QUADRIMESTRALE DI ATTUALITA' IN MEDICINA
Pubblicazione registrata al Tribunale di Milano n. 11 del 10 gennaio 2017 - Poste Italiane Spa
Spedizione in Abbonamento Postale - 70% - LO/MI

anno I - n. 2 maggio 2017

MR la Rivista

La Rivista delle Malattie Rare

editoriale

Malattie rare: cosa cambia *B. Bembi*

review

Fibrosi polmonare idiopatica
S.E. Torrisi, V. Vindigni, R. Rosso, M. Schisano, A. Vancheri, M. Pavone, C. Vancheri

CADASIL: arteriopatia cerebrale autosomica dominante con infarti sottocorticali e leucoencefalopatia
A. Federico, L. Mosca, S. Penco

l'opinione

Sviluppare programmi di transizione dall'età pediatrica all'età adulta per i malati rari
B. Bembi

il caso clinico

Sindrome di Mowat-Wilson
A. Arena, A. Pittalà, F. Raudino

Polineuropatia Demielinizzante Cronica Infiammatoria (CIDP)
S. Jann

la pagina dismorfologica

Eppure la diagnosi è la stessa...Sindrome di Coffin-Siris
M. Mariani, S. Maitz, A. Selicorni

ricerca e innovazione

Plant Molecular Farming: nuova frontiera per la produzione di farmaci
S. Raccovelli





SANOFI, SCIENZA PER LA VITA

Trasformare l'innovazione scientifica in soluzioni che migliorano la qualità di vita delle persone. E' il nostro impegno.

Sanofi Genzyme è specializzata in malattie rare, sclerosi multipla, oncologia, immunologia.

SANOFI GENZYME

MR la RIvista
La RIvista delle Malattie Rare

sommario

editoriale

Malattie rare: cosa cambia *B. Bembi* pag. 5

review

Fibrosi polmonare idiopatica *S.E. Torrisi, V. Vindigni, R. Rosso, M. Schisano, A. Vancheri, M. Pavone, C. Vancheri* pag. 6

CADASIL: arteriopatia cerebrale autosomica *A. Federico, L. Mosca, S. Penco* pag. 11

l'opinione

Sviluppare programmi di transizione dall'età pediatrica all'età adulta per i malati rari *B. Bembi* pag. 16

il caso clinico

Sindrome di Mowat-Wilson *A. Arena, A. Pittalà, F. Raudino* pag. 19

Polineuropatia Demielinizzante Cronica Infiammatoria (CIDP) *S. Jann* pag. 23

la pagina dismorfologica

Eppure la diagnosi è la stessa...Sindrome di Coffin- SIRIS *M. Mariani, S. Maitz, A. Selicorni* pag. 28

ricerca e innovazione

Plant Molecular Farming: nuova frontiera per la produzione di farmaci *S. Raccovelli* pag. 33

letteratura

pag. 37

leggi e regolamenti

Nuovi Lea e malattie rare *M.R. Da Riol* pag. 39

dalle reti europee

La rete europea per i Disordini Congeniti della Glicosilazione (CDG) *R. Barone, S. Spina, A.Fiumara* pag. 41

politica sanitaria

Sistemi regionali delle malattie rare: l'esperienza del Piemonte e della Valle d'Aosta *S. Baldovino, D. Roccatello* pag. 44

direttore scientifico



Bruno Bembi,
Direttore Centro di Coordinamento Regionale per le Malattie Rare, AOU Santa Maria della Misericordia, Udine

comitato di redazione



Daniela Concolino,
Responsabile Centro Regionale Pediatria Genetica e Malattie Rare, Università degli Studi "Magna Græcia", Catanzaro



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



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



Daniela Damiani,
Professore Associato di Ematologia, Dipartimento di scienze mediche sperimentali e cliniche, AOU Santa Maria della Misericordia, Udine



Faustina Lalatta,
Responsabile UOSD di Genetica Medica, Dipartimento Area della Donna del Bambino e del Neonato, Fondazione IRCCS Ca' Granda, Milano



Rossella Parini
Consulente medico-scientifico per la Fondazione Monza e Brianza per il Bambino e la sua Mamma, Struttura Semplice Malattie Rare, Clinica Pediatrica, Ospedale San Gerardo, Monza



Erica Daina,
Responsabile Laboratorio di Documentazione e Ricerca sulle Malattie Rare, IRCCS - Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri, Bergamo



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



Andrea Elena Dardis
Responsabile Laboratorio, Centro di Coordinamento Regionale per le Malattie Rare, AOU Santa Maria della Misericordia, Udine



Dario Roccatello,
CMID Centro di Ricerche di Immunopatologia e Documentazione su Malattie Rare Coordinamento Inter-regionale Rete Malattie Rare del Piemonte e della Valle d'Aosta SCDU Nefrologia e Dialisi Osp. San Giovanni Bosco e Università di Torino

MR la RIvista
La RIvista delle Malattie Rare

editoriale

Malattie rare: cosa cambia

E' un momento di fermento per le Malattie Rare. Non solo per la ricerca, che in questi ultimi anni ha visto concretizzarsi molti dei progetti in cantiere con lo sviluppo di nuovi farmaci, ma anche per il riconoscimento che questa frontiera della medicina sta ricevendo a livello legislativo sia in sede comunitaria che nazionale. Il progetto Horizon 2020, con l'obiettivo di sviluppare una risposta terapeutica per 200 malattie rare entro il 2020, è un esempio di buon investimento economico comunitario e di una stimolante politica d'integrazione europea. Testimonia nei fatti l'indispensabilità della collaborazione tra i ricercatori dei differenti paesi per la riuscita di risposte altrimenti difficilmente raggiungibili.

Nei singoli paesi c'è poi un forte fermento regolatorio, determinato dal bisogno di formalizzare percorsi e modalità di risposta nell'ambito dei differenti sistemi sanitari. In particolare, per quanto riguarda l'Italia sono passati 16 anni dall'entrata in vigore della legge Bindi (279/2001), che tra le prime in Europa poneva le basi per lo sviluppo di una rete nazionale per le malattie rare e di un registro centralizzato che permettesse la valutazione quantitativa del problema nel Paese.

Sedici anni sono un lasso di tempo lungo, in alcune situazioni eterno. In questo tempo sono successe molte cose positive: a) si sono strutturate le reti regionali con i loro registri in tutte le regioni italiane (la Calabria è forse l'unica regione negletta); b) è stato attivato il flusso informativo verso il Registro Nazionale dell'Istituto Superiore di Sanità; c) è stato istituito un tavolo tecnico sul tema presso la Commissione Stato-Regioni. Tavolo che ha lavorato per esprimere indicazioni programmatorie e per identificare un primo gruppo di malattie cui allargare i benefici previsti dalla legge. I componenti del tavolo tecnico hanno costituito poi il core del gruppo di lavoro ministeriale per la valutazione dei centri italiani che hanno partecipato alla call delle reti europee per le malattie rare.

L'inizio del 2017 ha visto maturare i risultati di alcune di queste attività: la formalizzazione delle 21 reti ERN europee (cui partecipano circa un centinaio di presidi italiani) e l'emanazione di due importanti leggi: quella sullo screening neonatale allargato, da noi trattata nel numero precedente, ed il decreto legge che riforma i livelli essenziali di assistenza. Questo documento è di importanza cruciale per il mondo delle malattie rare perché riconosce finalmente 130 nuove malattie o gruppi di malattia, colmando un vuoto che si è pesantemente ripercosso su malati e famiglie. Definisce inoltre diritti e modalità di accesso alle cure nel conteso del nuovo nomenclatore, fornendo un punto di riferimento per la programmazione dei servizi sanitari.

Venendo a noi infine, l'uscita del primo numero di MR è stata accolta con grande interesse. Si aggirano sui 7.000 i contatti che il sito web ha avuto negli scorsi 2 mesi, mentre i contatti personali rilevano commenti decisamente positivi ed il diffuso suggerimento a rivedere la tempistica di uscita del giornale. Sono segnali utili per comprendere le potenzialità e che considereremo attentamente. Ora però è necessario dotarci di una struttura "forte" ed impegnarsi nella diffusione capillare della rivista nelle varie aree del Paese. Parafrasando un famoso magistrato: lavorare, lavorare, lavorare!

Bruno Bembi

review

Sebastiano Emanuele Torrisi, Virginia Vindigni, Roberta Rosso, Matteo Schisano, Ada Vancheri, Mauro Pavone, Carlo Vancheri
Centro di Riferimento Regionale per la prevenzione, Diagnosi e Cura delle Malattie Rare del Polmone - A.O.U. Policlinico Vittorio Emanuele, Catania

Fibrosi polmonare idiopatica

Definizione

La Fibrosi Polmonare Idiopatica (IPF) è una patologia caratterizzata da una progressiva alterazione dell'architettura del parenchima polmonare tale da determinare un deficit nello scambio dei gas e una grave insufficienza respiratoria, che porta a morte i soggetti affetti da IPF in media in 3-5 anni dal momento della diagnosi. La malattia colpisce soggetti adulti senza un'apparente causa eziologica e si presenta con uno specifico pattern radiologico e/o istologico noto come "usual interstitial pneumonia" (UIP)", la cui presenza consente di fare diagnosi e di distinguere l'IPF da altre patologie fibrosanti del polmone. La diagnosi di IPF richiede inoltre l'esclusione di altre patologie interstiziali idiopatiche o secondarie ad esposizione ambientale o professionale, a farmaci o a malattie sistemiche.

L'incidenza è stimata a circa 6,8-16,3 casi su 100.000 abitanti l'anno negli Stati Uniti con una prevalenza di 2-29 casi per 100.000 nella popolazione generale (1). La mancanza di studi su larga scala e soprattutto le modifiche nel corso degli anni della definizione di IPF hanno contribuito a rendere non sempre uniformi i dati epidemiologici.

Utile alla diagnosi è il riscontro di rantoli crepitanti tipo velcro, segno di stretching del parenchima polmonare fibrotico

Patogenesi e fattori di rischio

L'IPF può essere considerata come il risultato di una complessa interazione tra il substrato genetico individuale e il danno dell'epitelio alveolare determinato dai diversi fattori di rischio quali il fumo, alcuni virus (Epstein-Barr virus, Cytomegalovirus, HCV e herpes virus-8), il reflusso gastroesofageo (GERD) o l'eventuale esposizione ambientale o professionale a sostanze nocive (2,3,4). I diversi fattori di rischio agiscono determinando in modo cronico ripetuti micro-insulti a carico delle cellule epiteliali alveolari. La risposta a tale danno è fortemente alterata, tanto da innescare un processo riparativo eccessivo e ridondante che porta alla successiva attivazione dei fibroblasti e in definitiva alla formazione di una fibrosi progressiva ed irreversibile del tessuto polmonare. L'alterata risposta epiteliale è inoltre favorita da fenomeni di invecchiamento cellulare, di instabilità genomica, di accorciamento dei telomeri e da alterazioni epigenetiche che spesso caratterizzano i pazienti affetti da IPF.

Diagnosi

Le linee guida ATS/ERS/JRS/ALAT elaborate nel 2011 hanno permesso di uniformare la definizione di IPF ed hanno definito come momento centrale dell'algoritmo diagnostico la presenza di un team multidisciplinare costituito da diversi specialisti (pneumologo, radiologo, patologo, chirurgo toracico etc.) con esperienza specifica nell'ambito delle malattie interstiziali del polmone, gruppo di patologie a cui la IPF appartiene. Il compito del team di esperti, specialmente nei casi dubbi, è quello di collegare le diverse informazioni anamnestiche, cliniche, radiologiche e/o istologiche in modo da formulare collegialmente la diagnosi di IPF (1).

