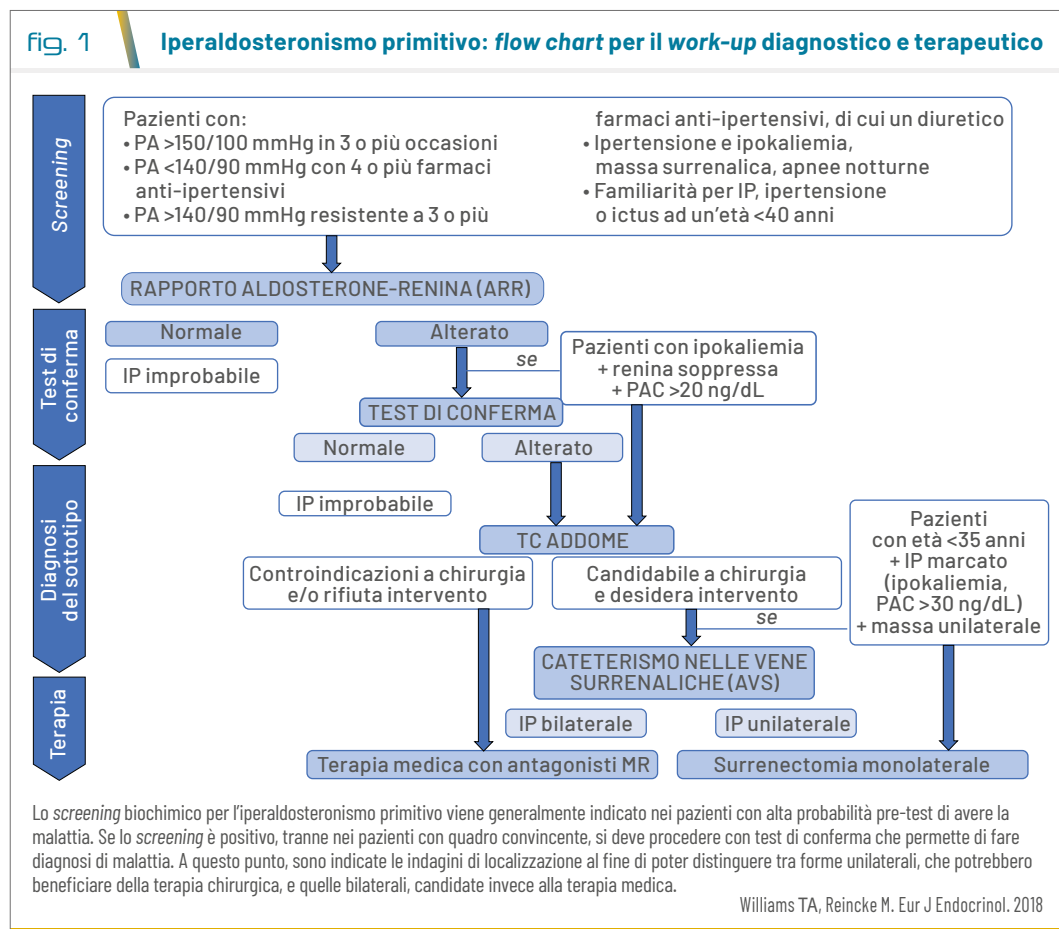
**Test di conferma**

Dato l'alto tasso di falsi positivi, nei pazienti con ARR positivo si raccomanda di procedere con uno o più test di conferma per convalidare o escludere definitivamente la diagnosi di IP. Questo consente di evitare

procedure costose ed invasive necessarie per procedere nell'iter diagnostico del sottotipo di IP. I principali test dinamici proposti dalle linee guida sono: il test da carico orale di sodio, il test di infusione salina, il test al captopril e il test al fludrocortisone. I test differiscono in termini di sensibilità e specificità ma non ci sono ancora prove sufficienti che dimostrino la superiorità di uno rispetto agli altri. Pertanto, la scelta del test di conferma è determinata dal costo, dalla *compliance* del paziente, dalla *routine* di laboratorio e dall'esperienza del centro.

Solo nei pazienti con quadro convincente di IP, definito dalla presenza di ipokaliemia e

fig. 1 | **Iperaldosteronismo primitivo: flow chart per il work-up diagnostico e terapeutico**



**Numerosi farmaci e condizioni sono in grado di influenzare il dosaggio di aldosterone e renina, e quindi l'ARR, con conseguenti falsi positivi e negativi**

risultati dello screening chiaramente patologici (renina soppressa e PAC >20 ng/dL), si può procedere direttamente alla valutazione del sottotipo.

**Diagnosi del sottotipo**

In tutti i pazienti in cui si conferma l'IP è indicato eseguire un test di *imaging*, preferibilmente TC, per rilevare eventuali lesioni surrenaliche ed escludere le rare forme dovute a carcinoma surrenalico.

Tuttavia, la TC non è un esame sufficientemente accurato per diagnosticare il sottotipo (sensibilità 87%, specificità 71%), in quanto non è in grado di identificare i piccoli adenomi e/o l'iperplasia surrenalica né differenziare le lesioni che producono aldosterone dalle masse surrenali non funzionanti, un riscontro relativamente comune che in genere non richiede trattamento. Pertanto, dopo l'*imaging* è indicato procedere con il cateterismo delle vene surrenaliche (*adrenal vein samples, AVS*), considerato il *gold standard* nel distinguere

**tab. 1 Farmaci e condizioni che influenzano la concentrazione plasmatica di aldosterone, renina e ARR**

	Effetto sui livelli di aldosterone	Effetto sui livelli di renina	Effetto su ARR
<b>Farmaci</b>	Beta-bloccanti	↓	↓↓ ↑ ARR = ↑ Falso positivo
	Calcio-antagonisti (dihidropiridinici)	→↓	↑ ↓ ARR = ↓ Falso negativo
	ACE-inibitori	↓	↑↑ ↓ ARR = ↓ Falso negativo
	Antagonisti recettore angiotensina II	↓	↑↑ ↓ ARR = ↓ Falso negativo
	Inibitori della renina	↓	↓↑ ↑ ARR = ↑ Falso positivo ↓ ARR = ↓ Falso negativo
	Diuretici risparmiatori di potassio	↑	↑↑ ↓ ARR = ↓ Falso negativo
	Diuretici	→↑	↑↑ ↓ ARR = ↓ Falso negativo
	Agonisti centrali (es. clonidina, alfa-metildopa)	↓	↓↓ ↑ ARR = ↑ Falso positivo
	Steroidi	↓	↓↓ ↑ ARR = ↑ Falso positivo
	Contraccettivi orali	↑↑	↑ ↑ ARR = ↑ Falso positivo
	FANS	↓	↓↓ ↑ ARR = ↑ Falso positivo
<b>Modificazioni di sodio e potassio</b>	Ipokaliemia	↓	→↑ ↓ ARR = ↓ Falso negativo
	Carico di potassio	↑	→↓ ↑ ARR = ↑ Falso positivo
	Restrizione sodica	↑	↑↑ ↓ ARR = ↓ Falso negativo
	Carico di sodio	↓	↓↓ ↑ ARR = ↑ Falso positivo
<b>Altre condizioni</b>	Età avanzata	↓	↓↓ ↑ ARR = ↑ Falso positivo
	Insufficienza renale	→	↓ ↑ ARR = ↑ Falso positivo
	Gravidanza	↑	↑↑ ↓ ARR = ↓ Falso negativo
	Iperensione nefro-vascolare	↑	↑↑ ↓ ARR = ↓ Falso negativo
	Iperensione maligna	↑	↑↑ ↓ ARR = ↓ Falso negativo

Funder JW et al. J Clin Endocrinol Metab. 2016

le forme di IP unilaterali da quelle bilaterali (sensibilità 95%, specificità 100%). Tuttavia, essendo un esame tecnicamente impegnativo, costoso, invasivo e con potenziali gravi effetti collaterali, dovrebbe essere eseguito in centri di 3° livello e solo in pazienti con biochimica inequivocabile di IP per cui si prospetta una soluzione chirurgica. L'AVS può essere evitato nel paziente di età <35 anni, con IP marcato (ipokaliemia e PAC >30 ng/dL) ed evidenza di un adenoma surrenalico unilaterale alla TC, data l'alta probabilità di un APA.

**Ulteriori valutazioni**

Nei pazienti con insorgenza di IP prima dei 20 anni e in coloro che hanno una familiarità per IP o ictus in età <40 anni, si suggerisce di escludere le forme familiari tramite il test genetico. Inoltre, siccome la co-secrezione di cortisolo è un evento relativamente comune nell'IP (4-27% dei casi), in tutti i pazienti con massa surrenalica è indicato eseguire anche il test di soppressione notturna del cortisolo con somministrazione di 1 mg di desametasone come *screening* dell'ipercortisolismo.

**Per l'IP unilaterale il trattamento di elezione è la surrenectomia monolaterale mentre nelle forme bilaterali l'eccesso di aldosterone viene controllato con lo spironolattone**

### Manifestazioni cliniche

Tendenzialmente l'IP si presenta con ipertensione moderata/grave, talvolta resistente ai trattamenti convenzionali, associata a normali livelli di potassio. Infatti, l'ipokaliemia, in passato considerata un elemento patognomonico, oggi è riconosciuta essere presente solo in una minoranza dei casi (9-37%). L'IP andrebbe sospettato anche in presenza di danni d'organo cardiaci e renali sproporzionati rispetto all'entità dell'ipertensione, in quanto le complicanze ad esso associate sono indipendenti dalla pressione arteriosa. A dimostrazione di ciò i pazienti con IP presentano un rischio aumentato di eventi cardio- e cerebro-vascolari e di mortalità rispetto ai soggetti con ipertensione essenziale, a parità di livelli pressori, sesso ed età.

L'eccesso di aldosterone si associa

anche a un'aumentata prevalenza di malattia renale cronica, diabete mellito di tipo 2 e sindrome metabolica, oltre ad un maggior rischio di osteoporosi. Un altro elemento caratteristico è l'apnea ostruttiva del sonno, presente nel 20-35% dei pazienti con IP.

### Trattamento

La scelta del trattamento dipende dalla causa sottostante dell'IP.

Nelle forme unilaterali, in paziente candidabile a chirurgia, si raccomanda la surrenectomia monolaterale, in quanto consente la normalizzazione biochimica nella maggioranza dei casi con notevoli benefici clinici post-operatori. Infatti, nella quasi totalità dei pazienti si verifica un miglioramento dell'ipertensione, che consente la riduzione di dosaggi e/o numero dei farmaci anti-ipertensivi fino alla completa guarigione nel 40-50% dei casi, e la risoluzione dell'ipokaliemia, se presente.

Inoltre, è descritta anche una regressione dei danni d'organo correlati e la riduzione della mortalità cardiovascolare.

Nelle forme bilaterali, nei pazienti con IP unilaterale che rifiutano o non sono candidabili a chirurgia e se l'identificazione di IP unilaterale non è riuscita (es. fallimento dell'AVS) è indicata,

invece, la terapia medica che includa un antagonista del recettore dei mineralcorticoidi (MR).

Nell'ambito di questa classe, si raccomanda lo spironolattone come prima scelta, o in alternativa il canrenone, il canrenoato di potassio e l'eplere-none. Tali farmaci sono in grado, di solito, di controllare la pressione sanguigna, risolvere l'ipokaliemia e proteggere gli organi bersaglio, ma devono essere assunti per tutta la vita, con maggiori costi a lungo termine, e con possibili effetti collaterali (es. ginecomastia, disfunzione erettile, oligoamenorrea).

### Conclusioni

L'IP è una malattia ancora annoverata tra le malattie rare ma in realtà rappresenta una causa relativamente comune di ipertensione. Essendo potenzialmente curabile con significativi benefici a lungo termine sia sulle comorbidità associate che sulla qualità di vita, l'identificazione precoce di tale condizione è una sfida per tutti i medici che si occupano di ipertensione arteriosa. Tuttavia, è necessario un maggiore sforzo per migliorare la consapevolezza della salute pubblica sull'elevata prevalenza dell'IP e del suo rischio cardiovascolare modificabile.

### Bibliografia

- Funder JW, Carey RM, Mantero F, et al. The management of primary aldosteronism: case detection, diagnosis, and treatment: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(5):1889-916.
- Hundemer GL, Kline GA, Leung AA. How common is primary aldosteronism? *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2021;30(3):353-360.
- Rossi GP. Primary aldosteronism: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol.* 2019;74(22):2799-2811.
- Vaidya A, Hundemer, GL, Nanba K, et al. Primary aldosteronism: state-of-the-art review. *Am J Hypertens.* 2022; 35.12:967-988.
- Hundemer, GL, Vaidya, A. Primary aldosteronism diagnosis and management: a clinical approach. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2019;48(4):681-700.
- Reincke M, Bancos I, Mulatero P, et al. Diagnosis and treatment of primary aldosteronism. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2021;9(12):876-892.
- Turcu AF, Yang J, Vaidya A. Primary aldosteronism—a multidimensional syndrome. *Nat Rev Endocrinol.* 2022;18(11):665-682.
- Williams TA, Reincke M. Diagnosis and management of primary aldosteronism: the Endocrine Society guideline 2016 revisited. *Eur J Endocrinol.* 2018;179(1):R19-R29.
- Zennaro MC, Boulkroun S, Fernandes-Rosa FL. Pathogenesis and treatment of primary aldosteronism. *Nat Rev Endocrinol.* 2020;16(10):578-589.