Sintomi e segni

I sintomi più frequenti nell'IPF sono rappresentati dalla comparsa di tosse prevalentemente secca e dispnea ingravescente. Tali sintomi sono tuttavia aspecifici, essendo comuni alla gran parte delle interstiziopatie polmonari, ma anche a malattie più frequenti come l'asma e la BPCO.

Ciò, unitamente alla loro tardiva comparsa e alla relativa rarità della malattia, è spesso causa di un notevole ritardo nella diagnosi, a volte anche di 1-2 anni. Un segno che invece può precocemente indirizzare il clinico al sospetto di interstiziopatia e quindi di IPF è rappresentato dal riscontro auscultatorio dei rantoli crepitanti "tipo velcro". Tali rumori patologici, segno dello stretching del parenchima polmonare fibrotico durante gli atti del respiro, sono frequentemente auscultabili in corrispondenza delle regioni postero-basali dei polmoni, fin dalle prime fasi di malattia (1).

Test della funzione respiratoria

I test della funzione respiratoria assumono un ruolo fondamentale sia per la diagnosi che per la valutazione della gravità di malattia, ma sono altrettanto utili per il follow-up e per la valutazione della risposta alle attuali terapie. Per questo motivo sono parte integrante dei principali sistemi di staging di malattia (es. GAP index) e degli endpoint dei trial clinici.

Come è noto le alterazioni fibrotiche determinano la comparsa di un deficit di tipo restrittivo caratterizzato dalla riduzione della capacità vitale forzata (FVC) misurata tramite spirometria. L'FVC è per questo motivo il parametro che più di tutti esprime il grado di compromissione polmonare ed è anche quello che correla maggiormente con la mortalità. Contestualmente, il progressivo ispessimento dello spazio interstiziale determina anche una riduzione della normale permeabilità dei gas attraverso la membrana alveolo-capillare. Tale deficit è misurabile grazie all'esame di diffusione alveolo capillare del CO (DLCO). Questo indice è più sensibile nell'evidenziare un danno interstiziale rispetto alla sola valutazione dell'FVC, motivo per cui spesso appare già ridotto anche in condizioni di normalità dei volumi polmonari. Il terzo test utile per una valutazione funzionale completa è rappresentato dal test del cammino dei 6 minuti (6-MWT). Questo test valuta la distanza percorsa dal paziente e l'andamento della saturazione ossiemoglobinica e della frequenza cardiaca, risultando così particolarmente utile nell'evidenziare l'eventuale presenza di insufficienza respiratoria da sforzo, tipica delle forme iniziali di IPF, e nel follow-up a lungo termine (1).

TC ad alta risoluzione (HRCT)

Il ruolo della radiografia tradizionale nella diagnosi di IPF è limitato. Essa consente di porre il sospetto di IPF ma non di giungere a una diagnosi definitiva . Le linee guida del 2011 hanno invece dato un ruolo centrale alla TC ad alta risoluzione (HRCT) nell'algoritmo diagnostico dell'IPF. Questa metodica radiologica, che non richiede somministrazione di mezzo di contrasto, si basa sull'acquisizione volumetrica di scansioni a strato sottile (1 mm) e sull'elaborazione successiva mediante uno specifico algoritmo (alta risoluzione) che consente di evidenziare nel dettaglio il parenchima polmonare e le sue alterazioni (1).

L'elemento radiologico chiave del pattern UIP, quadro con cui l'IPF si presenta in circa la metà dei casi, è rappresentato dalla presenza del polmone a favo d'ape o "honeycombing" (6). Questo è costituito da alterazioni cistiche disposte su più file con dia-

I test della funzione respiratoria sono centrali sia per la diagnosi e lo staging che per il follow up e la valutazione della risposta, la TC ad alta risoluzione permette di evidenziare nel dettaglio le principali alterazioni del parenchima polmonare, tra cui "l'honeycombing"

Fig. 1 **Immagini radiologiche di IPF**



La criobiopsia trans-bronchiale permette di ottenere campioni bioptici adeguati alla diagnosi istologica delle interstiziopatie

metro di 3-10 mm fino ad un massimo di 2.5 cm, a sede prevalentemente sub-pleurica e basale, zone maggiormente sottoposte a stress meccanico (*Fig. 1*) (7,8). Altri elementi che caratterizzano il pattern UIP sono le reticolazioni, frequentemente periferiche, espressione radiologica dell'ispessimento dei setti interlobulari e le bronchiectasie da trazione che spesso tendono ad assumere un decorso tortuoso (a cavaturacciolo) per via dei fenomeni di trazione fibrotica. Quasi del tutto assente è invece il riscontro di aree di aumentata densità a "vetro smerigliato", elemento che risulta invece ben rappresentato nel pattern non specifico (NSIP), quadro radiologico con cui l'IPF entra frequentemente in diagnosi differenziale. La differente combinazione di questi elementi ha pertanto permesso di stabilire 3 categorie radiologiche identificate come "UIP definite", "UIP possible" e "inconsistent with UIP".

Biopsia

L'HRCT è sufficiente a supportare la diagnosi in circa il 50% dei casi di IPF. Nella restante metà, il riscontro di pattern atipici suggerisce invece l'esecuzione di una procedura invasiva.

Il lavaggio bronco-alveolare (BAL) riveste un ruolo marginale non evidenziando elementi specifici che consentano la diagnosi di IPF. Il BAL è comunque utile nel permettere l'esclusione, in casi selezionati, di eventuali altre cause di interstiziopatia che entrano in diagnosi differenziale con l'IPF come ad esempio la polmonite da ipersensibilità cronica e la sarcoidosi al IV stadio. Altrettanto limitato è il ruolo della biopsia trans-bronchiale tradizionale (TBB).

L'esiguità dei campioni ottenuti, nella gran parte dei casi è insufficiente nell'evidenziare le alterazioni istologiche tipiche dell'IPF e nel consentire una diagnosi definitiva di IPF (9-12). Per tale motivo, le attuali linee guida considerano la biopsia polmonare chirurgica (SLB) come il Gold Standard per la diagnosi dell'IPF ed in generale delle interstiziopatie quando il quadro clinico-radiologico non è dirimente. Questa metodica poiché invasiva, è comunque da riservare a tutti i casi in cui l'età, la funzione polmonare, la presenza di co-morbosità o di altre condizioni non rappresentino una controindicazione.

L'esame viene eseguito in toracotomia a cielo aperto (OLB) o tramite toracoscopia chirurgica video assistita (VATS) (13,14) e può esporre il paziente ad alcune complicanze quali ad esempio lo pneumotorace o l'emotorace o alla necessità di una ventilazione prolungata (15,16).

La mortalità secondo alcune statistiche è nella misura dell'1,7% per l'insorgenza di accelerazioni della malattia (17,18).

Di recente è stata messa a punto una nuova metodica che permette di ottenere dei campioni bioptici che superano per dimensioni e per qualità i campioni ottenuti mediante TBB (19). Questa metodica prende il nome di criobiopsia trans-bronchiale (CTBB) e utilizza una speciale sonda flessibile con punta raffreddabile con azoto (-89°C) permettendo tramite l'istantaneo congelamento del tessuto circostante di ottenere dei campioni bioptici adeguati alla diagnostica istologica delle interstiziopatie. La CTBB è inoltre generalmente priva di complicanze maggiori (morte 0,3%) (20) e presenta un ristretto numero di complicanze minori come lo pneumotorace (dal 2,6% al 30%) e il sanguinamento (dal 4% al 78%) (21-24). Si configura quindi come valido sostituto alla biopsia chirurgica tradizionale, specie nei casi in cui quest'ultima è poco consigliata.

Terapia

Fino a qualche anno fa l'unica opportunità terapeutica per un paziente con IPF era rappresentata dal trapianto polmonare. Questa soluzione, per le poche donazioni e per le limitazioni relative all'età e alla frequente presenza di co-morbosità è riservata a pochi individui affetti da IPF. I numerosi progressi nella ricerca e nella comprensione della patogenesi hanno comunque permesso negli ultimi anni di sviluppare nuovi farmaci in grado di rallentare la progressione della malattia e ridurne la mortalità.

Pirfenidone

E' stato il primo farmaco ad avere ricevuto l'approvazione europea e a essere rimborsato in Italia dal mese di giugno 2013 come trattamento per le forme lievi e moderate di IPF, pazienti con un FVC pari o superiore al 50% del teorico e una DLCO pari o superiore al 35%. Sebbene non si conosca il preciso meccanismo d'azione, gli studi in vitro hanno dimostrato che pirfenidone è efficace nell'inibire diversi meccanismi impegnati nei processi di fibrosi tissutale, tra cui la sintesi del transforming growth factor-β (TGF-β), citochina nota per il suo ruolo attivo nella patogenesi dell'IPF. Pirfenidone è stato studiato in numerosi trial clinici internazionali (CAPACITY 004 e 006, e ASCEND) (25-27) che hanno dimo-

strato la sua capacità di ridurre significativamente il declino della funzione polmonare in termini di FVC e distanza percorsa al 6-MWT. Una successiva "pooled" analisi degli studi CAPACITY e ASCEND a 52 settimane ha inoltre dimostrato che il trattamento con pirfenidone riduce significativamente la mortalità per tutte le cause del 48% (HR 0.52, 95% CI 0.31–0.87, p = 0.01) e la mortalità correlata all'IPF del 68% (HR 0.32, 95% CI 0.14–0.76, p = 0.006) (28,29).

Gli effetti collaterali più frequenti coinvolgono l'apparato gastroenterico (nausea 35,5%, diarrea 24,6%, dispepsia 17,8%, vomito 12,7%) e la cute (rash 29,2%). Essi sono generalmente transitori, di grado lieve-moderato e raramente sono causa di interruzione del trattamento. La dose giornaliera raccomandata è di 2403 mg (3 compresse da 267 mg tre volte al giorno) da assumere durante o alla fine dei pasti principali al fine di ridurre gli effetti collaterali gastroenterici. Pirfenidone inoltre causa una maggiore sensibilità ai raggi UVA e UVB e quindi la conseguente necessità di adottare misure di protezione dalle radiazioni solari.

Nintedanib

Il secondo farmaco approvato per il trattamento dell'IPF, di derivazione oncologica, è un triplo inibitore delle tirosin-chinasi, vie di trasduzione del segnale coinvolte nella patogenesi di molte neoplasie ma attive anche nell'IPF e coinvolte nei processi di fibrogenesi (3). Nintedanib inibisce i recettori α e β del fattore di crescita derivato dalle piastrine (PDGFR), i recettori 1, 2, e 3 del fattore di crescita fibroblastico (FGFR) ed i recettori 1, 2 e 3 del fattore di crescita endoteliale vascolare (VEGFR) legandosi al sito di legame dell'ATP di tali recettori con conseguente inibizione del processo di auto fosforilazione e trasmissione del segnale nella cascata patogenetica (32).

Gli studi in vitro hanno dimostrato che, tramite tali meccanismi, nintedanib riduce la proliferazione, la migrazione e la differenziazione dei fibroblasti in miofibroblasti e quindi in definitiva contribuisce a rallentare la deposizione di matrice extracellulare (33).

Questi risultati ottenuti in vitro e successivamente anche in modelli animali sono stati seguiti da tre trial clinici (TOMORROW, INPULSIS I e INPULSIS II) che hanno studiato l'efficacia e la sicurezza di nintedanib portando alla definitiva approvazione del farmaco (34-36). Questi studi hanno dimostrato l'efficacia nel rallentare in maniera statisticamente significativa il declino della funzione respiratoria espressa in termini di declino annuale dell'FVC. Una successiva analisi *pooled* dei tre studi ha inoltre permesso di dimostrare una riduzione del 47% del tempo alla prima riacutizzazione di malattia nei pazienti trattati (HR 0.53, p=0.0047) (37). La dose giornaliera raccomandata è di 300 mg, equivalenti a 2 cpr da 150 mg da assumere mattina e sera.

Gli effetti collaterali di nintedanib coinvolgono nella gran parte dei casi l'apparato gastroenterico. La diarrea è l'evento avverso più frequente, riscontrato nel 62.4% dei casi. Tale evento comunque risulta nella maggioranza dei casi di grado lieve-moderato e risolvibile senza riduzione o sospensione del trattamento (78.6%), necessari invece in una piccola percentuale di pazienti (10.7%). In misura minore sono stati anche riscontrati la comparsa di nausea (24.5%), vomito (11.6%) ed alterazione degli indici di funzionalità epatica, eventi che tuttavia risultano transitori nella maggioranza dei casi.

Come avvenuto per pirfenidone e nintedanib, unici farmaci per la IPF, il futuro approfondimento dei meccanismi patogenetici permetterà lo sviluppo di nuove terapie efficaci

Conclusioni

L'IPF è una malattia cronica caratterizzata da un'evoluzione inarrestabile verso la fibrosi dei tessuti e da un'insufficienza respiratoria progressiva e letale. L'azione combinata di differenti fattori di rischio in individui geneticamente predisposti determina un danno cronico che porta in via definitiva a promuovere i meccanismi di fibrosi. La migliore comprensione nel corso degli anni dei meccanismi patogenetici ha portato alla nascita dei primi due farmaci efficaci nel trattamento dell'IPF. Pirfenidone e nintedanib sono farmaci pleiotropici, la cui azione è diretta verso meccanismi diversi. La loro combinazione potrebbe quindi condurre, in casi selezionati a ulteriori possibili benefici. Questo razionale ha portato al recente sviluppo di due studi clinici che prevedono la combinazione dei due farmaci per valutarne la sicurezza.

I continui passi avanti della ricerca nell'ambito dell'IPF hanno inoltre portato allo sviluppo di nuovi trial clinici che testano l'efficacia sull'uomo di nuove molecole aventi già un'azione antifibrotica dimostrata in vitro o in vivo sull'animale. La sfida per il futuro sarà, quindi, di migliorare la comprensione dei meccanismi patogenetici dell'IPF in modo da poter sviluppare nuovi farmaci contro questa terribile malattia nella prospettiva di terapie sempre più efficaci e personalizzate.

Bibliografia

1. Raghu G, Collard HR, Egan JJ, et al; ATS/ERS/JRS/ALAT Committee on Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guide- lines for diagnosis and management. Am J Respir Crit Care Med 2011;183(6):788–824.
2. Sverzellati N, Wells AU, Tomassetti S, et al. Biopsy-proved idiopathic pulmonary fibrosis: spectrum of nondiagnostic thin-section CT diagnoses. Radiology. 2010 Mar;254(3):957-64.
3. Hansell DM, Bankier AA, MacMahon H, et al. Fleischner Society: glossary of terms for thoracic imaging. Radiology. 2008 Mar;246(3):697-722. doi: 10.1148/radiol.2462070712. Epub 2008 Jan 14.
4. Tomassetti S, Cavazza A, Colby TV, et al. Transbronchial biopsy is useful in predicting UIP pattern. Respir Res 2012, 13:96.
5. Bensard DD, McIntyre RC Jr, Waring BJ, Simon JS. Comparison of video thoracoscopic lung biopsy to open lung biopsy in the diagnosis of interstitial lung disease. Chest 1993, 103:765–770.
6. Ravaglia C, Bonifazi M, Wells AU, et al. Safety and Diagnostic Yield of Transbronchial Lung Cryobiopsy in Diffuse Parenchymal Lung Diseases: A Comparative Study versus Video-Assisted Thoracoscopic Lung Biopsy and a Systematic Review of the Literature. Respiration 2016; 91:215.
7. Noble PW, Albera C, Bradford WZ et al. Pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (CAPACITY): two randomised trials. The Lancet 2011; 377:1760–1769
8. King TE, Bradford WZ, Castro-Bernardini S, et al. A Phase 3 Trial of Pirfenidone in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. N Engl J Med 2014;370:2083-92
9. Taniguchi H, Ebina M, Kondoh Y, et al. Pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis. Eur Respir J 2010; 35: 821–829.
10. Noble PW, Albera C, Bradford WZ, et al. Pirfenidone for idiopathic pulmonary fibrosis: analysis of pooled data from three multinational phase 3 trials. Eur Respir J. 2016 Jan;47(1):243-53.
11. Vancheri C. Common pathways in idiopathic pulmonary fibrosis and cancer. Eur Respir Rev 2013;22(129):265–272.
12. Richeldi L, Costabel U, Selman M, et al. Efficacy of a tyrosine kinase inhibitor in idiopathi pulmonary fibrosis. N Engl J Med 2011; 365: 1079-1087.
13. Richeldi L, du Bois RM, Raghu G, et al. Design of the INPULSIS trials: Two phase 3 trials of nintedanib in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. Respir Med 2014; 108: 1023-1030.
14. Richeldi L, et al. INPULSIS trial investigators. Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. N Engl J Med 2014; 370: 2071-20182.
15. Richeldi L, Cottin V, du Bois RM, et al. Nintedanib in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: Combined evidence from the TOMORROW and INPULSIS(®) trials. Respir Med. 2016 Apr;113:74-9

La Rivista delle Malattie Rare

Lorena Mosca[1], Silvana Penco[1], Antonio Federico[2]
[1]SS Genetica Medica, Dipartimento di Medicina di Laboratorio, ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda, Milano; [2]UOC Clinica Neurologica e Malattie Neurometaboliche, Azienda Ospedaliera Universitaria Senese, Siena

CADASIL: arteriopatia cerebrale autosomica dominante con infarti sottocorticali e leucoencefalopatia

Introduzione

L'arteriopatia cerebrale autosomica dominante con infarti sottocorticali e leucoencefalopatia (CADASIL, acronimo di "Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy"; OMIM 125310) è una malattia cerebrovascolare ereditaria, autosomica dominante, ad alta penetranza, che colpisce gli adulti di mezza età e che porta a disabilità e demenza (1). E' caratterizzata da occlusioni delle piccole arterie del cervello, che si manifestano come piccoli infarti cerebrali profondi e accumulo progressivo di aree di demielinizzazione (1, 2).

In Europa, la prevalenza si aggira intorno a 1/50.000-21.475.000 (3) mentre in Italia non è chiara e la patologia è sottodiagnosticata.

La malattia è caratterizzata da una grande variabilità clinica sia inter- che intra-familiare (4), con una sintomatologia rappresentata principalmente da emicrania, eventi ischemici sottocorticali, cambiamenti di umore, apatia e decadimento cognitivo (1,2,4,5). La comparsa temporale dei sintomi è rappresentata in *Fig. 1*.

Il sospetto clinico è rafforzato dalla presenza di una storia familiare positiva e/o dall'identificazione tramite risonanza magnetica (RM) di uno o più infarti sottocorticali nella sostanza bianca tendenzialmente simmetrici (*Fig. 2*).

Il segno patologico caratteristico è la presenza di depositi elettrondensi di materiale granulare osmiofilico (GOM) nei piccoli vasi cerebrali, ma anche nel derma, identificabili grazie alla microscopia elettronica effettuata su biopsie. Attualmente il gold standard per la diagnosi è il test genetico, che ha lo scopo di identificare la presenza di mutazioni causative nel gene NOTCH3 (1).

Non esiste un trattamento di provata efficacia in grado di fermare o ritardare la progressione della malattia e il supporto farmacologico è specifico per ogni singola manifestazione clinica; in una patologia cronica

Probabilmente sottodiagnosticata, è caratterizzata da depositi di materiale osmiofilico in vasi cerebrali e derma

Fig. 1 **Comparsa e decorso delle principali manifestazioni cliniche della CADASIL**

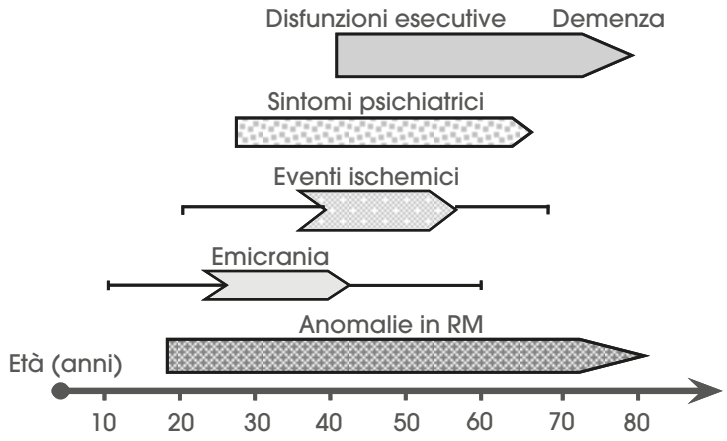
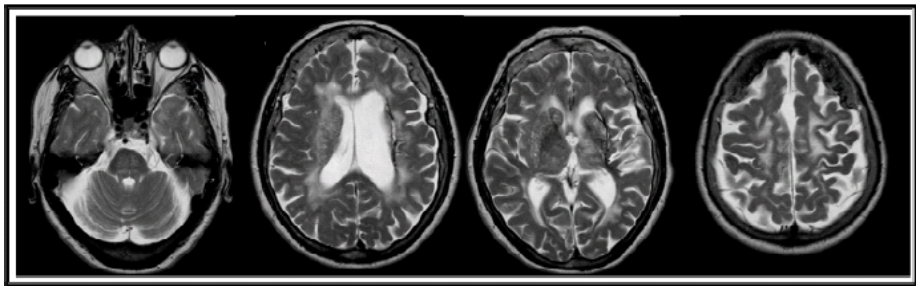


Fig. 2 **Immagini di T2w RM tipiche di un paziente affetto da CADASIL**

Sono visibili iperintensità bilaterali diffuse e confluenti localizzate a livello della sostanza bianca periventricolare, del centro semiovale, delle regioni nucleo capsulari e talamiche



I sintomi più frequenti sono eventi ischemici (85% dei pazienti), emicrania, disturbi psichiatrici e demenza sottocorticale

così grave e debilitante restano fondamentali la riabilitazione, la fisioterapia e il supporto psicologico (4, 6).

Manifestazioni cliniche

L'emicrania, spesso con aura, costituisce solitamente un sintomo precoce presente in circa il 20-40% dei pazienti, con una frequenza di 4/5 volte superiore rispetto alla popolazione generale (1); l'età media di esordio è compresa tra i 26 e i 38 anni (6).

Gli eventi ischemici (attacchi ischemici transitori - TIA e ictus) sono in assoluto i sintomi più frequenti e si verificano in circa il 60-85% dei pazienti (1,6); si presentano ad un'età media di 49 anni (range: 20-70 anni) e spesso in assenza di fattori di rischio vascolare convenzionali (1, 2, 5). La maggior parte dei pazienti manifestano ictus ricorrenti (2/5) nel corso degli anni.

Il quadro clinico totalmente sviluppato, caratterizzato anche dalla presenza di disturbi psichiatrici e demenza sottocorticale, si registra nel 70% dei pazienti con un'età compresa tra i 50 e i 60 anni e può essere associato a segni pseudobulbari (disartria, disfagia e labilità emotiva) (6).

I disordini dell'umore sono presenti nel 20% dei pazienti, soprattutto sotto forma di gravi crisi depressive (1,3,5).

La demenza è di tipo sottocorticale (2): la sua incidenza raggiunge il 60% negli individui sintomatici con un'età superiore ai 60 anni.

L'età media di decesso è di 65 anni negli uomini e di 70 anni nelle donne e la morte è solitamente il risultato di complicanze mediche, quali malnutrizione e malattie infettive (es, polmonite *ab ingestis*) (2).

Anche se raramente, sono stati comunque descritti soggetti asintomatici in età adulta (6).