Massimo Medaglia<sup>1</sup>, Paola Facchin<sup>2</sup>, Maria Galdo<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Dephaforum Srl Milano; <sup>2</sup>Università di Padova, Coordinamento Malattie Rare della Regione del Veneto; <sup>3</sup>Azienda Ospedaliera "Ospedale dei Colli" Napoli

## Accesso ai farmaci per le malattie rare: come ridurre le differenze regionali

Il 30 e 31 marzo 2023 si è svolto a Roma il primo Forum dedicato alle Politiche Farmaceutiche Regionali, dal titolo "Riflessioni e proposte per condividere gli strumenti di governance dell'assistenza farmaceutica regionale". Il presente articolo illustra i risultati del Gruppo di Lavoro (GdL), coordinato dagli autori del presente scritto, che ha affrontato il tema dell'accesso regionale ai farmaci per le malattie rare.

Nell'inquadrare le politiche di accesso ai farmaci a designazione orfana a livello nazionale, il GdL ha rilevato che, nonostante l'introduzione di un percorso accelerato per la negoziazione di Prezzo & Rimborso dei farmaci orfani, i tempi di chiusura delle contrattazioni tra AIFA e Industria sono più lunghi per gli orfani.

La ricerca del progetto Esplorare 2023 (periodo ottobre 2018 - aprile 2022) ha infatti evidenziato che, confrontando le tempistiche dei farmaci per malattie rare (FMR) con quelle dei farmaci per malattie NON rare

(FMnR), si osserva che il tempo mediano totale di valutazione dei FMR risulta essere stato del 18% più lungo rispetto al tempo impiegato per i FMnR. Nello specifico il tempo dei FMR è stato di 479 giorni (min 270 e max 877) e di 405 giorni (min 306 e max 756) per i FMnR (Fig. 1).

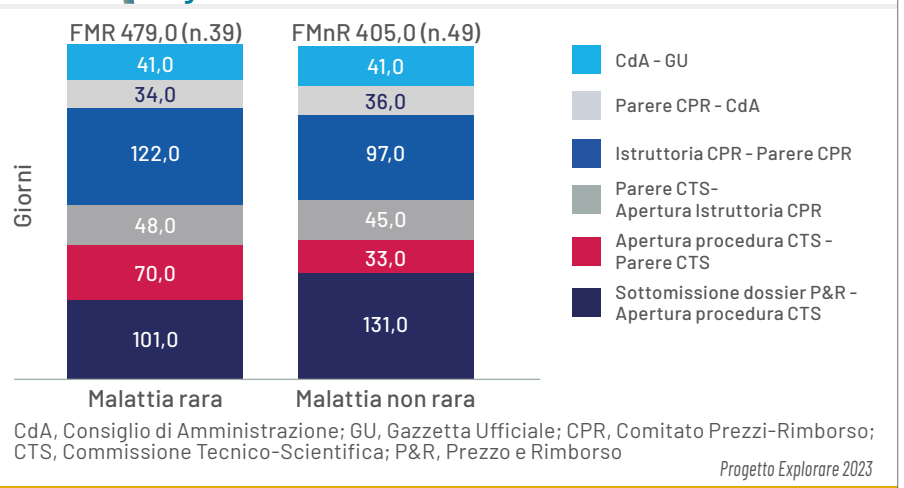
Ciononostante i dati del progetto WAIT di IQVIA, supportato dalla European Federation of the Pharmaceutical Industry Association (EFPIA), mostrano come l'Italia sia seconda in Europa dopo la Germania per farmaci orfani rimborsati (82% degli orfani approvati tra il 2018 ed il 2021 sono rimborsati in Italia contro una media europea del 39%, fortemente con-

dizionata dai Paesi dell'Est Europa), con tempi di approvazione al rimborso più ridotti rispetto a Francia e Spagna e diversi altri Paesi Europei.

Con riferimento all'accesso regionale di farmaci orfani rimborsabili (Fascia A/H), i tempi e le modalità di accesso nelle singole regioni ai farmaci per malattie rare non differiscono sensibilmente rispetto a quanto accade per tutti gli altri farmaci ma i tempi di accesso regionale per gli orfani sono spesso più dilatati, anche a causa del frequente costo unitario elevato, che viene percepito dalle direzioni ospedaliere e dai prescrittori in modo più critico.

Il Rapporto dell'Osservatorio sui Far-

fig. 1 Durata mediana dei 6 passaggi della procedura negoziale AIFA tra FMR e FMnR



**Nonostante il percorso di accesso accelerato, le evidenze mostrano tempi di negoziazione più lunghi per i farmaci orfani**

**A fronte di una tendenziale riduzione dei tempi tra approvazione AIFA e disponibilità regionale persiste una forte variabilità tra le diverse regioni**

maci Orfani ha rilevato che, a fronte di una tendenziale riduzione dei tempi tra approvazione AIFA e disponibilità regionale, persiste una forte variabili-

tà interregionale, con tempi più rapidi nelle regioni del nord: le regioni che impiegano tempi più lunghi rispetto alla media nazionale sono il Molise, la Valle d'Aosta, la Provincia autonoma di Trento e la Basilicata, alle quali è associato anche il minor numero di farmaci movimentati; le regioni che impiegano minor tempo, con una mediana al di sotto dei 6 mesi sono Sicilia, Campania, Piemonte, Liguria, Veneto, Friuli Venezia Giulia, Lazio e Lombardia, alle quali si associa il numero dei farmaci orfani movimentati più alto.

Nel periodo di riferimento 2016 -2021 il tasso di disponibilità regionale dei farmaci orfani va dal 16% della Valle d'Aosta (*forse i pazienti si riferiscono alle strutture sanitarie di regioni limitrofe, come il Piemonte. NDR*) al 91% della Lombardia. La mediana del tempo di commercializzazione in giorni dopo pubblicazione in Gazzetta Ufficiale (cioè il tempo dalla data di trasmissione in Gazzetta Ufficiale, e quindi conclusione del procedimento, alla prima data di movimentazione del farmaco orfano all'interno di ciascuna

tab. 1 **Mediana del tempo di commercializzazione in giorni dopo pubblicazione in GU (ordine decrescente)**

Codice Istat	Regione	N	Tasso di disponibilità	Media	Minimo	1° quartile	Mediana	3° quartile	Massimo	Deviazione standard
140	Molise	15	28%	422,9	14	106	455	615	1082	322,4
20	Valle d'Aosta	7	13%	531,1	106	282	372	508	1679	521,4
42	PA Trento	20	37%	240,6	-533	40	215	353	1377	382,9
170	Basilicata	23	43%	143,3	-1059	89	167	219	768	309,1
41	PA Bolzano	27	50%	184,5	-594	34	161	323	860	325,1
200	Sardegna	33	61%	211,0	-876	84	145	338	876	371,4
180	Calabria	37	69%	149,9	-1393	57	137	332	747	389,6
100	Umbria	33	61%	171,1	-341	53	137	318	707	230,5
110	Marche	34	63%	153,6	-615	56	124	243	983	279,0
130	Abruzzo	37	69%	202,8	-737	70	115	246	1762	376,9
<b>000</b>	<b>Italia</b>	<b>54</b>	<b>100%</b>	<b>123,2</b>	<b>-1638</b>	<b>51</b>	<b>113</b>	<b>227</b>	<b>1762</b>	<b>349,7</b>
80	Emilia R	47	87%	52,6	-1638	23	112	188	707	354,6
160	Puglia	43	80%	82,1	-785	39	109	168	1062	322,6
90	Toscana	44	81%	49,9	-1301	47	109	178	677	367,8
190	Sicilia	40	74%	123,1	-564	54	109	209	728	270,4
150	Campania	44	81%	78,2	-1212	36	100	211	1336	366,1
10	Piemonte	42	78%	68,1	-1424	53	98	207	738	354,2
70	Liguria	36	67%	165,2	-524	52	93	216	1640	374,1
50	Veneto	47	87%	71,4	-1151	37	92	169	1030	331,3
60	Friuli VG	40	74%	77,1	-1424	27	91	198	1437	451,1
120	Lazio	44	81%	89,1	-585	55	88	154	810	252,4
30	Lombardia	49	91%	33,5	-1424	30	76	151	757	332,4

OSSFOR Osservatorio Farmaci Orfani 2023 (periodo di riferimento 2016-2021)

regione) parte dai 76 giorni della Lombardia per finire ai 455 giorni del Molise, con un valore nazionale di 113 giorni (Tab. 1). Con riferimento ai farmaci in Fascia C, ovvero i farmaci non rimborsati dal Sistema Sanitario Nazionale (SSN), le eventuali coperture devono avvenire con fondi propri regionali. Le regioni in Piano di Rientro (PdR) non possono autorizzarne il rimborso *tout court*, ma per i pazienti affetti da malattia rara la copertura è possibile solo previa richiesta nominale alla ASL di residenza del paziente, se il trattamento è ritenuto indispensabile ed insostituibile dal clinico del Centro di riferimento per la diagnosi e cura della malattia rara di cui è affetto. Le differenze interregionali sulla copertura di farmaci in Fascia C e formulazioni galeniche per pazienti affetti da malattie rare sono estremamente rilevanti.

Il GdL ha inoltre segnalato due problematiche specifiche:

- spesso sono presenti farmaci orfani che presentano alcune confezioni o formulazioni rimborsate ed altre in Fascia C, sebbene queste ultime siano più utili al paziente affetto da malattia rara;
- diversi farmaci in Fascia C, pur non essendo classificati come orfani, rappresentano, per i pazienti affetti da malattie rare, le uniche alternative per alleviare i sintomi della patologia di cui sono affetti.

Ulteriori criticità nell'accesso ai farmaci per malattie rare a livello regionale sono:

- le disponibilità economico-finanziarie: in assenza di fondi dedicati, i farmaci per malattie rare rientrano nei tetti sulla spesa farmaceu-

tica (o nel fondo innovativi, se del caso), con le criticità ad essi collegate. Il fatto che spesso il singolo trattamento orfano presenti un costo unitario più elevato rispetto a un trattamento non orfano, sebbene sia riservato ad un numero limitato di pazienti, ne rallenta ulteriormente la messa a disposizione;

- i tempi di definizione dei percorsi del paziente (*referral*, centri abilitati alla prescrizione), conseguenti alle comunicazioni di AIFA, quali le delibere/note regionali di presa d'atto, l'individuazione dei centri prescrittori e le relative indicazioni operative agli stessi;
- i successivi tempi di acquisto dei farmaci da parte delle aziende sanitarie;
- una gestione non omogenea della mobilità sanitaria interregionale e della relativa compensazione finanziaria;
- una sostanziale difficoltà, segnalata dai farmacisti ospedalieri, nella gestione delle operazioni di importazione per i farmaci esteri per patologia rara, anche se questi costituiscono il *gold standard*;
- un problema crescente di carenza di farmaci segnalato da medici referenti dei Centri Regionali Malattie Rare e dai farmacisti del SSN (ospedalieri e dei servizi farmaceutici territoriali).

Il GdL, partendo dal quadro di riferimento nazionale e regionale e dagli elementi critici rilevati, ha formulato una serie di raccomandazioni, di seguito riportate.

- Rafforzare l'attività di *Horizon Scanning* AIFA ai fini della programmazione del percorso di accesso dei farmaci orfani, ottimizz-

## Estremamente rilevanti le differenze tra regioni sulla copertura di farmaci in Fascia C e formulazioni galeniche per malattie rare

zando lo scambio informativo tra AIFA e regioni con specifici flussi informativi bidirezionali riguardanti sia la negoziazione delle condizioni di accesso, sia il monitoraggio *post-marketing*.

- Dare attuazione alle indicazioni già previste (quali i decreti attuativi della L. 189/2022).
- Monitorare l'effettivo accesso dei pazienti ai farmaci orfani tramite l'individuazione di specifici indicatori.
- Semplificare le procedure di acquisto, rendendole più rapide ed efficaci nel rispetto della normativa vigente, valutando l'opportunità di realizzare una procedura d'acquisto unica a livello nazionale per i farmaci orfani per il tramite di una centrale di committenza regionale che si faccia carico della procedura unica.
- Condividere e uniformare tra regioni il percorso di gestione nell'assistenza farmaceutica del paziente in mobilità interregionale (tramite il coinvolgimento della Conferenza Stato-Regioni, CSR).
- Realizzare un monitoraggio attento e puntuale da parte di AIFA su carenze ed indisponibilità dei farmaci orfani prevedendo, qualora siano legate a considerazioni di tipo economico da parte delle imprese, anche la possibilità di riconoscere un adeguamento dei

prezzi. Nel caso di principi attivi a brevetto scaduto, una soluzione potrebbe essere di centralizzarne la produzione a carico di AIFA presso lo Stabilimento Chimico Farmaceutico Militare o stipulare convenzioni con aziende di produzione galenica.

- Rendere omogenea su tutto il territorio nazionale la fornitura a carico del SSN dei farmaci in Fascia C e dei prodotti galenici per la patologia in oggetto. A tal fine, viene segnalato che tra i documenti già elaborati ed in attesa del vaglio della CSR (Decreti attuativi della L. 175/2021) è presente un elenco che costituirebbe un primo passo in questa direzione.

- Semplificare la procedura di importazione dei farmaci, almeno per i farmaci utilizzati in modo sistematico e per pazienti numerosi (essendo parte dello *standard of care*): la proposta è di un'autorizzazione unica da parte di AIFA di validità almeno annuale, quando sollecitata da richieste documentate di società scientifiche e/o associazioni di pazienti, come già avviene per alcuni farmaci importati direttamente dal produttore.

In conclusione il GdL, pur riconoscendo gli enormi passi avanti compiuti dal nostro Paese negli ultimi anni nell'assicurare ed accelerare la disponibilità di farmaci orfani, ha confermato l'esi-

### **L'applicazione delle raccomandazioni del gruppo di lavoro potrebbe contribuire a ridurre le difformità esistenti a livello regionale a beneficio dei pazienti rari**

stenza di notevoli difformità regionali. L'applicazione delle raccomandazioni elaborate potrebbe ridurre tali disomogeneità a vantaggio dei pazienti rari. Certamente la "messa a terra" di quanto previsto dai recenti Testo Unico e Piano Nazionale Malattie Rare costituiscono elementi imprescindibili nel processo di miglioramento.