Patogenesi

Causa della malattia sono mutazioni nel gene NOTCH3 (cromosoma 19p13) (1), codificante per il recettore transmembrana NOTCH3, coinvolto nel pathway di signaling nella maturazione dei vasi sanguigni cerebrali e la cui espressione è limitata alle cellule muscolari lisce vasali delle pareti delle arterie (5, 7).

La proteina subisce un taglio proteolitico e sulla superficie cellulare funziona come un eterodimero composto da un dominio extracellure legato non covalentemente ad un dominio intracellulare fissato alla membrana (*Fig. 3A*) (7, 8).

Le mutazioni del gene NOTCH3 responsabili di CADASIL sono tutte localizzate nel dominio extracellulare della proteina e causano il suo accumulo nella parete vascolare (1, 2), rappresentando quindi uno dei principali componenti degli accumuli di GOM tipici della patologia.

Genetica

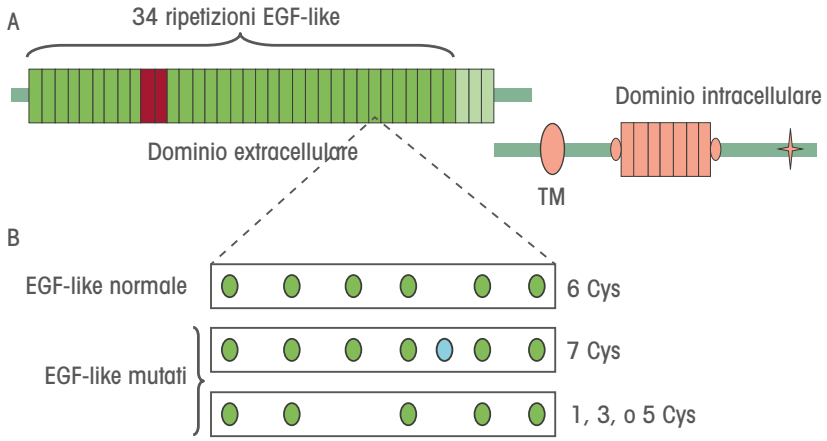
Ad oggi NOTCH3 è l'unico gene causativo (1, 6). Il dominio extracellulare della proteina codificata contiene 34 ripetizioni simili a quelle del recettore per il fattore di crescita epidermico (EGFR), ciascuna delle quali contiene 6 residui di cisteina che formano tra loro 3 ponti disolfuro. Le mutazioni patogenetiche note sono localizzate in queste ripetizioni EGF-like codificate dagli esoni 2/24, e risultano nella sostituzione di una cisteina con un altro aminoacido o viceversa (1, 2, 8) (*Fig. 3B*); pertanto il dominio mutato viene a contenere un numero dispari di cisteine, causa dell'alterazione della struttura della proteina e delle sue interazioni sulla superficie cellulare (7).

Sono state identificate anche alcune inserzioni e delezioni, due varianti di splicing e tre duplicazioni (http://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/index.php); inoltre, sono state descritte mutazioni *de novo*, pertanto il sospetto di CADASIL non deve essere escluso in assenza di una storia familiare positiva; sono stati riportati cinque casi con mutazioni in omozigosi (6).

La maggior parte delle mutazioni sono localizzate negli esoni 3 e 4 (9); tuttavia un numero crescente di varianti causative è stato identificato

Fig. 3 **Rappresentazione schematica del recettore NOTCH3 e delle mutazioni causative di CADASIL (modificata da 1)**

A) La proteina matura è costituita da un eterodimero composto da un dominio extracellulare contenente 34 ripetizioni EGF-like e da un dominio transmembrana (TM)-intracellulare. Le ripetizioni EGF-like 10 e 11(in rosso) sono le responsabili del legame con il ligando.
B) Le ripetizioni EGF-like normali contengono 6 domini di cisteina (Cys); le ripetizioni EGF-like mutate sono caratterizzate dall'acquisto o dalla perdita di un residuo di Cys.



anche al di fuori di queste regioni (4, 9), rendendo pertanto necessario lo screening di tutti gli esoni codificanti per le regioni EGF-like. Oggi sappiamo che le mutazioni sono differenti a seconda dell'etnia e della regione geografica (6).

Lo spettro fenotipico e l'età di insorgenza variano notevolmente tra i pazienti, anche in presenza della stessa mutazione (9); tale variabilità è stata segnalata anche in gemelli monozigoti (6) e, allo stato attuale delle conoscenze, non esiste una correlazione genotipo-fenotipo (9).

Sono stati inoltre identificati diversi soggetti portatori di mutazioni "non-canoniche"e comunque associate a CADASIL o a fenotipi CADASIL-like con demenza vascolare: è tuttavia ancora dibattuto se tali varianti non coinvolgenti residui di cisteina siano o meno la vera causa della malattia (6, 8). Tali varianti andrebbero interpretate come causative solo se:

- lo screening completo delle regioni EGF-like esclude la presenza di altre mutazioni classiche;
- la biopsia cutanea dimostra la presenza di GOM (tuttavia l'analisi di GOM potrebbe essere meno sensibile in quei pazienti portatori di varianti "non canoniche" (6));
- la variante identificata segrega con il fenotipo clinico (tuttavia non sempre si hanno a disposizione grandi famiglie per valutare l'analisi di segregazione).

Le mutazioni che causano perdita di funzione (es.: delezioni frame-shift o mutazioni non senso) sono raramente riportate, e il loro ruolo patogenetico è ancora incerto (6, 8).

Risulta quindi assolutamente necessario usare grande competenza e cautela nell'interpretazione delle varianti in NOTCH3 "non-canoniche" dal momento che una loro errata definizione potrebbe portare ad una diagnosi errata di CADASIL, con considerevoli implicazioni per i pazienti e i loro familiari (8).

E' causata da mutazioni del gene NOTCH3 con accumulo della proteina nella parete vascolare; la diagnosi molecolare è molto complessa

Neuroimaging

Gli infarti sottocorticali e leucoencefalopatia tipici della patologia sono rilevati attraverso l'utilizzo della risonanza magnetica (1, 10); le sequenze T2 ponderate (T2w) e le sequenze FLAIR MRI ad alta sensibilità e risoluzione sono i metodi più utili ed importanti nella diagnostica per immagini. Le iperintensità ventricolari sono segnalate in circa il 96% dei pazienti e, di conseguenza, sono così comuni che la loro assenza in pratica esclude la diagnosi di CADASIL (6).

I cambiamenti osservati in risonanza magnetica precedono di solito l'insorgenza dei sintomi di 10-15 anni (1). I primi segni, visibili ad un'età media di 30 anni (5), sono anomalie puntiformi e nodulari, localizzate principalmente nelle regioni periventricolari e nel centro semiovale; con il tempo tendono a diffondersi in maniera simmetrica, coinvolgono la capsula esterna e si estendono ai lobi temporali anteriori (*Fig. 2*) (5, 10). Dopo i 35 anni tutti i soggetti con diagnosi di CADASIL presentano una risonanza magnetica anomala (6).

Diagnosi

Riuscire a differenziare la CADASIL da altri disturbi che interessano la sostanza bianca può essere arduo e difficile. La patologia dovrebbe essere sospettata in presenza di (2, 6):

1) uno o più infarti sottocorticali (soprattutto prima dei 60 anni), emi-

crania (di solito con aura), decadimento cognitivo o demenza subcorticale precoci, sintomi psichiatrici;
2) lesioni significative nella sostanza bianca prima dell'età di 35 anni (*Fig. 2*):
3) storia familiare caratterizzata da un'ereditarietà di tipo autosomico dominante per uno o più sintomi tipici della malattia.

Per gli individui con queste caratteristiche cliniche peculiari la diagnosi è stabilita attraverso l'esecuzione di test genetico e/o biopsia cutanea (*Fig. 4*). Il test genetico è diventato ormai uno strumento diagnostico sempre più accessibile nei pazienti con sospetto di CADASIL; lo screening di tutti gli esoni che codificano per i 34 domini EGF-like ha una specificità del 100% e una sensibilità che si avvicina al 100% (5).

Per i familiari (sia sintomatici che asintomatici) il test genetico è eseguibile una volta che è stata identificata la mutazione causativa nel paziente indice (6).

Altro importante approccio utile alla diagnosi è l'analisi tramite microscopia elettronica delle biopsie cutanee per il rilievo dei GOM (2, 6). La specificità della presenza del GOM permette la conferma della diagnosi nel 100% dei casi, ma i dati inerenti la sensibilità sono controversi (con stime minori del 50%) (6).

Le ragioni di questa discrepanza possono essere dovute a diversi fattori, tra cui i diversi stadi della malattia, la dimensione della biopsia, il numero di arteriole e vasi precapillari nel campione o la focalità delle lesioni.

Diagnosi differenziale

Tra le patologie che devono essere poste in diagnosi differenziale si segnalano (4, 6):

Nei soggetti a rischio (con storia di infarti sottocorticali, lesioni della sostanza bianca prima dei 35 anni, storia familiare), la diagnosi viene stabilita con test genetico e/o biopsia cutanea

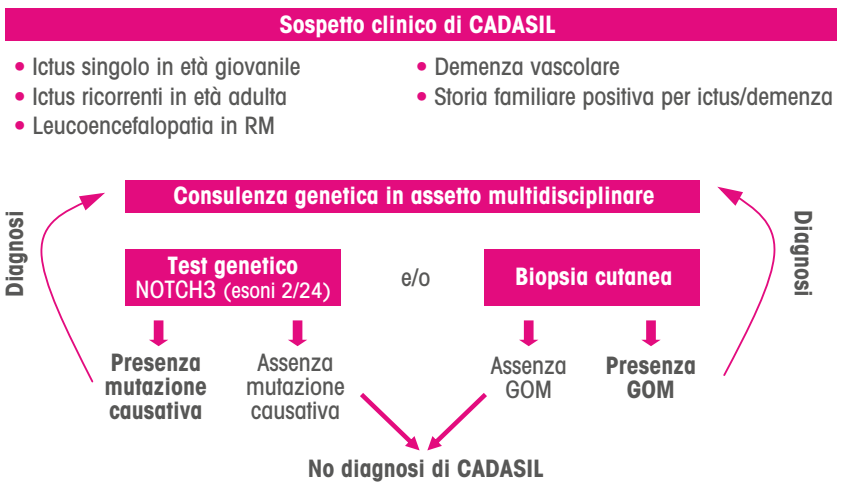
- emicrania emiplegica familiare (FHM), caratterizzata dalla presenza di debolezza motoria durante l'aura;
- malattia di Binswanger, caratterizzata da infarti della sostanza bianca comunemente associati a disturbi della pressione arteriosa (solitamente assenti nei soggetti affetti da CADASIL);
- MELAS (encefalomiopatia mitocondriale con acidosi lattica ed episodi simili a ictus) che può causare ictus in pazienti giovani, ma a livello dei lobi occipitali e corticali;
- CARASIL (arteriopatia cerebrale autosomica recessiva con infarti sottocorticali e leucoencefalopatia), una malattia ereditaria dei piccoli vasi cerebrali, con disturbi della deambulazione a esordio precoce, alopecia prematura del cuoio capelluto, ictus ischemico acuto, dolore acuto alla metà inferiore della schiena e disturbi cognitivi progressivi che esitano in demenza grave;
- sclerosi multipla, che alla comparsa può mostrare aspetti neuroradiologici simili alla CADASIL, ma che con il progredire della patologia tendono a differenziarsi.

Consulenza genetica

La malattia è ereditata in maniera autosomica dominante (1).

La maggior parte degli individui CADASIL ha almeno un parente affetto, anche se sono stati riportati casi con familiarità negativa; la storia familiare può sembrare negativa a causa del mancato riconoscimento del disturbo in altri membri della famiglia, della morte precoce del genitore prima della comparsa dei sintomi, o dell'insorgenza tardiva della malattia nel genitore affetto (3, 4).

Fig. 4 **Flow chart utile alla diagnosi di CADASIL**



Il rischio per i fratelli del caso indice dipende dallo stato genetico dei genitori. Se uno dei genitori è affetto con una variante patogenetica in NOTCH3, il rischio di fratelli e sorelle di ereditare il difetto genetico è pari al 50% (3, 4).

Se la variante patogenetica non può essere rilevata nel DNA dei leucociti di entrambi i genitori, il rischio di fratelli e sorelle è ridotto quasi a zero, dal momento che il probando ha probabilmente una mutazione de novo; il mosaicismo germinale è teoricamente possibile, ma fino ad oggi non è stato mai segnalato/dimostrato (3, 6).

Il test genetico può essere offerto a familiari adulti una volta che è già stata identificata la mutazione causativa del gene NOTCH3; tale test deve essere offerto ed eseguito nel contesto di una consulenza genetica, e non è utile nel predire l'età di insorgenza, la gravità, il tipo di sintomi, o la velocità di progressione della malattia (3, 6).

Non è considerato opportuno offrire il test genetico ai minorenni asintomatici (6). Considerando i sintomi della CADASIL, così gravi e debilitanti, la diagnosi può avere gravi conseguenze psicologiche in famiglia e può alterare radicalmente il rapporto tra i parenti più prossimi. E' pertanto fondamentale sostenere il paziente e i suoi familiari avvalendosi di un approccio multidisciplinare (neurologo, genetista e psicologo/psichiatra) in modo da aiutare le persone a prendere decisioni informate durante il processo di diagnosi e di minimizzare le conseguenze psicologiche potenzialmente negative di un particolare risultato (5, 6).

E' fondamentale fare riferimento a centri specializzati che permettano un approccio integrato clinico, neuroradiologico, genetico e psicologico per sostenere i pazienti e i loro familiari a rischio con una consulenza multidisciplinare

E' sempre richiesta la firma di un consenso informato specifico per test genetici e tutta la documentazione deve essere mantenuta riservata.

Non esistono linee guida specifiche per la consulenza genetica dedicata alla CADASIL; si raccomanda pertanto di seguire le linee guida pubblicate per l'esecuzione del test genetico nella malattia di Huntington, una patologia che presenta le stesse problematiche psicologiche ed etiche tipiche delle malattie neurologiche autosomiche dominanti con esordio in età adulta e prive di terapia/azioni preventive (6).

Conclusioni

La CADASIL è una patologia rara e probabilmente sottodiagnosticata; infatti non sono ancora disponibili dati attendibili sulla sua reale prevalenza. La diagnosi molecolare è complessa: non tutti i laboratori sono in grado di eseguire con la necessaria qualità i test genetici e gli esami istopatologici e di dare loro una corretta interpretazione. Inoltre, numerose evidenze cliniche suggeriscono l'esistenza di fenotipi simili che potrebbero essere causati da mutazioni "non classiche" nel gene NOTCH3; per valutare il loro effettivo ruolo causale può essere necessaria l'esecuzione di studi funzionali in modelli sperimentali.

Dal momento che si tratta di una patologia estremamente complessa, è fortemente consigliato fare riferimento a centri specializzati che permettano un approccio integrato clinico, neuroradiologico, genetico e psicologico; è inoltre fondamentale sostenere i pazienti e i loro familiari a rischio con una consulenza multidisciplinare.

Riteniamo che sia molto importante la creazione di una rete di collaborazione di specialisti coinvolti nel trattamento e nello studio della CADASIL in modo da rendere possibile la condivisione di un approccio comune nella sua diagnosi e cura e, la realizzazione e condivisone di linee guida appropriate.

Bibliografia

1 Chabriat H, Joutel A, Dichgans M,et al. Cadasil. Lancet Neurol. 2009;8:643-53.
2 André C. CADASIL: Pathogenesis, clinical and radiological findings and treatment. Arq Neuropsiquiatr. 2010;68:287-99.
3 Goldman JS. Genetic testing and counseling in the diagnosis and management of young-onset dementias. Psychiatr Clin North Am. 2015;38:295-308.
4 Rutten J, Lesnik Oberstein SAJ. CADASIL in: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, Wallace SE, Amemiya A, Bean LJH, Bird TD, Fong CT, Mefford HC, Smith RJH, Stephens K, editors. GeneReviews® (Internet). Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2016. 2000 Mar 15 (updated 2016 Jul 14).
5 Hervé D, Chabriat H. CADASIL. J. Geriatr Psychiatry Neurol. 2010;23:269-76.
6 Mosca L, Marocchi A, Penco S. Migraine, stroke and mood disturbances: beware of CADASIL. Review. Curr Trends Neurol. 2015;6:57-70.
7 Bianchi S, Dotti MT, Federico A. Physiology and pathology of notch signalling system. J Cell Physiol. 2006;207:300-8.
8 Rutten JW, Haan J, Terwindt GM, et al. Interpretation of NOTCH3 mutations in the diagnosis of CADASIL. Expert Rev Mol Diagn. 2014;14:593-603.
9 Federico A, Bianchi S, Dotti MT. The spectrum of mutations for CADASIL diagnosis. Neurol Sci 2005;26:117-24
10 Zhu S, Nahas SJ. CADASIL: Imaging Characteristics and Clinical Correlation. Curr Pain Headache Rep. 2016;20:57.



l'opinione

Bruno Bembi
Direttore Centro di Coordinamento Regionale per le Malattie Rare, AOU Santa Maria della Misericordia, Udine

Sviluppare programmi di transizione dall'età pediatrica all'età adulta per i malati rari

Il concetto di periodo di transizione (Tab. 1) si riferisce a quella fase della vita in cui avviene il passaggio dall'infanzia all'età adulta.
Nella vita individuale corrisponde all'adolescenza, quando i cambiamenti sono quotidiani e comprendono non solo la sfera della corporalità ma, con la stessa radicalità, anche quella psicologica e sociale.
In passato molto spesso i bambino affetti da malattie genetiche rare non superavano questo periodo.

Oggi grazie ai progressi medici e sociali i bambini e gli adolescenti con patologie croniche ereditarie hanno una aspettativa di vita più lunga, che si estende fino all'età adulta

I progressi medici e sociali degli ultimi decenni hanno modificato profondamente la realtà ed oggi molti bambini ed adolescenti affetti da patologie croniche ereditarie hanno un'aspettativa di vita che si estende sino all'età adulta. I cambiamenti dell'adolescenza rappresentano quindi per questi ragazzi un momento delicato non solo per i cambiamenti fisiologici e psicologici dell'età, ma perché si trovano a vivere le necessità della transizione assistenziale dal sistema delle cure pediatriche a quello delle cure per l'adulto. Sistemi che presentano organizzazione e funzionamento molto differenti, che possono comportare difficoltà rilevanti nella quotidianità dei malati e delle famiglie.
Questi elementi hanno portato negli ultimi anni ad una riflessione comune tra famiglie, malati ed operatori sanitari, nel tentativo di arrivare ad identificare gli elementi che permettano di affrontare in maniera adeguata questa fase delicata dei bisogni sanitari individuali.

Cosa si intende per transizione assistenziale?

La transizione assistenziale, Healthcare Transition (HT), è il passaggio pianificato e gestito in modo ap-

Tab. 1 **La transizione**

Il passaggio, pianificato e gestito in modo appropriato, dall'assistenza offerta in ambiente pediatrico all'assistenza ricevuta nelle strutture sanitarie per l'adulto viene chiamato **Healthcare Transition (HT)**, traducibile come transizione assistenziale

La **Healthcare Transition** è un fenomeno comune per molti bambini ed adolescenti affetti da patologie croniche, in quanto i progressi in medicina hanno incrementato la durata della vita in molte patologie rare prima prive di terapie specifiche o di supporto



propriato dall'assistenza offerta in ambiente pediatrico al quella offerta nelle strutture sanitarie proprie dell'età adulta (1). E' un percorso ormai indispensabile conseguente all'aumentata sopravvivenza dei pazienti affetti da malattie croniche severe e disabilità (2-4).
Il passaggio da un sistema "olistico" delle cure in età pediatrica ad uno "specialistico", parcellizzato e focalizzato sull'acuzie, comporta un impatto significativo per i pazienti e le famiglie (2,5) determinando una riluttanza alla separazione dall'area pediatrica (6). Una gestione insoddisfacente della HT è associata a scarsa compliance terapeutica, peggiore outcome ed aumento della spesa sanitaria (7-9). Nonostante la crescente attenzione internazionale al tema, ad oggi sono molto scarsi ed episodici gli esempi di programmi organizzati di HT (2,6,10).

I luoghi, gli attori, i modelli

Avere una coscienza precisa di quali sono i luoghi dove si svolge il percorso di transizione e di quali professionisti sono coinvolti in questo percorso non è solo indispensabile ai pazienti ed alle loro famiglie per capire dove si trovano e quali sono i riferimenti, ma anche ai responsabili delle programmazione sanitaria per disegnare modelli organizzativi appropriati.
La messa a regime della Rete Nazionale delle Malattie Rare e la formalizzazione delle reti europee di patologie rare (programma ERN) può fungere da trigger di un percorso che, nei "luoghi", vede coinvolti reparti pediatrici, servizi territoriali, scuola e ospedale dell'adulto, mentre tra gli "attori" contempla pediatri ospedalieri e di famiglia, operatori della sanità territoriale, medici di medicina generale, professionisti della scuola e, per i più fortunati, il mondo del lavoro.
Da questa sommaria sintesi si comprende la complessità della regia del sistema e la necessità di identificarne gli elementi portanti:

- *i bisogni del Paziente e del contesto operativo (11-12)*
- *le competenze del team di riferimento e la trasferibilità della documentazione clinica*
- *l'identificazione delle prestazioni e degli erogatori (11-13)*
- *la crescita del paziente e l'acquisizione del ruolo sociale adulto (14)*
- *l'empowerment del paziente con il supporto al self-management*
- *l'individuazione del coordinatore del percorso (12-16).*

Più di altri, il malato raro richiede una gestione olistica della sua malattia. Questo approccio è diventata cultura diffusa, spesso comune, in ambiente pediatrico dove la figura di "advocacy" svolta dai genitori è elemento di garanzia. Invece nella strutturazione normale dei servizi per l'adulto è ancora un'eccezione che interessa poche realtà.
Un percorso che veda procedure di cooperazione tra cure ospedaliere pediatriche, servizi distrettuali e scuola, MMG e specialisti dell'ospedale per adulti è un modello da sviluppare nei prossimi anni (Tab. 2).

Nel percorso di transizione va mantenuto un approccio olistico ai bisogni dei pazienti per ridurre la complessità assistenziale legata al coinvolgimento multiorgano delle malattie rare

Elemento cruciale di questo cammino è l'identificazione di un case maneger, con funzioni di trade union tra l'unità "paziente-famiglia" e la dimensione specialistica della medicina dell'adulto.In questo senso una proposta interessante per affrontare i momenti di ricovero ospedaliero in ambito adulto, potrebbe essere quella di sviluppare una expertise per il management clinico dei malati rari nei reparti a di medicina interna, con funzioni di coordinamento sugli interventi specialistici. Questo favorirebbe una visione complessiva dei bisogni dei pazienti, permettendo di ridurre le difficoltà indotte

Tab. 2 La gestione della transizione

Va strutturata una **rete** per un passaggio di informazioni che coinvolga:
- ospedale - i servizi sul territorio - medicina di base (PLS, MMG) - le famiglie - le differenti figure specialistiche
Il processo di transizione dove essere individualizzato, graduale e non avere una data fissa
Necessità di individuare una figura di coordinamento
Vanno identificati i **"luoghi" sanitari** per la transizione

dalla complessità assistenziale che il malato raro spesso induce in ambiente specialistico.
Alcuni elementi critici, determinanti per il successo del percorso, sono rappresentati dal "tempo disponibile" dei professionisti, dal coordinamento dei flussi informativi tra servizi differenti e dalla gestione della risposta clinica (es. management della malattia complessa/multiorgano, relazione ospedale-territorio, necessità di ricovero ed organizzazione della degenza).