**Partecipanti al Gruppo di Lavoro:** S. Baldovino, R. Banfi, F. Callegaris, F. Caprari, G. Corsico, E. Crovato, E. D'Agostino, A. Malice, A. Marcheselli, R. Pala, M. Pani, F. Perrone, M.R. Puzo, B. Rebesco, A. Scopinaro, A. Sinibaldi, M.E. Soffientini, E. Troiano, F. Venturini

#### Bibliografia

- Explorare - Rare disease deep dive & proposals. Febbraio 2023. <https://www.explorare-rare.it/wp-content/uploads/2023/02/ExploRare-Report-di-progetto-23.2.23.pdf>
- EFPIA Patients W.A.I.T. Indicator 2022 Survey. April 2023. [https://efpia.eu/media/s4qf1eqo/efpia\\_patient\\_wait\\_indicator\\_final\\_report.pdf](https://efpia.eu/media/s4qf1eqo/efpia_patient_wait_indicator_final_report.pdf)
- VI° Rapporto annuale OSSFOR. Investimenti e trasparenza dei processi: le condizioni per garantire l'equità di accesso ai malati rari. [http://www.osservatoriofarmaciorfani.it/wp-content/uploads/2023/01/VI\\_Rapporto\\_OSSFOR\\_Web.pdf](http://www.osservatoriofarmaciorfani.it/wp-content/uploads/2023/01/VI_Rapporto_OSSFOR_Web.pdf)

# MR

la Rivista



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



[www.malattierare.eu](http://www.malattierare.eu)

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

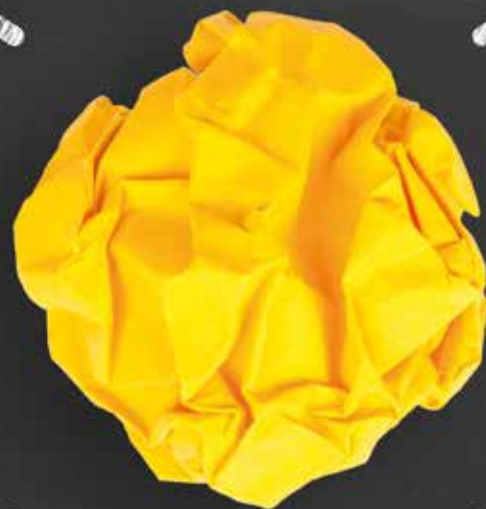
Una proposta  
educazionale a 360°:

la Rivista

il Portale Web

il Corso online  
di Formazione  
a Distanza

Ogni numero della Rivista  
è collegato ad una **FAD**  
(Formazione a Distanza),  
con erogazione dei  
crediti formativi ECM





## "Essere Malati" è faticoso

*Quando parliamo di persone con malattia rara tendiamo a focalizzarci principalmente sulla relativa cura e meno sul malato. Bisognerebbe invece considerare anche tutti gli aspetti che costituiscono le fatiche del vivere con una malattia rara e che non si riferiscono solo agli aspetti di mera cura, bensì coinvolgono anche la persona nel suo complesso.*

*Io credo che una delle condizioni maggiormente sentite da parte delle persone che convivono con una malattia, specialmente se rara, sia la fatica del vivere quotidiano. E questo non solamente perché in molti casi risulta complicato ricevere una diagnosi, trovare una cura, essere supportati da un punto di vista psicologico e sanitario. Oltre ai disservizi strutturali, è semplicemente complicato "Essere Malati" oggi, in questo Spazio e in questo Tempo.*

**La malattia è considerata un costo sociale, oltre che economico, e "non farcela" significa non essere all'altezza di attese e responsabilità**

*Nelle culture occidentali, la malattia è sempre considerata in senso negativo. Non viene mai percepita come una condizione dell'esistenza. A queste latitudini, la malattia spesso porta con sé il concetto di morte e quindi fa molta paura. È da contrastare, come la morte, in ogni modo. Come ha scritto lo storico Philippe Ariès: "Nel nostro tempo si è proibito il tema della morte come nel secolo scorso quello del sesso. La contingenza, la finitezza, la fragilità, la sofferenza e la morte, come la sconfitta e come ogni tipo di perdita, non fanno parte del quadro mentale dell'uomo occidentale. Sono diventati temi proibiti, difficili".*

*La malattia, la morte, il tempo: sono tutti elementi nemici del presente. Tutti noi siamo tenuti ad essere sempre perfetti.*

*Non è concessa la debolezza e, ancora meno, la stanchezza. Insomma, non è permesso "non farcela". E*

*questo ancora di più è chiesto ad una persona malata, la quale è chiamata ad essere sempre straordinaria.*

*Se la malattia, dunque, è un elemento negativo, bisogna fare sì, di conseguenza, che il paziente sia un soggetto vincente, uno straordinario supereroe che combatte e vince contro tale condizione. Anche il linguaggio segue questa narrazione: si combatte, si sfida, si vince, si sconfigge, si elimina. Una parte di sé diventa quindi nemica. Bisogna diventare soldati ed il corpo, il proprio corpo, si trasforma in un campo di battaglia, la malattia in un nemico ed il percorso di cura in una guerra.*

*Se non è all'altezza del proprio compito, se non assume doti straordinarie, e se non vince la guerra contro la malattia, il paziente risulta un perdente oltre che un "costo". Infatti, in questo Spazio e in questo Tempo la malattia è considerata un costo sociale (oltre che economico) e non farcela significa non essere all'altezza del compito e delle responsabilità previste. È a questo punto che spesso sorgono i sensi di colpa e la vergogna di poter essere considerati un peso per la società, per il sistema, per la famiglia. Un eroe mancato, dunque, che si deve accontentare solo del pietismo altrui verso la sua condizione di malato.*

*L'acondroplasia è una malformazione genetica rara, con una incidenza di 1:20.000/25.000 nati ed è la forma più diffusa di nanismo. Tra le maggiori difficoltà connesse all'essere una persona nana vi sono, oltre a quelle legate all'altezza, quelle dettate dalla nostra fisionomia. Per quanto riguarda la statura si sono sempre trovati diversi rimedi pratici. Dal punto di vista clinico, negli anni 80 in Occidente si venne a conoscenza che il Professor Gavril Abramovich Ilizarov nella sua clinica a Kurgan in Siberia aveva inventato, già 30 anni prima, una tecnica di allungamento degli arti. Infine, da circa un anno è disponibile un farmaco che permette una discreta crescita: è il futuro dell'acondroplasia, un futuro che potranno scrivere*



le bambine e i bambini di oggi. Insomma, sia la ricerca scientifica che quella tecnologica contribuiscono a raggiungere nuovi traguardi rendendo la vita più facile di quanto possa sembrare.

Quello che però non risolvono le cure mediche sono gli aspetti culturali legati a questa condizione. Il nanismo è una delle condizioni disabilitanti più conosciute al mondo. Nell'immaginario collettivo, le persone con acondroplasia sono i giullari delle corti rinascimentali, i nani del mondo Fantasy o i clown circensi. Se pensiamo al nanismo, sappiamo benissimo di cosa stiamo parlando. Ed è proprio questa situazione, ovvero lo stigma che l'acondroplasia porta con sé, il macigno da inserire nello zaino della vita. La fatica più gravosa nella relazione con il prossimo è proprio quella di "passare" dal personaggio alla persona.

In questo senso la cultura, la società e la famiglia hanno un ruolo fondamentale. Sappiamo bene come la fisicità sia una forma di potere, anzi, come affermava Michela Murgia "Il corpo è politica". E lo constatiamo quotidianamente nella relazione con il prossimo, nella rappresentazione di noi stessi e nell'utilizzo del nostro corpo. Ogni persona che vive con una malattia, qualsiasi essa sia, subisce una distanza, una perdita di importanza e di indipendenza.

Per le persone con acondroplasia alla perdita di autonomia si aggiunge la costante infantilizzazione: lo sguardo dall'alto verso il basso porta il prossimo a vederti sempre come un bambino, un individuo inferiore, qualcuno su cui esercitare "potere" ed influenza. Che si tratti di un genitore, un familiare, un amico o un datore di lavoro.

Se non si riesce a gestire la relazione su un piano di parità si rischia poi di "subire" l'altro.

**È auspicabile un approccio olistico in grado di guardare alla malattia senza tralasciare le fragilità e i bisogni della persona**

In questo Spazio ed in questo Tempo, una persona che vive con una malattia deve possedere virtù sino ad oggi sconosciute, acquisire conoscenze ed abilità nuove, adottare linguaggi inediti.

È dunque auspicabile sempre più un approccio olistico al paziente che guardi alla malattia senza tralasciare le fragilità, le debolezze ed i bisogni della persona. Sappiamo benissimo che è necessario uno sforzo collettivo perché senza medici, cure e quindi opportunità e servizi non si guarisce.

#### Bibliografia

1. Ariès P. Storia della morte in Occidente: dal medioevo ai giorni nostri. 1998 BUR La Scala. Saggi



## La malattia di Rosai-Dorfman: una rara tra le rare

Nel novembre 2013, ad un uomo di 63 anni con adenomegalie laterocervicali e sottomandibolari bilaterali veniva posta diagnosi di malattia di Rosai-Dorfman (RDD), S100+, CD68KP1+, CD68R-PGM1+, CD1a-, langherina (CD207)-, CKAE1AE3-, CD30-, ALKp80-, MPO-, CD34-, CD117-. Il paziente iniziava terapia steroidea al dosaggio di 0,5 mg/Kg/die, con miglioramento del quadro clinico. Per ricomparsa di adenomegalie diffuse e localizzazione di malattia a livello dei seni paranasali, giungeva alla nostra osservazione nell'ottobre 2015.

Iniziava trattamento con interferon alfa-2a 3.000.000 UI/die x 5 giorni a settimana, con scomparsa della malattia nelle sedi affette. A dicembre 2019, per una recidiva della RDD, veniva trattato con terapia steroidea al dosaggio di 0,5 mg/Kg/die, con scarsa risposta, per cui a ottobre 2020 iniziava trattamento con cicli di ciclofosfamide 100 mg/die per os x 10 giorni ogni 28 giorni. Dopo 5 cicli, per persistenza delle linfadenomegalie, si iniziava terapia con interferon alfa-2b 180 mcg/settimana con scomparsa dell'obiettività

**Sebbene la RDD presenti caratteristiche peculiari, la diagnosi differenziale con altri disordini istiocitari è talvolta difficile**

clinica. Il paziente è in ottime condizioni generali e ha sempre avuto una buona qualità di vita.

### La malattia di Rosai-Dorfman

La RDD ha una prevalenza di 1/200.000. Colpisce prevalentemente giovani adulti con leggera predominanza per il sesso maschile e la razza africana (1). L'eziopatogenesi della RDD è sconosciuta. Grazie alle nuove scoperte sulle basi molecolari della malattia, la RDD è stata riconosciuta come un processo mieloproliferativo con mutazioni in *ARAF*,

tab. 1 | Diagnosi differenziale nella RDD

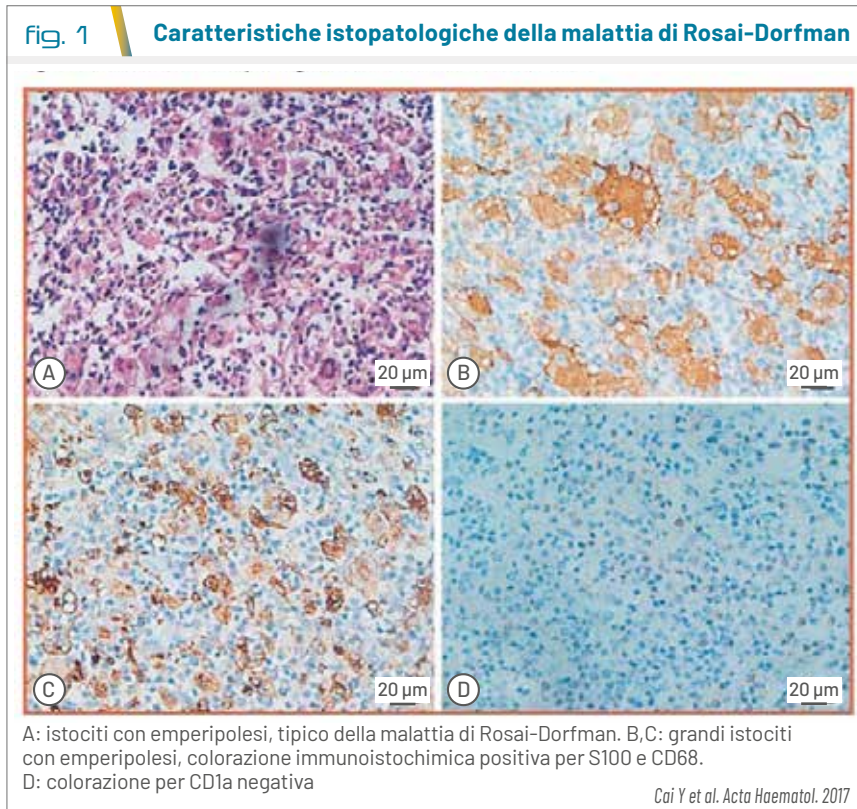
Patologia	Caratteristiche differenziali
Linfoadenite reattiva	Espansione dei sinusoidi, iperplasia follicolare, parametri ematochimici e test sierologici positivi per infezione
HLH	Malattia disseminata, esordio acuto e severo con pancitopenia, epatosplenomegalia, iperferritinemia, ipertrigliceridemia, iposodiemia, istiociti S100 negativi
LCH	Abbondanti eosinofili e necrosi all'istologia, istiociti CD1a e CD207 positivi, BRAF V600E positivi
ECD	Presenza di cellule di Touton all'istologia, assenza di emperipolesi, istiociti positivi (>50%) per BRAF V600E. Caratteristiche radiologiche peculiari (osteosclerosi simmetrica delle ossa lunghe)
HL	Presenza di cellule di Reed-Stenberg (CD30+, CD15+, PAX5+), istiociti S100 negativi
ALCL	CD30+
Istiocitosi ALK-positiva	Istiociti S100 raramente espressi, mutazioni di ALK
Sarcoma istiocitico	Istiociti S100 negativi, assenza di emperipolesi
Xantogranuloma giovanile	Istiociti S100 negativi, all'istologia quadro infiammatorio
Sarcoma follicolare dendritico	Linfociti piccoli e positivi per CD21, CD23 e CD35, raramente espressa S100

HLH: Linfoistocitosi Emofagocitica; LCH: Istiocitosi a Cellule di Langerhans; ECD: Malattia di Erdheim-Chester; HL: Linfoma di Hodgkin; ALCL: Linfoma Anaplastico

**La diagnosi di certezza si basa sul riscontro della emperipolesi e sulle caratteristiche immunocitochimiche**

MAP2K1, NRAS e KRAS nella RDD nodale ed extranodale, ma non cutanea.