Gli item valutativi

Fornire il sistema di strumenti operativi e di valutazione funzionale, come i piani di presa in carico individualizzata (che definiscono compiti e responsabilità professionali) o i percorsi terapeutico-assistenziali, PDTA (adattati alla realtà locale), rappresenta una duplice assicurazione: per il paziente di ricevere la gestione migliore dei suoi bisogni e per i professionisti di lavorare secondo parametri condivisi e scientificamente controllati.
Monitorare nel contesto delle reti regionali o europee l'esistenza di PDTA per malattia, la presenza di équipe funzionali organizzate tra gli attori del sistema, e le conclusioni delle riunioni operative delle équipe, possono essere i primi step per valutare il funzionamento di queste reti e apportare modifiche migliorative al funzionamento del sistema.

Bibliografia

1. Blum RW, Garell D, Hodgman CH et al. Transition from child-centred to adult healthcare systems for adolescents with chronic conditions. A position paper of the Society for Adolescent Medicine. Journal of Adolescent Health, 1993: 14, pp.570-6.
2. Van Lierde A, Menni F, Bedeschi MF, Natacci F, Guez S, Vizziello P, Costantino MA, Lalatta F, Esposito S. Healthcare transition in patients with rare genetic disorders with and without developmental disability: Neurofibromatosis 1 and Williams–Beuren syndrome. Am J Med Genet Part A 2013;161A(7):1666-74. doi: 10.1002/ajmg.a.35982.
3. American Academy of Pediatrics. Policy statement. Care coordination in the medical home: integrating health and related systems of care for children with special health care needs. Pediatrics 2005;116:1238-43.
4. American Academy of Pediatrics, et al. Supporting the health care transition from adolescence to adulthood in the medical home. Pediatrics 2011;128:182-200.
5. Royal College of Paediatrics and Child Health. The Intercollegiate Working Party on Adolescent Health, Bridging the gaps: health care for adolescents. June 2003. www.rcpch.ac.uk (ultimo accesso 11 maggio 2017).
6. Reiss JC, Gibson RW, Walker LR. 2005. Health care transition: Youth, family and provider perspectives. Pediatrics 115:112–120.
7. Watson AR. Problems and pitfalls of transition from paediatric to adult renal care. Pediatric Nephrology 2005;20(2):113-7.
8. Kipps S, Bahu T, Ong K, et al. Current methods of transfer of young people with Type 1 diabetes to adult services. Diabet Med 2002;19(8):649-54.
9. Annunziato RA, Emre S, Shneider B, Barton C, Dugan CA, Shemesh E. Adherence and medical outcomes in pediatric liver transplant recipients who transition to adult services. Pediatric Transplant 2007;11(6):608-14.
10. American Academy of Pediatrics, American Academy of Family Physicians, and American College of Physicians, Transitions Clinical Report Authoring Group. Supporting the health care transition from adolescence to adulthood in the medical home. Pediatrics 2011;128:182–200.
11. American Academy of Pediatrics, American Academy of Family Physicians, American College of Physicians-American Society of Internal Medicine. A Consensus Statement on Health Care Transition for Young Adults with Special Health Care Needs. Pediatrics 2002;110;1304.
12. Langiano T, De Masi S. La transizione bambino-adulto. In: Il governo clinico delle cure pediatriche. Supplemento al numero 7 di Janus, seconda serie, novembre 2012.
13. Kirk S. Caring for Children with specialized health care needs in the community: the challenges for primary care. Health Soc Care Comm 1999;7:350-7.

Alessia Arena, Annarita Pittalà, Federica Raudino
Centro Regionale di Riferimento per le malattie metaboliche congenite, AOU Policlinico-Ospedale Vittorio Emanuele, Dipartimento di medicina clinica e sperimentale, Università di Catania

Sindrome di Mowat-Wilson

La piccola Sara è la primogenita di genitori non consanguinei. E' nata alla 38° settimana da parto spontaneo con peso di 3480 g, dopo gravidanza decorsa con minacce d'aborto dal I trimestre, trattate con vasosuprina. Alla nascita ha presentato una lieve asfissia ma fin dai primi mesi si è manifestato un ritardo psicomotorio.

All'età di 10 mesi, per la comparsa di clonie, è stato iniziato trattamento con acido valproico. La piccola presentava una facies peculiare allungata con fronte alta, ipertelorismo e radice del naso larga e infossata, note dismorfiche che, associate al ritardo e alla presenza di epilessia, hanno inizialmente fatto supporre una diagnosi di Sindrome di Angelman.

Per le stereotipie manuali e la riduzione della circonferenza cranica è stato analizzato anche il gene MECP2 per escludere la diagnosi di Sindrome di Rett. In seguito a negatività dei test molecolari, è stato eseguito CGHarray che ha evidenziato la presenza di una delezione di circa 7,3Mb sul braccio lungo del cromosoma 2 (2q22.1,q22.3). L'analisi MLPA ha confermato la delezione in eterozigosi del gene ZEB2, responsabile della Sindrome di Mowat-Wilson.

All'età di 17 mesi, per la comparsa di episodi critici, caratterizzati da movimenti di flessione del capo sul tronco e adduzione degli arti superiori della durata di pochi minuti, è stato eseguito un nuovo EEG che ha rilevato un quadro di "ipsaritmia con anomalie epilettiformi generalizzate, critiche ed intercritiche, espressione di encefalopatia diffusa". Per tale motivo veniva associato a valproato anche topiramato, con buon controllo delle crisi per circa due anni.

All'età di 2 anni, per la presenza di stipsi ostinata, è stata eseguita una Rx del colon per clisma opaco che ha mostrato dilatazione meteorica delle anse coliche e del discendente sigma con modica ectasia del sigma e del retto che presentava anche una riduzione del calibro per circa 5-6 cm in sede presfinteriale. Veniva così posta diagnosi di dolicomegasigma aganglionare. Tale diagnosi poneva, quindi, indicazione all'intervento chirurgico di colectomia.

All'età di 4 anni la piccola ha presentato un episodio di pielonefrite con anemia severa e presenza di *Pseudomonas aeruginosa* (>100.000 ufc/ml) agli esami colturali. L'ecografia addome evidenziava "marcata dilatazione calico-pielica di III grado bilateralmente con dilatazione degli ureteri distali (15 mm a destra e 9 mm a sinistra". In tale occa-

Foto. 1 **Sara**



La piccola presentava una facies allungata con fronte alta, ipertelorismo e radice del naso larga e infossata

Chiavi diagnostiche importanti sono i dismorfismi facciali, il ritardo mentale e l'Hirschsprung, ma anche l'epilessia e l'irregolarità dell'alvo

sione veniva dimostrata la presenza di reflusso vescico ureterale bilaterale e di vescica neurogena per cui la piccola è stata sottoposta ad intervento combinato di iniezione di tossina botulinica endovescicale.
In considerazione della ridotta risposta alla terapia endoscopica di I livello è stata posta indicazione ad intervento chirurgico di ampliamento/auto ampliamento vescicale con reimpianto ureterale sinistro ottenendo così remissione moderata della dilatazione calico-pielica.
La piccola Sara oggi all'età di dieci anni presenta tetraparesi spastica, microcefalia, orecchie a coppa, narici anteverse, piede equino a 90° gradi con ipertrofia tendinea, scoliosi dorso-lombare. Sul piano comportamentale manifesta irrequietezza con emissione di lamenti e continue stereotipie manuali e discinesie; linguaggio e psiche non sono adeguati per l'età.

La sindrome di Mowat-Wilson

La sindrome di Mowat-Wilson (MWS; OMIM#235730) è una malattia genetica caratterizzata da dimorfismi facciali, ritardo mentale, difetti congeniti multipli ed epilessia.
La prima descrizione della malattia risale al 1998, quando Mowat et al. descrissero una nuova forma sindromica di malattia di Hirschsprung (HSCR) associata a ritardo mentale e note dismorfiche (1). Studi successivi hanno dimostrato che la diagnosi di MWS si basa principalmente sul riconoscimento dei dimorfismi facciali, in presenza o meno di Hirschsprung (2,3).
I dismorfismi facciali più caratteristici sono: microcefalia, fronte alta e bombata, ipertelorismo, rime palpebrali antiorientaloidi, ptosi, sopracciglia larghe e rade nella porzione mediale, ponte nasale largo, punta del naso rivolta in basso, columnella prominente, lobi delle orecchie carnosi con depressione centrale, bocca larga, labbro superiore a forma di "M", mento a punta. Possono essere presenti bassa statura, denti spaziati, con ritardata eruzione e scialorrea.
Tra le anomalie funzionali e strutturali è molto comune stipsi ostinata, che in alcuni casi è da correlare alla presenza di megacolon da una malattia di Hirschsprung (HSCR), responsabile dello scarso accrescimento.
Meno frequenti le anomalie cardiache e nel maschio, genito-urinarie, come criptorchidismo, scroto bifido e ipospadia.
E' presente ritardo motorio ed ipotonia che può però migliorare. Dal punto di vista intellettivo il ritardo va da moderato a grave.
Nei casi gravi il linguaggio può essere totalmente assente, mentre nelle forme con deficit intellettivo moderato ci può essere ecolalia così come alcuni comportamenti stereotipati. Il carattere di questi pazienti è tendenzialmente allegro, socievole, affettuoso (4).
L'epilessia, con una prevalenza di circa il 70-75%, è considerata la manifestazione principale della malattia (5). In alcuni casi è presente ipoplasia o agenesia del corpo calloso.
Si tratta per lo più di casi sporadici. Tuttavia la malattia ha una ereditarietà autosomica dominante ed è dovuta a mutazioni in eterozigosi o delezioni del gene Zinc finger E-box-binding homeobox 2 (ZEB2; OMIM# 605802) sul braccio lungo del cromosoma 2 (2q22.3). Fino ad oggi sono state descritte più di 100 differenti mutazioni o delezioni del gene (4) tuttavia non esiste una chiara correlazione genotipo-fenotipo, fatta eccezione per le forme dovute a larga delezione cromosomica, che sono caratterizzate da un fenotipo particolarmente severo (4,6,7).
Recentemente è stato riportato un caso con una duplicazione de novo 2q22.3 e quadro clinico sovrapponibile alla sindrome di Mowat-Wilson (8).
La prevalenza non è nota, ma probabilmente è una condizione ancora sotto diagnosticata.
La sindrome entra in diagnosi differenziale princi-

L'iter diagnostico prevede l'esecuzione di EEG, RMN encefalo ed altri esami per escludere il coinvolgimento di altri apparati

Tab. 1 **Diagnosi differenziale**

	MOWAT-WILSON	ANGELMAN	PITT HOPKINS	RETT
Microcefalia	+	+	+	+
Mento a punta/prominente	+	+	+	-
Bocca larga/labbro superiore a M	+	+/-	-	-
Convulsioni	+	+	+	+
Ritardo psicomotorio	+	+	+	+
Linguaggio assente	+	+	+	+
Malattia di Hirschsprung	+	-	-	
Carattere allegro	+	+	+	+
Atassia	-	+	+	+
Stereotipie	-	+/-	+	+
Anomalie alla RMN	+	-	+	+/-
Disturbi del sonno	-	+	-	+
Iperventilazione/apnee	-	-	+	-

La sindrome entra in diagnosi differenziale con le forme sindromiche di HSCR

palmente con la Sindrome di Pitt-Hopkins, la Sindrome di Angelman, la sindrome di Rett e altre forme sindromiche di HSCR (*Tab. 1*).
La diagnosi si basa soprattutto sulla presenza dei dimorfismi facciali caratteristici anche in assenza di Hirschrprung.
E' fondamentale un'accurata anamnesi per indagare la presenza o meno di stipsi e di episodi critici.
L'iter diagnostico prevede l'esecuzione di EEG, RMN encefalo, ed un ciclo di accertamenti per escludere il coinvolgimento di altri apparati, tra cui ecocardio, eco addome e vie urinarie, visita oculistica ed otorinolaringoiatrica.
L'intervento terapeutico è multidisciplinare in base al tipo di manifestazioni cliniche. Il trattamento riabilitativo (fisioterapia, psicomotricità, logopedia) è fondamentale così come il controllo delle crisi, quando presenti.