La RDD classica nodale si presenta con una massiccia linfadenopatia cervicale bilaterale indolore, spesso con sintomi (febbre associata, perdita di peso e sudorazione notturna). Possono essere coinvolti anche i linfonodi inguinali, retroperitoneali e mediastinici. Le localizzazioni extranodali, riportate in oltre il 40% dei



**tab. 2** | **Trattamenti utilizzati nella RDD**

Trattamento	Indicazione	Posologia	Durata	Risposta
Chirurgia	Malattia unifocale e sintomatica con disfunzione d'organo			Risposte complete e di lunga durata
Prednisone	Masse linfonodali voluminose e sintomatiche, uni e multifocali	0,5mg/kg/die	Non ben definita	Risposte complete o parziali nei casi di malattia orbitale, del SNC, delle ossa e quella associata ad anemia emolitica autoimmune
IFN- $\alpha$	Masse multifocali, sintomatiche e resistenti al trattamento con corticosteroidi		Non definita	Risposte complete con lunghe remissioni
Cladribina	Malattia sistemica ricorrente e/o refrattaria	2,1-5 mg/m <sup>2</sup> /die per 5 giorni consecutivi ogni 28 giorni	6 mesi	Risposte complete con lunghe remissioni
Clofarabina	Malattia sistemica refrattaria	25 mg/m <sup>2</sup> /die per 5 giorni consecutivi ogni 28 giorni	6 mesi	Risposte complete con lunghe remissioni
Radioterapia	Malattia refrattaria dei tessuti molli	20-30 Gy totali con frazioni di 2 Gy		ORR 40% nei pazienti trattati con dosi totali di 30 Gy e ORR 27% con dosi totali inferiori
Inibitori di TNF- $\alpha$	Malattia refrattaria	Non stabiliti	Non definita	Casi sporadici, risposte variabili
Farmaci target	Malattia sistemica con alterazioni molecolari documentate	Non stabiliti	Non definita	Casi sporadici

SNC: Sistema Nervoso Centrale; IFN- $\alpha$ : Interferon alfa; TNF- $\alpha$ : Tumor Necrosis Factor alfa; ORR: Overall Response Rate

casi, coinvolgono prevalentemente cute, cavità nasale, osso, tessuto orbitale e sistema nervoso centrale, prevalentemente durale.

### Diagnosi

Sebbene la RDD presenti molte caratteristiche peculiari, la diagnosi differenziale tra RDD e altri disordini istiocitari è talvolta difficile (Tab. 1).

La diagnosi di certezza si basa sul riscontro del fenomeno dell'emperipolesi, cioè la penetrazione attiva in un istiocita di una cellula, perlopiù linfocitaria, che rimane intatta al suo interno (Fig. 1) (2), e sulle caratteristiche immunocitochimiche (3). Le cellule RDD sono macrofagi CD14+, HLA-DR+, CD68++, CD163+, S100+ e fascina+, tipicamente negative per CD1a e CD207.

La prognosi è correlata al numero di stazioni linfonodali e/o alle sedi extranodali coinvolte, ed è generalmente peggiore in presenza di una malattia immunologica associata (4,5).

### Trattamento

Una remissione spontanea è possibile nel 50% dei casi di RDD isolata. Per via dell'alto tasso di remissione spontanea, il *watch and wait* è la scelta più ragionevole in molti casi di RDD (6).

Quando la malattia è sintomatica ed è necessario

**Una prima valutazione della risposta va effettuata entro 4 mesi dallo stop terapia: se la malattia si stabilizza o è in remissione l'intervallo di sorveglianza può essere esteso a 6-12 mesi**

un *debulking*, possono essere utilizzate diverse opzioni terapeutiche, che vanno dalla chirurgia, alla chemioterapia (mono o polichemo), agli interferoni e alla radioterapia, fino ai farmaci *target* (Tab. 2). La durata ottimale delle diverse terapie non è nota: l'approccio più ragionevole è eseguire da 6 a 12 mesi di terapia sistemica seguita dall'osservazione clinica.

Una prima valutazione della risposta deve essere effettuata entro 4 mesi dallo stop terapia; se la malattia si stabilizza o è in remissione, l'intervallo di sorveglianza può essere poi esteso a 6-12 mesi (7). Circa il 10% dei pazienti può sviluppare complicanze severe, quali infezioni e amiloidosi (8,9).

Considerata la rarità della patologia non è ancora definito il percorso terapeutico più appropriato: *trial* clinici prospettici, unitamente alla scoperta di nuove mutazioni, potrebbero, nel prossimo futuro, portare ad un approccio terapeutico personalizzato.

### Bibliografia

1. Galicier L, Fieschi C, Meignin V, et al. Rosai-Dorfman disease. *Presse Med.* 2007;36(11):1669-75.
2. Vaiselbuh SR, Bryceson YT, Allen CE, et al. Updates on histiocytic disorders. *Pediatr Blood Cancer.* 2014;61(7):1329-35.
3. Paulli M, Rosso R, Kindl S, et al. Immunophenotypic characterization of the cell infiltrate in five cases of sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy (Rosai-Dorfman disease). *Hum Pathol.* 1992;23(6):647-54.
4. Elbaz Younes I, Sokol L, Zhang L. Rosai-Dorfman Disease between Proliferation and Neoplasia. *Cancers (Basel).* 2022;14(21):5271.
5. Foucar E, Rosai J, Dorfman R. Sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy (Rosai-Dorfman disease): review of the entity. *Semin Diagn Pathol.* 1990;7(1):19-73.
6. Bruce-Brand C, Schneider JW, Schubert P. Rosai-Dorfman disease: an overview. *J Clin Pathol.* 2020;73(11):697-705.
7. Younes IE, Sokol L, Zang L. Rosai-Dorfman Disease between Proliferation and Neoplasia. *Cancers (Basel).* 2022; 14(21): 5271.
8. Bruce-Brand C, Schneider JW, Schubert P. Rosai-Dorfman disease: an overview. *J Clin Pathol.* 2020;73(11):697-705.
9. Lima FB, Barcelos PS, Constâncio AP, et al. Rosai-Dorfman disease with spontaneous resolution: case report of a child. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2011;33(4):312-4.



## La terapia con pegvaliase nella fenilchetonuria: efficacia e gestione degli eventi avversi

Si riporta il caso di un ragazzo di 26 anni seguito per fenilchetonuria (PKU) diagnosticata alla nascita mediante screening neonatale. Alla diagnosi, i suoi valori di fenilalanina plasmatica (Phe) risultavano >1200 µmol/L, compatibili con una PKU classica. Veniva quindi iniziato il trattamento dietetico specifico con una dieta a basso contenuto di Phe e supplementi di miscele amminoacidiche, vitamine e sali minerali. All'età di 12 anni il paziente veniva sottoposto al test per la valutazione della responsività alla tetraidrobiopterina (BH4) risultando non responsivo. Pertanto si consigliava di continuare la terapia dietetica alla quale, tuttavia, il paziente mostrava sempre minore aderenza.

A causa del crescente disagio psicologico, all'età di 20 anni il paziente decideva di abbandonare definitivamente la terapia dietetica. Clinicamente, presentava un quoziente intellettivo pari a 98, deficit di attenzione e concentrazione, episodi ricorrenti di cefalea, lieve alterazione delle funzioni esecutive. La RMN encefalo mostrava il tipico quadro di ipomielinizzazione periventricolare associato ad elevati livelli di Phe. A causa del definitivo rifiuto della terapia dietetica, veniva proposto l'inizio della terapia con l'enzima sostitutivo pegvaliase, un farma-

co per uso sottocutaneo. Il paziente veniva dunque istruito alla terapia, veniva prescritta una premedicazione con paracetamolo, anti-H1 (fexofenadina 120 mg) ed anti-H2 (famotidina 40 mg) da effettuarsi 1 ora prima dell'iniezione, ed iniziata la terapia mediante il protocollo di induzione, titolazione e mantenimento indicato nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (Tab. 1).

Dopo 21 settimane di trattamento, alla dose di 40 mg/die, si osservava una graduale riduzione dei valori di Phe fino al raggiungimento del target terapeutico alla 30<sup>a</sup> settimana e, successivamente, fino a livelli fisio-

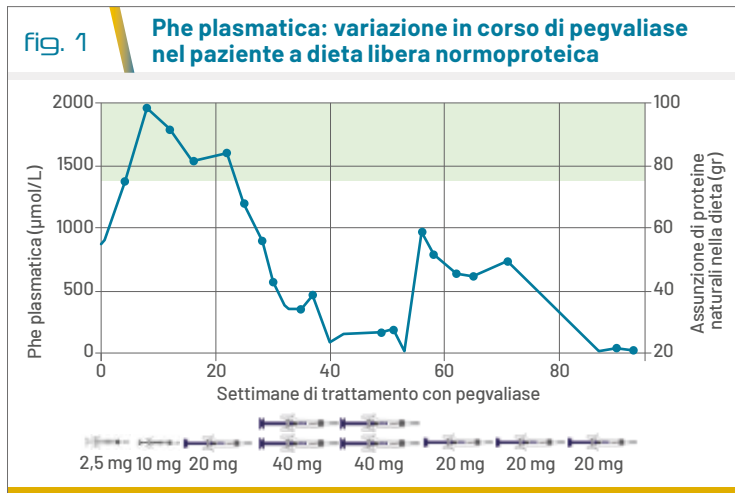
tab. 1 Pegvaliase: regime posologico raccomandato secondo il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto

	Dose <sup>1</sup> somministrata per via sottocutanea	Durata prima del successivo aumento della dose
<b>Induzione</b>	2,5 mg una volta alla settimana	4 settimane <sup>2</sup>
<b>Titolazione</b>	2,5 mg due volte alla settimana	1 settimana <sup>2</sup>
	10 mg una volta alla settimana	1 settimana <sup>2</sup>
	10 mg due volte alla settimana	1 settimana <sup>2</sup>
	10 mg quattro volte alla settimana	1 settimana <sup>2</sup>
<b>Mantenimento<sup>3</sup></b>	10 mg al giorno	1 settimana <sup>2</sup>
	20 mg al giorno	Da 12 settimane a 24 settimane <sup>2</sup>
	40 mg al giorno (2 iniezioni consecutive con siringa preriempita da 20 mg) <sup>4</sup>	16 settimane <sup>2</sup>
	60 mg al giorno (3 iniezioni consecutive con siringa preriempita da 20 mg) <sup>4</sup>	Dose massima raccomandata

1. Se i livelli ematici di Phe sono inferiori a 30 µmol/L, l'apporto proteico alimentare deve essere aumentato fino a livelli appropriati e quindi, se necessario, la dose di pegvaliase deve essere ridotta; 2. Potrebbe essere necessario più tempo prima di ciascun aumento della dose, in base alla tollerabilità del paziente; 3. La dose di mantenimento è personalizzata per raggiungere livelli ematici di Phe compresi tra 120 e 600 µmol/L; 4. Se sono necessarie più iniezioni per una singola dose, devono essere somministrate alla stessa ora del giorno e le sedi di iniezione devono essere ad almeno 5 cm di distanza l'una dall'altra. Le dosi non devono essere suddivise nel corso della giornata.

**La terapia con pegvaliase ha cambiato il paradigma della terapia per la PKU**





**Per il successo di questa terapia di difficile gestione è fondamentale una stretta alleanza medico-paziente**

livelli di Phe, alterazione dei neurotrasmettitori a livello del SNC e possibile sintomatologia neurologica.

Pegvaliase è il primo trattamento per la PKU in grado di riportare i livelli di Phe nel range terapeutico (addirittura a livelli fisiologici) mantenendo uno stile alimentare normoproteico (1). È inoltre

logici di Phe (Fig. 1). Dopo la 50<sup>a</sup> settimana di trattamento, per il raggiungimento di livelli eccessivamente bassi di Phe, si riduceva la posologia dimezzando la dose di pegvaliase a 20 mg/die. Durante il trattamento è stata osservata la comparsa di eritemi nei siti di iniezione oppure al volto e di numerosi episodi di artralgia, gestiti con successo con rallentamento dello schema posologico e l'utilizzo di prednisone a basso dosaggio per brevi cicli. Attualmente il paziente ha pienamente risposto alla terapia con enzima sostitutivo, non manifesta eventi avversi e mantiene livelli fisiologici di Phe al dosaggio di 20 mg/die di pegvaliase.

### La terapia con pegvaliase nella pratica clinica

Dal 2021, pegvaliase è disponibile in Italia per i pazienti dai 16 anni di età con livelli di Phe > 600 µmol/L nei quali siano falliti gli altri trattamenti disponibili, ovvero la terapia dietetica e la terapia con BH4.

La terapia dietetica resta ancora il *gold standard* di trattamento, ma è gravata, soprattutto dall'età adolescenziale, da forte disagio psicologico per le difficoltà organizzative e sociali che comporta. Conseguentemente, molti adolescenti ed adulti con PKU abbandonano la dieta con conseguente aumento dei

ugualmente efficace nei fenotipi severi di PKU. L'enzima utilizzato (PAL) scinde la Phe in ammoniaca ed acido trans-cinnamico, facilmente eliminati dall'organismo. Tuttavia, essendo l'enzima di origine batterica, può elicitare una risposta immunitaria che è alla base di alcuni effetti collaterali, più comunemente lievi-moderati, come ad esempio reazioni cutanee nei siti di iniezione, artralgie, mialgie, oppure - più raramente - reazioni di ipersensibilità acuta mediate da immunocomplessi. Fortunatamente, durante gli studi clinici e successivamente nella pratica clinica, sono state sviluppate strategie per mitigare gli eventi avversi mediante schemi posologici di induzione e titolazione per favorire la tolleranza immunologica, protocolli di premedicazione e di gestione tempestiva di eventuali eventi avversi (2).

L'esperienza clinica ha mostrato che, in caso di comparsa di effetti collaterali, il rallentamento dello schema di trattamento e l'utilizzo di brevi cicli di cortisonico a basse dosi sono sufficienti a ridurre drasticamente l'impatto degli eventi avversi. Con la maturazione della risposta immune si osserva infine una maggiore efficacia nel tempo con la possibilità di ridurre i dosaggi del farmaco mantenendo l'efficacia terapeutica.

### Bibliografia

1. Longo N, Dimmock D, Levy H, et al. Evidence- and consensus-based recommendations for the use of pegvaliase in adults with phenylketonuria. *Genet Med.* 2019;21(8):1851-1867.
2. Hausmann O, Daha M, Longo N, et al. Pegvaliase: Immunological profile and recommendations for the clinical management of hypersensitivity reactions in patients with phenylketonuria treated with this enzyme substitution therapy. *Mol Genet Metab.* 2019;128(1-2):84-91.





## Daratumumab in monoterapia per il trattamento dell'amiloidosi AL

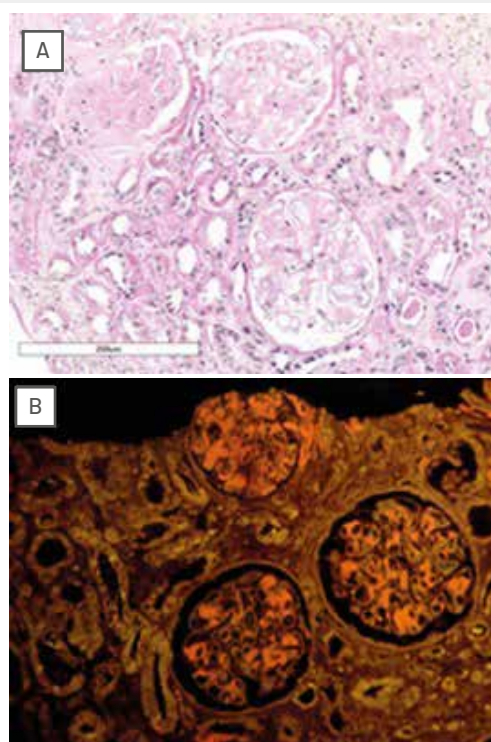
**Il caso tratta di una paziente affetta da amiloidosi AL, con coinvolgimento multiorgano noto dal 2015, già trattata con alchilanti e steroidi e ritrattata con daratumumab in monoterapia per una recidiva della malattia.**

A maggio 2015 la paziente (52 aa), fino a quell'epoca in buona salute, giungeva alla nostra attenzione per una puntualizzazione clinica in merito alla comparsa da alcuni mesi di una sintomatologia sistemica sfumata associata a stipsi, nausea, anoressia e calo ponderale complessivo di 16 kg. La paziente riferiva inoltre sporadici episodi sincopali, preceduti da malessere e calo del visus. Durante gli approfondimenti veniva riscontrata la presenza di una proteinuria subnefrosica (1,8 gr/die) con paraproteinuria di Bence Jones debolmente positiva associate a normofunzione renale. La paziente veniva quindi sottoposta ad accertamenti istologici del grasso periumbelicale (negativo), del midollo (positivo per la presenza di depositi di sostanza amiloide con associata monoclonalità <10% delle plasmacellule) e del rene. Il quadro istologico renale era caratterizzato dalla presenza di estesi depositi di sostanza amiloide prevalentemente a livello vascolare e mesangiale (catene lambda) (Fig. 1).

Confermata la diagnosi di amiloidosi AL (da catene lambda) e si è proceduto alla stadiazione. Ne è risultata un'estesa diffusione della malattia, ad includere cuore (NTproBNP basale 900 pg/ml, TnT

negativa, NHYA class I, SIV 13 mm), apparato digerente (con conferma istologica a livello gastrico e colico), sistema nervoso periferico (con rilevante compromissione della velocità di conduzione nervosa - VCNP) e sistema autonomico. Nel complesso, utilizzando il *Mayo Updated Staging System* del 2012, la paziente si trovava al momento della diagnosi in uno stadio II di malattia.

fig. 1 **Biopsia renale pre-terapia con daratumumab**



(A) Pas staining e (B) colorazione Rosso Congo con evidenza di depositi di amiloide nei glomeruli e nei vasi

**Il quadro istologico renale mostrava estesi depositi di sostanza amiloide a livello vascolare e mesangiale**

### **Daratumumab, anticorpo monoclonale anti-CD38 efficace nel mieloma multiplo, è approvato per l'amiloidosi AL in combinazione con inibitori del proteasoma e farmaci immunomodulatori**

#### **Amiloidosi AL: opzioni terapeutiche**

Il paziente con amiloidosi da catene leggere (AL) con coinvolgimento multiorgano ha una sopravvivenza limitata (1). Tuttavia, l'incremento delle conoscenze patogenetiche ha ottenuto rilevanti progressi diagnostici e recentemente anche terapeutici, negli ultimi anni l'armamentario terapeutico si è progressivamente ampliato. Resta da definire quali tra queste nuove opzioni siano davvero efficaci sia in monoterapia che in combinazione con altri farmaci come indicato da alcuni studi registrativi (2).

Il trattamento dell'amiloidosi AL prevede il trapianto di cellule staminali in una minoranza di pazienti, mentre la maggior parte viene trattata con inibitori del proteasoma, agenti alchilanti in combinazione con steroidi (3). Gli schemi attuali derivano dall'esperienza del mieloma multiplo (MM) e mirano ad eliminare il clone plasmacellulare alla base del disordine. Il raggiungimento di una risposta ematologica completa o almeno una riduzione delle catene leggere libere (FLC) costituisce un *endpoint* critico, ritenuto cruciale per prevenire l'espansione del danno d'organo (4,5).

#### **Decorso clinico**

Alla luce delle condizioni cliniche, non veniva posta indicazione ad autotrapianto di cellule staminali emopoietiche e, data la presenza di severa neuropatia periferica che controindicava l'utilizzo di farmaci potenzialmente neurotossici (bortezomib e thalidomide), veniva avviato un trattamento con desametasone e melphalan per un totale di 9 cicli mensili. Al termine del trattamento è stata ottenuta una completa risposta ematologica e renale, una buona risposta cardiaca (con stabilizzazione del quadro ecocardiografico e dei valori di NTproBNP) e una normalizzazione del quadro VCNP.

A due anni dal termine del trattamento si assisteva

ad una ricomparsa di proteinuria fino a livelli nefrosici (6,8 gr/die). La paziente veniva sottoposta ad una nuova biopsia renale, che nel confermare la diagnosi di amiloidosi AL a catene lambda mostrava un incremento dei depositi a livello glomerulare e vascolare e un più limitato interessamento interstiziale. Gli esami ematochimici eseguiti contestualmente confermavano una recidiva di malattia con K/L ratio alterato (0,23) e CM lambda positiva.

Nel mese di dicembre 2018, alla luce del quadro istologico e bioumorale e sulla base delle iniziali evidenze di letteratura, soprattutto di una robusta esperienza aneddotica (6) nel trattamento *rescue* dell'amiloidosi AL, si avviava un trattamento con daratumumab. Daratumumab (DARA) è un anticorpo monoclonale (MoAb) IgG1κ umano anti-CD38, efficace nel trattamento del mieloma multiplo recidivante/refrattario. È approvato per l'amiloidosi in combinazione con inibitori del proteasoma e farmaci immunomodulatori (7,8). L'indicazione all'utilizzo di DARA in monoterapia per il trattamento dell'amiloidosi AL è attualmente in fase di valutazione (NCT04131309)(8).

In considerazione della precedente controindicazione all'utilizzo di farmaci neurotossici si optava per un protocollo con anti-CD38 in monoterapia.

La paziente è stata quindi sottoposta a 24 infusioni di DARA alla dose di 16 mg/Kg (8 infusioni settimanali, 8 infusioni quindicinali e 8 infusioni mensili), manifestando un'ottima tolleranza al trattamento e senza complicanze cliniche durante i 14 mesi di terapia, al termine della quale la paziente ha nuovamente ottenuto una risposta renale (proteinuria <0,3 gr/die) ed ematologica completa (catene leggere di norma, immunofissazione sierica ed urinaria negative). Una nuova biopsia renale ripetuta a fine terapia ha mostrato una sostanziale stabilità dei depositi di amiloide a livello glomerulare con una riduzione a livello vascolare. È stata ripetuta una biopsia osteomidollare, risultata negativa per

***Il trattamento con DARA, tollerato e senza complicanze cliniche durante i 14 mesi di terapia, ha consentito l'ottenimento di una risposta renale ed ematologica completa***

## **Daratumumab in monoterapia è risultato efficace sia come trattamento frontline che in corso di recidiva**

clonalità plasmacellulare e presenza di sostanza amiloide.

Dal termine del trattamento con DARA in monoterapia non è stata necessaria alcuna terapia di mantenimento. La paziente è stata strettamente monitorata dal punto di vista clinico e bioumorale.

A 3 anni dal termine del trattamento, la paziente si presenta in ottime condizioni cliniche generali, senza alcuna sintomatologia imputabile ad una recidiva di malattia.

La funzione renale si mantiene di norma e la proteinuria è stabilmente inferiore agli 0,5 g/die con paraproteinuria di Bence Jones negativa. Dal punto di vista ematologico, il rapporto K/L è di norma e non

sono presenti componenti monoclonali. Non sono emerse variazioni del quadro cardiologico e neurologico ai controlli periodici eseguiti durante tutto il follow-up.

### **Conclusioni**

Nel caso riportato, daratumumab si è confermato un'ottima opzione terapeutica in grado di ottenere una risposta completa e persistente perfino in pazienti non naive. Daratumumab è caratterizzato da un buon profilo di sicurezza anche in pazienti con coinvolgimento cardiaco avanzato (8).

Inoltre, la neuropatia non rappresenta una limitazione all'utilizzo del farmaco. I risultati ottenuti nel caso descritto sono simili a quelli già consegnati alla letteratura dal nostro gruppo (6), nei quali daratumumab in monoterapia è risultato efficace sia come trattamento *frontline* che in corso di recidiva. Come nel caso in esame i pazienti trattati non hanno richiesto alcuna terapia di mantenimento.

### **Bibliografia**

1. Fenoglio R, Baldovino S, Ferro M, et al. Outcome of patients with severe AL amyloidosis and biopsy-proven renal involvement ineligible for bone marrow transplantation. *J Nephrol.* 2021;34(1):231-240.
2. Kastiris E, Palladini G, Minnema MC, et al. Daratumumab-Based Treatment for Immunoglobulin Light-Chain Amyloidosis. *N Engl J Med.* 2021;385(1):46-58.
3. Sher T, Fenton B, Akhtar A, Gertz MA. First report of safety and efficacy of daratumumab in 2 cases of advanced immunoglobulin light chain amyloidosis. *Blood.* 2016;128, 1987-1989.
4. Palladini G, Comenzo RL. The challenge of systemic immunoglobulin light-chain amyloidosis (AL). *Subcell Biochem.* 2012;65:609-42.
5. Roccatello D, Fenoglio R, Baldovino S, et al. Towards a novel target therapy for renal diseases related to plasma cell dyscrasias: The example of AL amyloidosis. *Autoimmun Rev.* 2020;19(9):102622.
6. Roccatello D, Fenoglio R, Naretto C, et al. Daratumumab Monotherapy in Severe Patients with AL Amyloidosis and Biopsy-Proven Renal Involvement: A Real Life Experience. *J Clin Med.* 2020;9(10):3232.
7. Dimopoulos MA, Oriol A, Nahi H, et al. Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med.* 2016;375(14):1319-1331.
8. Palumbo A, Chanan-Khan A, Weisel K, et al. Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med.* 2016;375(8):754-66.



## Acondroplasia e diagnosi prenatale

Nel periodo prenatale il riscontro ecografico della brevità del femore con una testa normale nel corso di indagini ecografiche routinarie orienta principalmente verso la diagnosi di displasia scheletrica. Le displasie scheletriche sono un gruppo estremamente numeroso e complesso di patologie con eterogeneità genetica e ampissima espressività variabile.