Conclusioni

La storia clinica di Sara conferma, come del resto sottolineato dalle prime segnalazioni della Sindrome, che chiavi diagnostiche vanno considerate i dismorfismi facciali, il ritardo mentale e l'HSCR (2,3). Altro elemento fondamentale è senza dubbio la presenza dell'epilessia, così come recentemente riportato da Cordelli et al (5). Nel caso da noi riportato è stato un elemento all'inizio fuorviante, inducendoci a sospettare ed indagare per una sindrome di Angelman il cui fenotipo, soprattutto nei primi anni di età, può sovrapporsi a quello della Mowat Wison. Per le stereotipie e l'ipotonia, è stata esclusa anche la sindrome di Rett.
Riteniamo quindi opportuno, soprattutto nei pazienti con un fenotipo grave, che in genere sottintendono la presenza di una delezione dell'intero gene, indagare sulla regolarità dell'alvo. La presenza di stipsi ostinata può rilevarsi, infatti, fondamentale nell'evocare il sospetto diagnostico e orientare l'iter diagnostico verso la richiesta dell'indagine genetica appropriata. Nel nostro caso la diagnosi ha permesso di avviare il follow up più adeguato per il corretto controllo dei sintomi e la prevenzione delle complicanze.

Bibliografia

1. Mowat DR, Croaker GD, Cass DT, et al. Hirschsprung disease, microcephaly, mental retardation, and characteristic facial features: delineation of a new syndrome and identification of a locus at chromosome 2q22-q23, J. Med. Genet. 1998;35:617–623.
2. Yamada K, Yamada Y, Nomura N et al. Nonsense and frameshift mutations in ZFHX1B, encoding Smad-interacting protein 1, cause a complex developmental disorder with a great variety of clinical features, Am. J. Hum. Genet. 2001;69:1178–1185
3. Zweier B, Albrecht B, Mitulla B, et al. Mowat–Wilson syndrome with and without Hirschsprung disease is a distinct, recognizable multiple congenital anomaliesmental retardation syndrome caused by mutations in the zinc finger homeo box 1B gene, Am. J. Med. Genet. 2002;108:177–181.
4. Zweier C, Thiel CT, Dufke A, et al. Clinical and mutational spectrum of Mowat-Wilson syndrome. Eur J Med Genet. 2005 Apr-Jun;48(2):97-111.
5. Cordelli DM, Garavelli L, Savasta S, et al. Epilepsy in Mowat-Wilson syndrome: delineation of the electroclinical phenotype. Am J Med Genet A. 2013 Feb;161A(2):273-84.
6. Ishihara N, Yamada K, Yamada Y, et al. Clinical and molecular analysis of Mowat–Wilson Syndrome associated with ZFHX1B mutations and deletions at 2q22-q24.1, J. Med. Genet. 41 (2004) 387–393
7. Zweier C, Temple IK, Beemer F et al. Characterisation of deletions of the ZFHX1B region and genotype–phenotype analysis in Mowat–Wilson Syndrome, J. Med. Genet. 40 (2003) 601–605.
8. Yuan H, Zhang L, Chen M, et al. A de novo triplication on 2q22.3 including the entire ZEB2 gene associated with global developmental delay, multiple congenital anomalies and behavioral abnormalities. Mol Cytogenet. 2015 Dec 23;8:99.

Stefano Jann
Dipartimento di Neuroscienze, ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda, Milano

Polineuropatia Demielinizzante Cronica Infiammatoria (CIDP)

È una polineuropatia sensitivo-motoria infiammatoria, ad andamento cronico progressivo o recidivante, a probabile patogenesi immunomediata, la cui eziologia è ignota. La prevalenza dipende molto dai metodi di indagine e dai criteri diagnostici utilizzati. Alcuni hanno una maggiore specificità ma una minore sensibilità, altri il contrario. In ogni caso parliamo di circa 1-8 casi ogni 100mila abitanti (1). I maschi sono più colpiti delle femmine e la fascia di età più a rischio è quella media-avanzata. Può esordire acutamente e ad un esordio acuto o subacuto segue una remissione, spesso incompleta e quindi a distanza di mesi o anni una ricaduta (relapsing-remitting) o può evolvere in modo lentamente progressivo. Talora è la risposta al trattamento a rendere alternanti forme invece croniche progressive. Se l'esordio è acuto il peggioramento tende a protrarsi per più di otto settimane.

I sintomi sono rappresentati da deficit di forza con tipico coinvolgimento della muscolatura prossimale anche se il deficit distale appare solitamente più frequente e grave. L'areflessia profonda è la regola. I sintomi sensitivi sono molto frequenti e sono rappresentati da parestesie e ipoestesia. Il dolore, con caratteristiche di tipo neuropatico, può essere talvolta un sintomo di esordio. Atassia della marcia e tremore prevalente agli arti superiori possono presentarsi in taluni pazienti. Raramente vi è una paresi facciale o di altri nervi cranici e non si osserva se non raramente un interessamento autonomico o degli sfinteri. In alcuni casi vi può essere un interessamento asimmetrico per coinvolgimento di un plesso brachiale o lombosacrale o un esordio a tipo paraparesi. L'evoluzione è fortemente influenzata dalla precocità della diagnosi e dalla terapia. Lasciata a sé vi è comunque un peggioramento, per lo più a gradini, anche fino ad una grave disabilità. Il 15% dei pazienti può avere una grave e persistente disabilità.

Accanto al quadro tipico, di una polineuropatia sensitivo-motoria con coinvolgimento prossimale e distale della muscolatura, areflessia OT, e deficit sensitivo distale prevalentemente a carico delle fibre di

Oltre al quadro tipico la CIDP presenta anche diverse varianti cliniche

Tab. 1 Criteri clinici di inclusione (forma tipica)

- durata dei sintomi >due mesi
- andamento relapsing-remitting o progressivo
- coinvolgimento simmetrico prossimale e distale
- ipo o areflessia OT

Tab. 2 Forme atipiche

- CIDP sensitiva (5%)
- CIDP motoria (5%)
- variante distale (DADS)
- variante asimmetrica o di Lewis-Sumner
- neuropatie demielinizzanti focali

grande calibro (*Tab. 1*), vi sono altre varianti cliniche: la neuropatia demielinizzante distale e simmetrica (DADS), la variante sensitivo-motoria multifocale (Lewis-Sumner), la variante puramente motoria, quella puramente sensitiva, e le neuropatie focali (*Tab. 2*).
L'ipotesi eziopatogenetica più accreditata è quella di una neuropatia immuno-mediata che colpisca la guaina mielinica (2). Numerosi sono i dati a favore di questa ipotesi: il frequente riscontro a livello della biopsia del nervo periferico di infiltrati infiammatori, la frequente associazione con alcuni antigeni di istocompatibilità, e soprattutto la buona risposta clinica a terapie immunosoppressive o immunomodulanti. Inoltre vi è una aumentata incidenza di anticorpi che legano antigeni della mielina, glicolipidi GM1, LM1, solfatidi, galattocerebrosidi, P0 e soprattutto la recente scoperta di anticorpi che reagiscono contro antigeni mielinici o assonali localizzati al nodo di Ranvier. Negli ultimi anni molti studi hanno sottolineato l'importanza del nodo di Ranvier e delle strutture correlate ad esso nella patogenesi della CIDP. In particolare sono stati evidenziati in alcuni pazienti anticorpi contro strutture paranodali quali Contattina-1 o NF-155 (3). Gli anticorpi in questione sono di tipo IgG4. Questi pazienti avrebbero inoltre un quadro clinico peculiare: quelli con Ab anti contattina-1 una neuropatia demielinizzante più aggressiva, prevalentemente motoria, con precoce danno assonale secondario e scarsa risposta alle terapie; quelli con Ab anti NF-155 una neuropatia demielinizzante atassica, con tremori posturali ed intenzionali, e scarsa risposta alle terapie. In tutti i casi vi è comunque una infiammazione del nervo che danneggia la guaina mielinica e determina la demielinizzazione che è alla base del rallentamento e del blocco della conduzione nervosa. Ripetuti episodi di demielinizzazione e di rimielinizzazione portano ad un danno assonale secondario che è il vero problema e che correla con ipotrofia muscolare e disabilità.

Diagnosi

La diagnosi si basa sul quadro clinico e sull'anamnesi, sullo studio elettrofisiologico e sull'esame del liquor. La classica presentazione della CIDP non pone particolari problemi di diagnosi mentre la diagnosi delle forme atipiche merita un approfondimento. Dalla prima descrizione della CIDP sono stati proposti almeno 15 diversi criteri diagnostici basati su clinica, neurofisiologia, risultati di laboratorio e talora neuropatologia (4). Alcuni, troppo specifici, non permettevano la diagnosi in forme che avrebbero comunque potuto trarre beneficio da una terapia, altri, al contrario, determinavano sovrastime della diagnosi e trattamenti eccessivi ed inappropriati (5). Attualmente quelli più seguiti sono quelli della EFNS/PNS basati su evidenze e consenso tra esperti (6).

La diagnosi si basa sui criteri EFNS/PNS, in diagnosi differenziale è importante riconoscere blocchi di conduzione e interessamento prossimale

I criteri EMG sono quelli di una polineuropatia demielinizzante. Per la diagnosi differenziale con le altre forme è importante il riconoscimento dei blocchi di conduzione e l'interessamento prossimale. Vi deve essere una riduzione di almeno il 30% della velocità di conduzione in due nervi, allungamento della onda F del 20% o della latenza distale del 50% in almeno due nervi, o blocchi di conduzione del 50% in almeno due nervi.
Le proteine liquorali devono essere elevate e configurare una dissociazione albumino citologica. Tale dato è essenziale come criterio di supporto qualora la diagnosi neurofisiologica non sia dirimente. Può essere in alcuni casi necessaria la biopsia del nervo surale che talora mostra un infiltrato infiammatorio linfocitario e macrofagico, reperti di demielinizzazione e fenomeni di rimielinizzazione con un aspetto definito a bulbo di cipolla. In molti casi la biopsia del nervo surale risulta normale. Un più recente e non invasivo metodo diagnostico è l'utilizzo della RM. Con opportuni protocolli è possibile evidenziare un ingrossamento, una alterazione di segnale ed una presa di contrasto a carico della radici lombosacrali.
La CIDP può accompagnarsi a numerose altre patologie sistemiche o condizioni mediche, anche se la precisa relazione tra malattia e neuropatia non è facile da chiarire e va valutata caso per caso. Vi possono essere situazioni in cui la malattia sistemica determina una maggiore suscettibilità del nervo a sviluppare una CIDP (Neuropatia ereditaria tipo CMT, diabete mellito, ad es) ed altri casi in cui la CIDP è parte di un processo disimmune sistemico.
Nella *tabella 3* vengono indicate le condizioni me-

Tab. 3 **Patologie associate a CIDP**

Infezioni croniche	HIV Borreliosi Mononucleosi infettiva Epatite C
Malattie sistemiche	Diabete mellito Tireotossicosi Insufficienza renale
Tumori	
Trapianto di organi solidi e GVHD	
Paraproteinemie	MGUS IgG, IgA, IgM senza Ab anti MAG Mieloma multiplo M. di Waldenstrom
Malattie del connettivo ed autoimmuni	Lupus (LES) Sindrome di Sjogren Artrite reumatoide Miasthenia gravis Sclerosi multipla
Farmaci	Interferoni Farmaci biologici Vaccinazioni
Neuropatie ereditarie (CMT)	

La CIDP si associa a numerose patologie sistemiche o condizioni mediche, in alcuni casi una malattia sistemica determina una maggiore suscettibilità a sviluppare una CIDP, in altri la CIDP è parte del processo disimmune sistemico

diche e le patologie sistemiche che più frequentemente possono associarsi a CIDP.