Premettendo che secondo gli studi più recenti l'accuratezza diagnostica delle displasie scheletriche nel periodo prenatale è di circa il 45-67%,

**La deflessione della lunghezza femorale si evidenzia a livello ecografico a partire dalla 24<sup>a</sup> settimana gestazionale**

nella valutazione di un feto con tale sospetto assume un'importanza fondamentale uno studio accurato della biometria e morfologia delle ossa lunghe, della testa, del torace, della morfologia e dello stato di ossificazione della colonna vertebrale e l'epoca gestazionale del riscontro ecografico. La presenza di una brevità degli arti del feto grave (al di sotto del 3-4 DS) ad esordio precoce, tra la 14<sup>a</sup> e la 16<sup>a</sup> settimana, orienta verso una displasia scheletrica letale, tra cui le forme più comuni sono la displasia tanatofora e l'osteogenesi imperfetta tipo II/III, con un'accuratezza diagnostica dell'85-90% dei casi. La maggior parte delle forme non letali vengono, invece, diagnosticate tardivamente, come nel caso dell'acondroplasia in cui la deflessione della lunghezza del femore si evidenzia dopo la 24<sup>a</sup> settimana gestazionale (Fig. 1).

fig. 1 Ecografia fetale del terzo trimestre: la curva di crescita evidenzia la brevità del femore

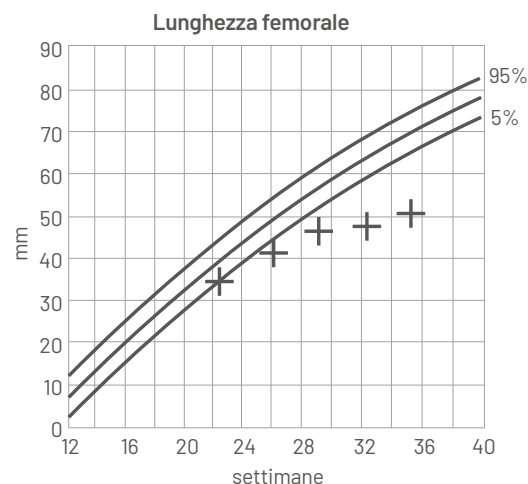
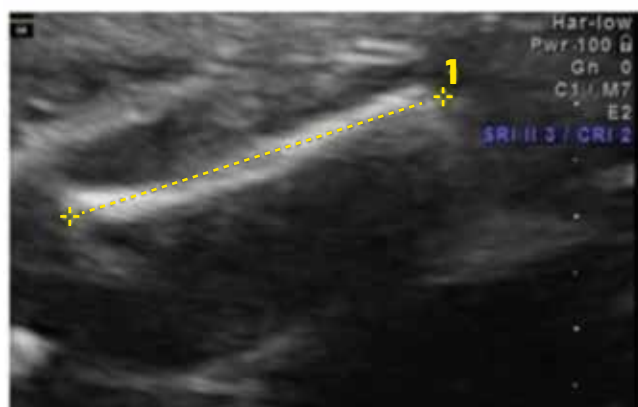
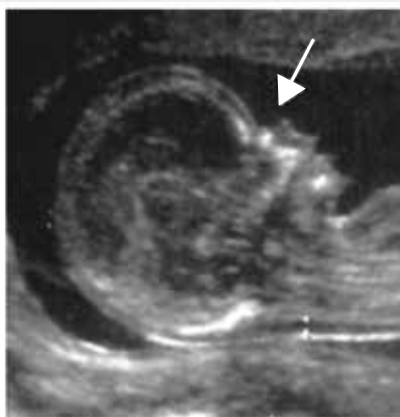


fig. 2 Profilo del volto



Macrocefalia, bozze frontali prominenti, radice nasale depressa e ipoplasia mascellare

fig. 3 Mano a tridente



Conformazione caratteristica della mano con aumento dello spazio tra il terzo e il quarto dito

**Le caratteristiche morfologiche del volto e la conformazione a tridente della mano rappresentano altri segni patognomonic**

La mutazione *FGFR3 Gain of Function*, che nel 95% dei casi è presente come mutazione G380R, determina un'alterazione della ossificazione endocrale.

Le principali caratteristi-

Altri segni ecografici patognomonic sono la macrocefalia, il profilo del volto caratterizzato da fronte prominente, la radice nasale ampia e depressa, la brachidattilia e la mano a tridente (Fig. 2 e 3).

La diagnosi clinica viene confermata mediante l'analisi molecolare del gene *FGFR3* su DNA estratto da villi coriali o amniociti.

L'accondroplasia, la displasia scheletrica più frequente (incidenza circa 1/25.000 nati vivi) è una condizione genetica a trasmissione autosomica dominante, causata da mutazioni del gene *FGFR3*, che codifica per FGFR tipo 3, proteina con effetto negativo nella crescita e differenziazione dei condrociti durante i processi di ossificazione endocrale.

che cliniche sono bassa statura disarmonica con brevità rizomelica degli arti, macrocefalia con fronte prominente, radice nasale ampia e depressa, ipoplasia mascellare e brachidattilia con mano a tridente. Possono essere presenti complicanze neurochirurgiche (stenosi del forame magno, stenosi lombare), ortopediche (cifosi dorso-lombare, iperlordosi lombare, varismo tibiale), ORL (otiti medie ricorrenti, ipoacusia, OSAS), odontoiatriche (malocclusione), sovrappeso e problematiche psico-sociali.

La diagnosi precoce, quindi, è fondamentale per una presa in carico del bambino e della famiglia all'interno di un *team* multidisciplinare di un Centro Clinico Specializzato.

**Bibliografia**

- Pauli RM. Achondroplasia: a comprehensive clinical review. *Orphanet J Rare Dis.* 2019;14(1):1.
- 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.
- Legare JM. Achondroplasia. In: Adam MP, Mirzaa GM, Pagon RA, et al. *GeneReviews* 2023. Seattle (WA): University of Washington, 1993-2023.
- Hatzaki A, Sifakis S, Apostolopoulou D, et al. *FGFR3* Related Skeletal Dysplasias Diagnosed Prenatally by Ultrasonography and Molecular Analysis: Presentation of 17 Cases. *AJMG* 2011, 155:2426-2435





## La sindrome di Aymé-Gripp

Presentiamo il caso di una bambina nata da parto naturale a termine con un peso di 2810 g (7° pc) ed immediatamente sottoposta ad una pericardiocentesi per il riscontro di un versamento pericardico. A quattro giorni di vita, viene trasferita nel reparto di terapia intensiva neonatale al fine di indagare più in profondità alcune caratteristiche fenotipiche e migliorare il suo regime alimentare.

Il versamento pericardico viene trattato con ibuprofene e furosemide per tre mesi.

Le vengono quindi richiesti un cariotipo ed un array-CGH, entrambi risultati nella norma.

Durante l'infanzia, valutata dal punto di vista neuropsichiatrico, le è stata suggerita psicomotricità e logopedia per il riscontro di ritardo del neurosviluppo. La visita oculistica e quella audiologica di screening sono risultate entrambe nella norma. A causa di una lieve scoliosi è stata sottoposta ad un Rx della co-

lonna che ha mostrato la fusione degli archi posteriori delle vertebre C6-D7.

Dall'età di 6 anni, la paziente viene indirizzata al nostro dipartimento di Malattie Rare Cardiovascolari dell'Università della Campania "Luigi Vanvitelli" per una valutazione genetica e cardiologica.

La storia familiare risulta silente per condizioni genetiche. L'esame clinico rileva una facies piatta, naso piccolo, filtro lungo, bocca piccola, orecchie ruotate posteriormente e unghie distrofiche. L'esame cardiologico risulta invece nella norma. Esegue anche una RMN dell'encefalo che evidenzia una malformazione di Chiari di tipo I.

### La sindrome di Aymé-Gripp

La sindrome di Aymé-Gripp (OMIM 601088) è una sindrome genetica ultrarara derivante nella maggior parte dei casi da mutazioni *de novo* missenso di una

delle due copie del gene *MAF* (1). A partire dal 1983 Fine e Lubinsky raccolsero una casistica di pazienti con fenotipo simile: brachicefalia, cataratta bilaterale ad esordio precoce, sordità neurosensoriale e volto peculiare in combinazione con ritardo del neurosviluppo erano presenti

**Ritardo psicomotorio, cataratta, sordità e facies caratteristica sono la tetrate sintomatologica di questa condizione ultrarara che deriva da varianti patogeniche missenso in una delle due copie del gene MAF**

fig. 1 Elementi dismorfologici



Nelle immagini è possibile notare: fronte alta, ipoplasia maxillare, sopracciglia larghe, ipertelorismo, radice del naso depressa, narici anteverse, filtro lungo, orecchie retroruotate ed a basso impianto, bocca piccola, labbro superiore sottile.



ciascuno in più del 90% dei pazienti (2). La facies è spesso descritta come *Down-like* ed include volto con ipoplasia della regione mediana, ipertelorismo, radice del naso larga, naso corto, narici anteverse, filtro lungo, bocca piccola, labbro superiore sottile, orecchie a basso impianto e retrorotote, anomalie della dentizione (Fig. 1). Sono anche riportate bassa statura, ipoplasia delle ghiandole mammarie, anomalie ectodermiche come capelli radi e unghie distrofiche, sinostosi radio-ulnare, crisi convulsive, malformazione di Chiari tipo I e versamento pericardico (3). Ad oggi sono stati descritti meno di 30 pazienti (4).

### Difetto genetico

Il gene *MAF* (OMIM 177075) è mappato sul cromosoma 16q23 e codifica per un fattore di trascrizione coinvolto nel differenziamento cellulare dei linfociti T helper-2. Questa proteina gioca un importante ruolo nella regolazione di diversi processi cellulari come nello sviluppo delle cellule embrionali del cristallino (5). Alcune sostituzioni amminoacidiche in *MAF* causano la sindrome di Aymé-Gripp, altre sono responsabili della sua forma allelica caratterizzata da cataratta isolata (OMIM 610202). Queste due possibili condizioni si realizzano alternativamente quando le varianti patogenetiche cadono in uno dei due cluster descritti da Niceta et al. (6).

### Elementi di sospetto clinico

Le caratteristiche descritte dalla tetrad e rappresentano i primi elementi di sospetto, ma i pazienti possono giungere all'osservazione clinica anche in relazione a problemi di crescita. La nostra paziente presenta numerose delle caratteristiche note della sindrome di Aymé-Gripp, e tra tutte il quadro

**La disponibilità di metodiche di sequenziamento sempre più raffinate permette di scoprire mutazioni causative in pazienti che non presentano varianti fenotipiche considerate classiche**

dismorfologico predomina. Tuttavia, mancano due elementi della tetrad e presenti nella maggior parte dei casi riportati: la cataratta bilaterale ad esordio precoce e la sordità neurosensoriale, mai assenti insieme negli altri casi.

### Indagine genetica

Dal sequenziamento dell'esoma clinico effettuato in trio viene evidenziata una variante *de novo* missenso in *MAF* (NM\_005360.5: c.161C>G; p.Ser54Trp) classificata come *likely pathogenic* secondo i criteri ACMG (*American College of Medical Genetics*) e già precedentemente descritta in letteratura in pazienti presentanti un fenotipo classico. Viene quindi interpretata come causativa della condizione della paziente.

### Considerazioni conclusive

In assenza di cataratta e sordità neurosensoriale, la nostra risulta essere la prima paziente descritta con un fenotipo meno severo. Con l'avvento di metodi di sequenziamento sempre più performanti, ci si aspetta di scoprire mutazioni causative in pazienti con manifestazioni sempre più sfumate rispetto al passato, soprattutto nell'ambito delle malattie rare. Risulterà perciò sempre più importante sospettare una condizione genetica anche in assenza di alcune varianti fenotipiche considerate segni "maniglia".

### Bibliografia

1. Wang Q, Qin T, Tan H, et al. Broadening the genotypic and phenotypic spectrum of *MAF* in three Chinese Han congenital cataracts families. *Am J Med Genet A*. 2022;188(10):2888-2898.
2. Aymé S, Philip N. Fine-Lubinsky syndrome: a fourth patient with brachycephaly, deafness, cataract, microstomia and mental retardation. *Clin Dysmorphol*. 1996; 5(1):55-60.
3. König AL, Sabir H, Strizek B, et al. Isolated cytokine-enriched pericardial effusion: A likely key feature for Aymé-Gripp syndrome. *Am J Med Genet A*. 2022; 188(2):624-627.
4. Amudhavalli SM, Gadea R, Gripp K. Aymé-Gripp Syndrome. 2020 Feb 6. In: Adam MP, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Gripp KW, Amemiya A, editors. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA).
5. Amudhavalli SM, Hanson R, Angle B, et al. Further delineation of Aymé-Gripp syndrome and use of automated facial analysis tool. *Am J Med Genet A*. 2018; 176(7):1648-1656.
6. Niceta M, Stellacci E, Gripp KW, et al. Mutations Impairing GSK3-Mediated *MAF* Phosphorylation Cause Cataract, Deafness, Intellectual Disability, Seizures, and a Down Syndrome-like Facies. *Am J Hum Genet*. 2015;96(5):816-25.



## Evoluzione della terapia per il deficit di GH

La ricerca per utilizzare l'ormone della crescita (GH) è ricca di momenti salienti.

Il GH fu isolato per la prima volta dalla ghiandola pituitaria umana nel 1956, ma la sua struttura biochimica fu chiarita nel 1972. I primi studi mostrarono chiaramente che i bambini con deficit di GH avrebbero tratto beneficio dal GH ipofisario. Tra il 1963 e il 1985 a circa 7.700 bambini negli Stati Uniti ed a 27.000 bambini in tutto il mondo è stato somministrato GH estratto dalle ghiandole pituitarie umane per trattare una grave carenza di ormone della crescita (GHD) (1). Tuttavia, la scarsa reperibilità della materia prima e il rischio di trasmissione della malattia di Creutzfeldt-Jakob portarono nell'aprile 1985 alla sospensione dell'uso del GH ipofisario umano. E un'era entusiasmante e importante per l'endocrinologia pediatrica si è conclusa bruscamente.

La storia dei bambini con GHD cambia nel 1979 quando venne identificato il gene codificante il GH. La conoscenza del gene e della struttura del GH portarono nel 1981 alla sintesi del GH con tecnologia ricombinante (rhGH) (2).

Con lo sviluppo di rhGH, è diventata disponibile una fonte commerciale illimitata, consentendo un elenco sempre crescente di indicazioni approvate per l'uso di GH nei bambini e per ulteriori indicazioni negli adulti. Anche se l'rhGH aveva portato un vantaggio notevole, mostrò ben presto i suoi limiti, legati soprattutto alla somministrazione giornaliera.

### Preparati GH a lunga durata d'azione (LAGH)

Per molti anni, la comunità medica pediatrica ha desiderato fortemente l'rhGH ricombinante a lunga durata d'azione in modo da ridurre l'inconveniente delle iniezioni giornaliere e potenzialmente ottimizzare la *compliance* dei pazienti a tale terapia. Negli

**Primo long acting approvato in Italia, somatogon riduce l'inconveniente delle iniezioni giornaliere ottimizzando la compliance dei pazienti alla terapia**

ultimi due decenni, questo è finalmente diventato realtà.

I meccanismi che sono stati esplorati per l'azione del LAGH sono essenzialmente due. Formulazioni che creano un deposito sottocutaneo che consente al GH nativo o modificato di diffondersi lentamente nei tessuti circostanti e nel sistema vascolare. L'altro meccanismo comprende preparati che vengono rapidamente assorbiti nel flusso sanguigno ma forniscono una rimozione lenta dal sistema circolatorio. Quest'ultimo è quello che ha fornito i migliori risultati.

I prodotti attualmente sviluppati sono (3):

- Lonapegsomatropin, una PEGilazione reversibile dell'rhGH. Il preparato funziona come una sorta di pro-farmaco. Infatti, l'rhGH legato in modo reversibile al PEG, viene rilasciato lentamente in circolo con un effetto prolungato.
- Somapacitan, prodotto tramite "tecnologia del DNA ricombinante" e caratterizzato dalla presenza di una catena legata ad una mutazione puntiforme del GH. Questa catena ha la capacità di legarsi ad alta affinità ma in modo reversibile all'albumina. In questo modo l'albumina circolante funge da deposito di rhGH, ritardandone l'eliminazione ed estendendo così la sua durata d'azione.
- Somatogon, una proteina di fusione. Contiene la sequenza aminoacidica di hGH e tre copie del

**La proteina di fusione hGH-CTP si comporta come se fosse una unica molecola con un aumento significativo dell'emivita sierica**

peptide C-terminale (CTP) della gonadotropina corionica umana.

Somatrogon è il primo LAGH approvato in Italia, pertanto ci soffermeremo brevemente nella sua descrizione.

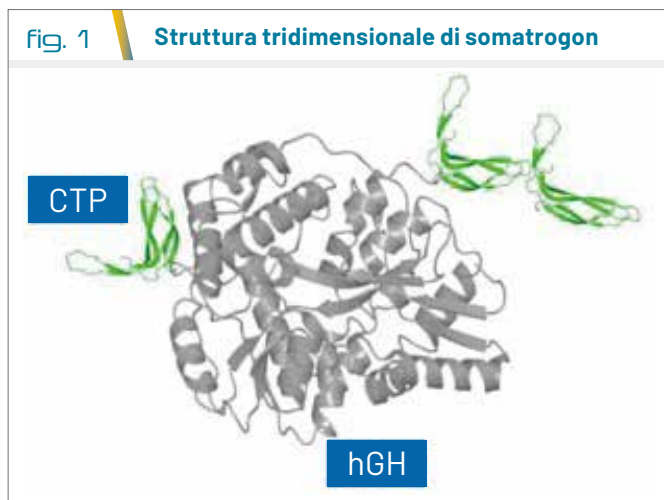
**Somatrogon**

Somatrogon è un rhGH ad azione prolungata attualmente approvato negli Stati Uniti e in Canada, Australia, Giappone, Regno Unito e Unione Europea come trattamento una volta a settimana per i bambini affetti da GHD.

Somatrogon è costituito dalla sequenza aminoacidica di hGH fusa con tre copie del peptide C-terminale (CTP) della catena β della gonadotropina corionica umana (Fig. 1).

**Oltre la statura: prospettive future**

Diversi studi hanno dimostrato che la fusione di hGH con CTP ha aumentato significativamente l'emivita sierica della molecola rispetto a hGH e uno studio su adulti sani ha dimostrato che somatrogon aveva un profilo farmacocinetico e farmaco-



dinamico che supportava il dosaggio una volta alla settimana. Studi condotti su adulti con GHD hanno dimostrato che somatrogon potrebbe essere somministrato come iniezione una volta alla settimana, con un'efficacia simile all'rhGH una volta al giorno (4). La caratteristica interessante di somatrogon, che lo differenzia dagli altri LAGH, è la unicità della molecola.

La proteina di fusione si comporta come se fosse una unica molecola, pertanto la sua lunga emivita ha una bassa variabilità interindividuale, infatti, non è influenzata da caratteristiche chimico fisiche del torrente circolatorio le quali, invece, potrebbero influenzare durata di legami o meccanismi di rilascio dai quali dipende la lunga emivita.

**Bibliografia**

- Escamilla RF, Hutchings JJ, Deamer WC, et al. Longterm effects of human growth hormone (Li) in a pituitary dwarf. J Clin Endocrinol Metab. 1961;21:721-6.
- Cronin MJ. Pioneering recombinant growth hormone manufacturing: Pounds produced per mile of height. J Pediatr. 1997;131:S5-7.
- Yuen KCJ, Miller BS, Boguszewski CL and Hoffman AR. Usefulness and Potential Pitfalls of Long-Acting Growth Hormone Analogs. Front Endocrinol (Lausanne). 2021;12:637209.
- Kramer WG, Jaron-Mendelson M, Koren R, et al. Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and safety of a long-acting human growth hormone (MOD-4023) in healthy Japanese and Caucasian adults. Clin Pharmacol Drug Dev. 2018;7:554-63.



## Risdiplam, il nuovo farmaco orale per il trattamento della SMA: l'innovazione a domicilio

L'atrofia muscolare spinale (SMA) è una malattia rara che colpisce circa 1 bambino su 10.000 con un'incidenza totale di circa 800-1100 casi in Italia. È una malattia genetica con trasmissione autosomica recessiva causata nella maggior parte dei casi da una mutazione del gene *SMN1* deputato alla sintesi di una proteina essenziale per la sopravvivenza dei motoneuroni, cellule specializzate nel controllo dei movimenti. Da questo deficit proteico deriva un'irreversibile degenerazione muscolare che interessa tutto l'organismo.

La gravità dei segni clinici dipende dall'entità del deficit della proteina SMN e può variare da forme più severe (tipo 0 e 1) con insorgenza precoce nei bambini, che comportano disabilità significativa e ridotta aspettativa di vita, a forme più miti (tipo 2, 3 e 4) con insorgenza più tardiva e disabilità ridotta. Attualmente, la terapia genica è l'unica soluzione definitiva disponibile in commercio, ma è fortemente limitata da problemi etici, medici ed

economici. Pertanto, l'approccio terapeutico più diffuso affianca l'azione farmacologica al lavoro di una *équipe* di specialisti quali ortopedici e fisioterapisti con l'obiettivo di ritardare la progressione della malattia e alleviare la sintomatologia invalidante. La diagnosi precoce resta fondamentale per poter migliorare la qualità di vita del paziente.

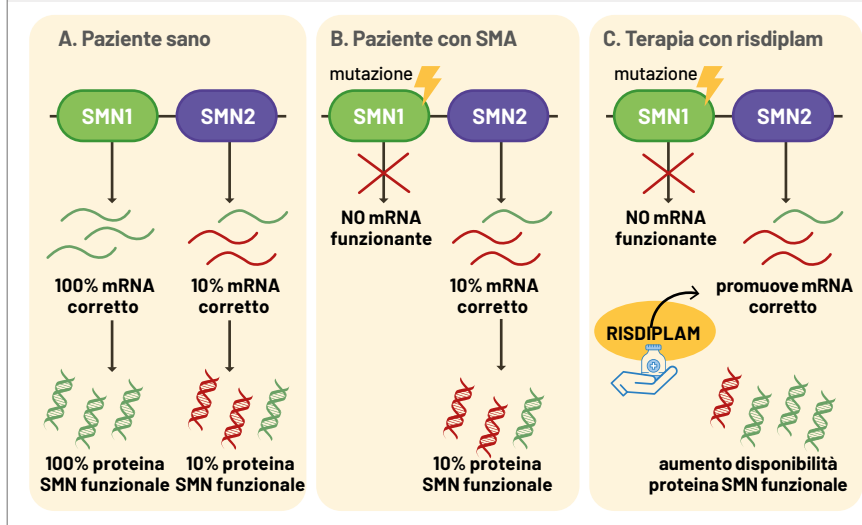
### Registrazione e meccanismo d'azione

Dal 2021 risdiplam è disponibile in commercio con l'indicazione al trattamento della SMA 5q in pazienti a partire da 2 mesi di età, con una diagnosi clinica di SMA di tipo 1, tipo 2 o tipo 3 o aventi da una a quattro copie di *SMN2*.

Risdiplam agisce sfruttando la presenza essenziale del gene *SMN2*, anch'esso codificante per la proteina SMN anche se in quantità insufficienti per sop-

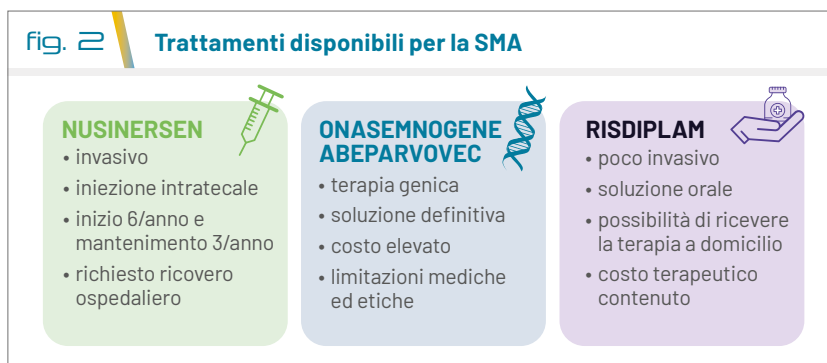
**Agendo come modificatore dello splicing del pre-mRNA del gene *SMN2* risdiplam promuove il ripristino della produzione della proteina SMN funzionale**

fig. 1 Meccanismo d'azione di risdiplam



**Prima terapia domiciliare per la SMA, risdiplam costituisce una potenziale trasformazione nella modalità di trattamento di questa patologia rara**

fig. 2 | Trattamenti disponibili per la SMA



perire al deficit indotto dalla mutazione a carico del gene *SMN1*. Nello specifico, risdiplam, agendo come modificatore dello *splicing* del pre-mRNA del gene *SMN2* promuove una maggiore produzione di proteina SMN funzionale in grado di migliorare la funzionalità muscolare compromessa dalla mutazione (Fig. 1).

### Posologia e somministrazione

Risdiplam viene somministrato una volta al giorno dopo un pasto, preferibilmente sempre alla stessa ora. Trattandosi di un galenico magistrale, necessita di una accurata ricostituzione dal farmacista ospedaliero previa assunzione, così da garantire una preparazione a concentrazione costante. La sospensione ottenuta deve poi essere conservata in frigorifero ed è stabile per 64 giorni.

Per la somministrazione è necessario usare l'apposita siringa in dotazione e può essere assunto per via orale, con un sondino per gastrostomia o con un sondino nasogastrico. La dose giornaliera viene determinata in base all'età e al peso corporeo del paziente:

- da 2 mesi a < 2 anni: 0,20 mg/kg
- da ≥ 2 anni (< 20 kg): 0,25 mg/kg
- da ≥ 2 anni (≥ 20 kg): 5 mg

### Erogazione, prescrizione ed aspetti economici

Il farmaco è di Fascia H (uso ospedaliero) e viene erogato unicamente in regime di Distribuzione Diretta presso le farmacie ospedaliere. Per la dispensazione a carico del Servizio Sanitario Nazionale, viene richiesto al medico specialista di compilare l'apposito piano terapeutico di malattia rara accompagnato dalla prescrizione sul registro di monitorag-

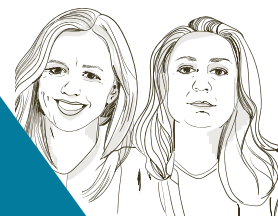
gio AIFA, consentendo così ai farmacisti ospedalieri di valutare appropriatezza prescrittiva, aderenza e spesa farmaceutica.

Il primo ciclo di terapia viene dispensato dal centro prescrittore, così da agevolare la successiva presa in carico del paziente dall'Azienda Sanitaria Locale. Periodicamente sono previste delle visite di rivalutazione dei pazienti e rinnovo dei piani terapeutici. Grazie alla collaborazione clinici-farmacisti ospedalieri viene garantito uno stretto monitoraggio del paziente durante tutto il suo percorso.

Nei pazienti pediatrici il costo terapia annuale con risdiplam (€ 26.383 - € 82.444) risulta inferiore rispetto all'alternativa in commercio, nusinersen (€ 131.530). Inoltre, il costo terapia annuale nei pazienti adulti con risdiplam è inferiore per il primo anno di terapia (€ 131.909 vs € 263.061) con nusinersen e sovrapponibile in quelli successivi, in quanto risdiplam non richiede la fase iniziale di induzione.

### Conclusioni

A agevolare l'accesso alle terapie è di fondamentale importanza per migliorare la qualità di vita dei pazienti cronici. Rispetto alle opzioni terapeutiche ad oggi autorizzate, nusinersen e onasemnogene abeparvovec, l'inserimento in commercio di risdiplam ha cambiato significativamente il panorama terapeutico (Fig. 2), in quanto unico farmaco somministrabile a domicilio per via orale, che oltre ad avere un costo economico più contenuto e una maggiore *compliance* terapeutica, non richiede più i limiti gestionali del paziente legati alla somministrazione ospedaliera, semplificando concretamente il già complesso *management* di questa patologia e migliorando la qualità di vita del paziente e dei *caregiver*.



## Screening dell'esoma e trapianto renale

*Avere una diagnosi genetica accurata è un elemento fondamentale per l'inquadramento clinico dei pazienti e per una gestione medica corretta.*

*La diagnosi genetica è critica per i pazienti che sviluppano insufficienza d'organo e necessitano di conseguenza di un trapianto perché permette non solo una migliore gestione del ricevente, ma ha rilevanza anche nella scelta del donatore.*

*Gli approcci di sequenziamento di nuova generazione sono strumenti chiave che, adottati in una fase precoce del percorso diagnostico, possono abbreviare i tempi di diagnosi, ridurre o evitare altri esami*

*di laboratorio, con conseguente impatto sui costi sanitari, aiutare nell'esclusione di potenziali donatori, specie nel caso di trapianto da vivente in cui il donatore è un familiare.*

*Due elementi sono essenziali nell'ottica di includere nella routine diagnostica i test genetici basati sul sequenziamento del DNA: una selezione ponderata e multidisciplinare dei pazienti da valutare al fine di garantire elevati tassi diagnostici e un'analisi dei costi/benefici per ottimizzare le risorse, specie in sistemi sanitari nazionali pubblici come quello italiano.*

### Clinical exome sequencing is a powerful tool in the diagnostic flow of monogenic kidney diseases: an Italian experience

Vaisitti T, Sorbini M, Callegari M, et al. *J Nephrol.* 2021;34(5):1767-1781.

#### Riassunto

Una percentuale non trascurabile di pazienti che sono in lista d'attesa per il trapianto di rene è non-diagnosticata, ossia non ha una diagnosi di malattia, e alcuni di loro potrebbero essere affetti da una malattia monogenica, quindi facilmente identificabile attraverso un test genetico. Un approccio multidisciplinare che coinvolge i genetisti e i nefrologi e che si basa su un'attenta valutazione del fenotipo clinico, è fondamentale per l'identificazione di quei pazienti che potrebbero beneficiare di un test genetico precoce. L'esperienza della regione Piemonte si basa sull'applicazione dell'esoma clinico, che comprende i geni malattia noti, e sull'analisi di quelli direttamen-

te coinvolti in patologie renali. Questo approccio di selezione dei pazienti e analisi mirata ha permesso di ottenere un tasso diagnostico relativamente alto (56.5%) sia nella coorte pediatrica che in quella adulta, con un po' di eterogeneità nelle diverse categorie di malattia, in linea con i dati di altre coorti. Un altro aspetto importante che emerge da questo studio è la gestione centralizzata del processo diagnostico con un flusso che dai centri ospedalieri distribuiti sul territorio regionale arriva ad un unico centro di analisi dei campioni: questa gestione permette di avere le competenze necessarie per completare l'iter diagnostico, riducendo i tempi di refertazione e contenendo i costi.



### Commento

I risultati di questo studio evidenziano che l'applicazione del sequenziamento dell'esoma su popolazioni di pazienti selezionati sulla base di criteri fenotipici e clinici permette di ottenere un elevato tasso diagnostico, evitando in molti casi indagini invasive per il paziente (es. le biopsie tissutali).

Un punto su cui riflettere è la scelta dell'approccio metodologico: in questo studio è stato adottato un sistema di sequenziamento del "solo" esoma clinico, basato su circa 7000 geni, che offre dei vantaggi in termini di quantità di dati da analizzare e tempi di refertazione. Tuttavia, il numero di geni associati a malattie monogeniche è in continua crescita, per

cui questo tipo di test presenta delle limitazioni nella possibilità di ri-analizzare i dati di sequenziamento a distanza di tempo sulla base di nuove evidenze scientifiche, in particolare per quei casi per i quali la prima analisi genetica è risultata negativa. Alcuni geni malattia potrebbero infatti non essere valutabili perché non compresi nel sequenziamento iniziale.

Questi limiti sarebbero superati se il test genetico si basasse sull'analisi dell'intero esoma. La prospettiva di impiegare questi test nel flusso diagnostico passa anche attraverso un'analisi costo/beneficio delle diverse metodologie e della loro potenzialità diagnostica nel tempo.

### A Clinical Workflow for Cost-Saving High-Rate Diagnosis of Genetic Kidney Diseases

Becherucci F, Landini S, Palazzo V, et al. *J Am Soc Nephrol.* 2023;34(4):706-720.

### Riassunto

Il costo della analisi di sequenziamento e l'interpretazione dei risultati rappresentano ancora un limite nella loro applicazione nella *routine* diagnostica, nonostante i numerosi vantaggi. Questo studio dimostra che è possibile implementare il flusso di lavoro per ottenere una buona resa diagnostica riducendo al tempo stesso i costi. I pilastri su cui si basa sono:

- la definizione di chiari criteri di inclusione dei pazienti (es. storia familiare positiva, coinvolgimento extra-renale, evidenze di cisti o di iper-ecogenicità)
- l'aumento dell'accuratezza del risultato del test genetico, attraverso una valutazione multidisciplinare delle varianti identificate, classificate e interpretate sulla base dei dati fenotipici
- l'identificazione delle categorie di malattie renali per le quali è più economicamente vantaggioso fare il test genetico, basato sul sequenziamento dell'esoma, già nelle fasi precoci del percorso diagnostico.

L'impiego di questi criteri ha permesso di ottenere una diagnosi genetica nel 67% dei pazienti, sia adulti che pediatrici. Il dato interessante che emerge

da questo studio è che, nella pratica clinica, l'applicazione precoce di un test genetico basato sul sequenziamento del DNA può portare ad una significativa riduzione dei "costi di diagnosi" (20-44%).

### Commento

Questo studio italiano, svolto in Toscana, conferma che l'applicazione dei test genetici su popolazioni di pazienti rispondenti a precisi e ben definiti criteri di inclusione permette di ottenere un elevato tasso diagnostico. A questo risultato concorre anche una gestione binomiale "periferia-centro di riferimento" che intercetta i pazienti sul territorio regionale e li riferisce ad un unico centro specializzato. Inoltre, l'impiego di sistemi di analisi dell'esoma consente di ridurre i tempi di diagnosi e i costi complessivi del processo diagnostico, un aspetto fondamentale per i sistemi sanitari nazionali. Questi risultati aprono la discussione alla definizione, unitaria e condivisa sul territorio nazionale, di criteri e linee guida da adottare al fine di usare correttamente i sistemi di sequenziamento di nuova generazione nella pratica clinica quotidiana per le malattie genetiche che determinano insufficienza d'organo e richiedono il trapianto.



## Smith Magenis Italia Onlus

La sindrome Smith Magenis (SMS) è un disturbo genetico complesso, dovuto ad una anomalia sporadica (delezione o mutazione) di un tratto del braccio corto del cromosoma 17, che comporta ritardo motorio e del linguaggio, disturbi del sonno, deficit cognitivo variabile, anomalie craniofacciali e scheletriche, disturbi comportamentali e, per questo, ha un impatto profondo e significativo sulla vita delle famiglie.

La sindrome ha un'incidenza statistica di 1:25.000, probabilmente sottostimata. Il numero dei casi diagnosticati è in crescita negli ultimi anni, grazie ai progressi della medicina genetica e, soprattutto, ad una crescente diffusione della conoscenza dei tratti fondamentali della sindrome. Molte, troppe ancora, comunque, sono le diagnosi tardive, che precludono spesso la possibilità di strutturare, in tempo, piani terapeutici adatti alle necessità dei bambini SMS.

I disturbi del sonno sono dovuti ad uno sfasamento del ciclo di secrezione della melatonina, l'ormone prodotto dalla ghiandola pineale che ha la funzione di regolare il ritmo sonno-veglia. I nostri figli dormono poco e male, e questo si ripercuote duramente sulla vita familiare. Tali disturbi, uniti al ritardo del linguaggio, incidono notevolmente sull'aspetto comportamentale, che rende la vita dei nostri figli, e di conseguenza delle famiglie, decisamente complicata: facile senso di frustrazione, difficoltà nel gestire le emozioni, sia positive che negative, scatti d'ira improvvisi, deficit d'attenzione, autolesionismo. Si tratta di una sfida quotidiana drammaticamente difficile.

Le terapie prevedono un approccio multidisciplinare e continuo: fisioterapia, fisiokinesi, idroterapia



**L'Associazione promuove la ricerca scientifica per il sostegno a bambini, ragazzi e adulti con SMS e alle loro famiglie**

per recuperare il ritardo motorio nei primi anni di vita, logopedia per recuperare il ritardo del linguaggio, psicomotricità, terapie sensoriali, musicoterapia, terapie occupazionali e comportamentali per migliorare gli aspetti cognitivi e comportamentali, terapie farmacologiche per arginare i disturbi del sonno. Il tutto in una quasi totale assenza di linee guida oggettive, un vuoto che il lavoro faticoso, ma deciso, dell'Associazione che presiede sta cercando di colmare.

L'Associazione, nata nel 2015 dall'iniziativa di alcuni genitori di bimbi con SMS incontratisi virtualmente in un gruppo chiuso Facebook, conta circa 90 casi diagnosticati in Italia. L'Associazione ha lo scopo principale di:

- consentire alle famiglie di unirsi, condividere le esperienze comuni e trovare conforto e com-

- comprensione dei propri problemi quotidiani;
- fare rete con altre analoghe associazioni in tutto il mondo (PRISMS Stati Uniti, SMITH MAGENIS UK Foundation Gran Bretagna, ASME 17 Francia e SMS Research Foundation che guida la ricerca scientifica negli Stati Uniti) e promuovere aggregazione con altre associazioni di malattie rare;
- raccogliere e diffondere le informazioni, approntando e fornendo il materiale informativo necessario a fronteggiare incombenze amministrative e la composizione di un piano terapeutico quanto più adatto a migliorare la vita dei nostri figli;
- farsi portatrice degli interessi dei figli/parenti con SMS nei confronti di enti pubblici, previdenziali, sanitari, di studio e ricerca;
- diffondere le conoscenze mediche nella rete di istituti ospedalieri ed aziende socio sanitarie in modo da permettere la creazione di una rete specialistica su tutto il territorio nazionale, anche a supporto del Sistema Sanitario Nazionale e delle Aziende Sanitarie Locali, favorendo sempre di più la diagnosi precoce e la conseguente presa in carico precoce per approntare le terapie più adeguate, che consentano di affrontare la sindrome con un approccio multidisciplinare, garantendo una vita più dignitosa a bimbi, giovani e adulti con SMS;
- promuovere collaborazioni con istituti ospedalieri e accademici al fine di sostenere nuovi studi e ricerche sulla sindrome in generale e su singoli aspetti particolari.

La Smith Magenis Italia Onlus ([smithmagenisitalia.com](http://smithmagenisitalia.com)) ha costituito un comitato scientifico composto da un team di specialisti presso il Policlinico Gemelli di Roma, guidato dal professor Giuseppe Zampino, e collabora con la Fondazione Policlinico Universitario Gemelli sostenendo il progetto di creazione di un nuovo Centro Specialistico Pediatrico per le patologie complesse e disabili.

Nel 2023 l'Associazione, in collaborazione con il Dipartimento malattie rare e difetti congeniti del Policlinico Gemelli ha avviato il progetto "Oltre l'invisibile" che si concluderà con la certificazione delle linee guida riconosciute a livello nazionale, fondamentali per dare sostegno, diritti e dignità a tutti coloro che, nel presente e nel futuro si imbatte-

### **Il progetto "Oltre l'invisibile", attraverso la raccolta di dati sulla peculiarità di questa sindrome, ha l'obiettivo di certificare linee guida riconosciute a livello nazionale**

no in una diagnosi così impattante. Ad affiancare la ricerca clinica ospedaliera, coordinata da un clinico del Policlinico romano che lavorerà con i dati delle 42 famiglie seguite dal centro, ci sarà il dottor Davide Valacchi, psicologo non vedente di Bologna, che condurrà una ricerca domiciliare nel quotidiano e sui territori di 15 ragazzi sindromici le cui famiglie si sono rese volontariamente disponibili.

Questo lavoro permetterà di associare allo studio clinico dei casi gli aspetti più quotidiani, emotivi e comportamentali: le interviste ai genitori, il coinvolgimento dei terapisti, degli insegnanti e di tutti gli attori sociali che costellano la vita dei ragazzi, forniranno un quadro decisamente ricco e completo. Il dottor Valacchi, che grazie alla sua disabilità visiva usa lo sport come tecnica di inclusione sociale, effettuerà un vero e proprio giro di osservazione e ricerca lungo l'Italia utilizzando come mezzo un tandem, attraverso 15 città, seguito dal regista Riccardo Denaro che sta producendo una mini docuserie in 10 puntate per raccontare questa avventura. I primi 5 episodi sono disponibili su Rai Cinema oltre che su tutti i nostri canali social.

L'Associazione, inoltre, sta contribuendo al progetto di ricerca, che ha già sviluppato significativi risultati, sulle cellule staminali pluripotenti indotte di pazienti SMS, in collaborazione con la dottoressa Maria Pennuto del Dipartimento di Scienze Biomediche dell'Università di Padova, la dottoressa Jessica Rosati dell'Istituto Casa Sollievo della Sofferenza - Mendel di Roma, e la Fondazione Revert Onlus di Roma.

*"Noi membri dell'Associazione abbiamo bisogno di aiutare la ricerca affinché individui una cura per i nostri figli, ma, nel frattempo, abbiamo bisogno soprattutto di trovare il modo migliore di prenderci cura di loro!"*





**ANNO VII - N. 3 OTTOBRE 2023**  
QUADRIMESTRALE DI ATTUALITÀ IN MEDICINA

Publicazione 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](mailto:medpoint srl@medpoint srl.it) - [www.malattierare.eu](http://www.malattierare.eu)

[www.medpoint srl.it](http://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](mailto: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.