Terapia

L'obiettivo principale del trattamento di una malattia cronica è quello di un significativo miglioramento o di una remissione stabili nel tempo, con o senza terapia medica a lungo termine.

L'altro problema è quale misura di outcome utilizzare per valutare il miglioramento clinico. Spesso gli studi sono difficilmente confrontabili proprio perché hanno scale di valutazione diverse: modified Rankin Scale, Medical Research Council sum score, Overall Neuropathy Limitation Scale, Neuropathy Impairment Score, grip strenght, e così via. In ogni caso tre diversi trattamenti eziologici si sono rivelati efficaci in studi controllati:

- corticosteroidi
- immunoglobuline ad alta dose per via ev
- plasmaferesi.

Circa la metà dei pazienti risponde positivamente a ciascuno dei trattamenti ed un'altra metà di coloro che non hanno risposto ad uno di questi trattamenti risponde al passaggio ad un altro. In totale si raggiunge una efficacia clinica in circa l'80% dei pazienti (7).

Queste evidenze sono state recepite nelle linee guida di diverse Società scientifiche (EFNS/PNS, AAN).

I corticosteroidi sono stati il primo trattamento per cui vi è stata una evidenza di efficacia anche se non sono mai stati effettuati trial clinici contro placebo. Non vi è differenza in termini di efficacia o di presenza di effetti collaterali tra somministrazione quotidiana orale e mensile endovenosa (8). Il dosaggio con cui iniziare per via orale è quello classico di 1 mg/kg al giorno di prednisone da mantenere sino al raggiungimento di un significativo miglioramento e successivamente da scalare in modo lento. Il dosaggio in boli mensili endovenosi è di 1 g al giorno per 2-3 giorni da ripetere mensilmente (9).

I vantaggi degli steroidi sono la facile reperibilità ed i bassi costi, ma hanno notevoli effetti collaterali soprattutto nel lungo periodo: diabete mellito, ipertensione arteriosa, osteoporosi, obesità, cataratta, etc.

Le immunoglobuline endovena sono utilizzate alla dose di 2g/kg in 2-5 giorni come primo trattamento, seguiti da una dose inferiore di 1 g/kg ogni 3-4 settimane (10). Numerosi studi hanno evidenziato l'efficacia di questo trattamento, sia in studi contro placebo (11), sia confrontato con steroidi (9). Le IVIg sono estratte dal plasma di migliaia di donatori e purificate. Il meccanismo con cui agiscono non è ancora del tutto chiarito. Si ipotizza la modulazione nella produzione di autoanticorpi e l'inibizione del

loro legame, il blocco del recettore Fc, la soppressione delle citochine pro-infiammatorie, ed effetti su linfociti T e su linfociti CD54.
Hanno limiti legati alla scarsa disponibilità ed agli elevati costi. Determinano effetti collaterali immediati quali cefalea, rush cutanei, sintomi influenzali, ed effetti potenziali a lungo termine che però sono assai rari. Questi ultimi sono legati ad iperviscosità ematica e sono tromboflebiti, patologie cardio e cerebrovascolari, insufficienza renale.
Sulla base delle più recenti evidenze (9) sembra che i pazienti trattati con IVIg rispondano in maggior numero rispetto a quelli trattati con steroidi ma che quelli trattati con steroidi abbiano una maggior probabilità di andare incontro ad una competa remissione. Per quanto riguarda invece l'aderenza alla terapia sembra che i pazienti trattati con steroidi abbiano una maggior probabilità di sospendere la terapia per inefficacia o effetti collaterali. La plasmaferesi è il terzo trattamento efficace nella CIDP (12). Consiste nella sostituzione del plasma con soluzione fisiologica ed albumina. Purtroppo necessita di cateteri venosi di ampie dimensioni (a tre vie) che la rendono meno proponibile delle precedenti.
Necessita quindi per lo più di ricovero ospedaliero per i rischi di infezione, ed inoltre può provocare ipotensione, squilibri elettrolitici, fenomeni allergici. Circa il 25% dei pazienti che non rispondono ai trattamenti convenzionali risponde ad altre terapie immunosoppressive quali azatioprina, ciclofosfamide, methotrexate, rituximab, IFN Beta, ma le evidenze relative a questi trattamenti sono scarse o solo aneddotiche.

Caso Clinico

Paziente maschio di 25 anni, studente di Economia all'ultimo anno, ha una vita attiva, pratica sport agonistico (calcio e football americano). Pregressa alopecia aerata risoltasi spontaneamente. Padre affetto da una lieve neuropatia cronica mai valutata vista l'esiguità dei sintomi.

Nel dicembre 2013 graduale insorgenza di lievi parestesie e di minima ipostenia alle mani. Controllo presso il curante che consigliava unicamente di valutare l'evoluzione nel tempo. In seguito difficoltà ad eseguire gli esercizi sportivi durante gli allenamenti. In particolare vi era difficoltà nel sollevarsi dalla posizione accovacciata e minor velocità nella corsa. Vista la presenza di lieve dolenzia lombare il tutto veniva inquadrato come rachialgie da sforzo ed il paziente veniva sottoposto a sedute presso osteopata. Nel maggio seguente, vista la mancata remissione dei sintomi ed anzi la lieve progressione, si recava da un neurologo accompagnato dal padre. Alla visita veniva ipotizzata una neuropatia sensitivo-motoria. Veniva visitato anche il padre che mostrava a sua volta una lieve neuropatia sensitivo-motoria. La sua storia comprendeva vitiligine, pregressa tiroidite, lieve deficit della flessione dorsale del piede bilat. Entrambi eseguivano, quindi, un EMG che mostrava una neuropatia demielinizzante cronica. Veniva richiesto ad entrambi il test genetico per la ricerca della duplicazione del gene PMP22, che risultava negativo per entrambi. Veniva comunque diagnosticata una neuropatia genetica e consigliati unicamente FKT e controlli periodici (*Tab. 4*). Nel dicembre 2014 i sintomi di M.R. si aggravarono. Non era più in grado di correre e saliva le scale solo aggrappandosi al corrimano. Tendeva a lasciare cadere gli oggetti che aveva in mano. Si recò quindi presso un centro di secondo livello ove venne ricoverato.
L'esame neurologico mostrava agli arti superiori un deficit della abduzione delle dita bilat, un deficit della prensione bilat, con normale esame delle sensibilità. Agli arti inferiori importante deficit della muscolatura prossimale con impossibilità a passare dalla posizione accovacciata alla stazione eretta senza aiuto. Buona la stenia distale. Areflessia generalizzata. Ipopallestesia 4/8 ai malleoli.
Veniva eseguito un ENG/EMG che mostrava blocchi di conduzione prossimali in sede atipica a carico del nervo ulnare e mediano bilat, dispersione temporale dei cMAP degli stessi nervi e rallentamento marcato della VdC motoria e sensitiva. Agli arti inferiori rallentamento significativo della VdC motoria del peroneo e del tibiale bilat con dispersione temporale del cMAP prossimale del tibiale bilat. Rallentata la VdC sensitiva del surale bilat.
Un esame liquorale mostrava importante dissociazione albumino-citologica (0 cellule e proteine 145 mg/m; v.n. 15-45).
Posta, quindi, diagnosi di CIDP (forma tipica) iniziava trattamento con IVIg 0.4 g/kg al giorno per 5 giorni consecutivi. Tale terapia non sortiva alcun risultato sulla sintomatologia ipostenica e dopo 19 giorni veniva iniziato trattamento con metilprednisolone

Tab. 4 **Diagnosi differenziali al momento:**

CMT 1A e CMT 1B	Possibili in quanto i sintomi possono anche essere lievi e progredire lentamente. Sono entrambe autosomiche dominanti. L'ENG dovrebbe però mostrare un rallentamento diffuso della Velocità di Conduzione, privo di blocchi di conduzione
HNPP	Anche questa neuropatia è autosomica dominante ma i sintomi non dovrebbero essere progressivi bensì manifestarsi con paralisi focali seguite da lento miglioramento. L'ENG dovrebbe evidenziare blocchi di conduzione ma in sede tipica
HSMN III	Autosomica dominante. Improbabile per l'esordio precoce e la gravità clinica assai maggiore
Hereditary relapsing thermasensitive neuropathy	Autosomica dominante. Rara (una famiglia descritta). Presenta deficit sensitivo-motori precipitati da episodi febbrili (>38°C)
EGR-2 (CMT 1D)	Autosomica dominante o recessiva. Si associa quasi invariabilmente a scoliosi progressiva

1 g al giorno ev per tre giorni consecutivi. Da quel momento si verificava un progressivo miglioramento della stenia. Vista la risposta veniva sottoposto mensilmente a boli ev con metilprednisolone 1 g e dopo sei mesi appariva asintomatico.
Collateralmente venivano eseguite analoghe indagini anche al padre al termine delle quali veniva posta anche a lui diagnosi di CIDP ed impostata una terapia, e vista l'efficacia sul figlio si iniziava anche per lui metilprednisolone ev, ma senza alcun risultato sul deficit stenico della muscolatura della loggia antero laterale della gamba bilat. Si decideva quindi di passare alle IVIg alla dose di 0,4 g/kg al giorno per 5 gg. Contrariamente a quanto ci si aspettasse il quadro neurologico iniziò gradualmente a migliorare e tali trattamenti furono ripetuti mensilmente. Dopo il quarto anche il padre era asintomatico.

Interessanti la predisposizione familiare e la risposta a terapie diverse di padre e figlio

L'interesse di questo caso clinico è duplice: da un lato si evince una chiara predisposizione della famiglia a sviluppare patologie disimmuni (alopecia, vitiligo, tiroidite, oltre alla CIDP), situazione che ha fatto ipotizzare inizialmente una neuropatia demielinizzante ereditaria. Dall'altro, il dato interessante è la risposta del padre e del figlio, pur con la stessa patologia, a terapie differenti. Il figlio appariva resistente alle IVIg e responder allo steroide, il padre esattamente il contrario. Questo dato ci fa comprendere come ancora non siano chiariti del tutto i meccanismi fisiopatologici alla base della CIDP.

Bibliografia

1. Mahdi-Rogers M, Hughes RA. Epidemiology of chronic inflammatory neuropathies in southeast England. Eur J Neurol. 2014;21(1):28-33.
2. Hughes RA, et al. Pathogenesis of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. J Peripher Nerv Syst 2006;11:30-46.
3. Querol L, et al. Antibodies to contactin-1 in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. Ann Neurol 2013;73:370-380.
4. Bromberg MB. Review of the evolution of electrodiagnostic criteria for chronic inflammatory demyelinating polyradicoloneuropathy. Muscle Nerve 2011;43:780-794.
5. Cornblath DR, et al. Observations on chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: A plea for a rigorous approach to diagnosis and treatment. J Neurol Sci 2013;330:2-3.
6. Joint task force of the EFNS and the PNS, European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society Guideline on management of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society-First Revision 2010, J Peripher Nerv Syst 15, 373.
7. Cocito D, et al. A nationwide retrospective analysis on the effect of immune therapies in patients with chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. Eur J Neurol 2010;17:289-294.
8. Van Schaik IN, et al. Pulsed high-dose dexamethasone versus standard prednisolone treatment for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (PREDICT study): a double-blind, randomised, controlled trial. Lancet Neurology 2010;9:245-253.
9. Nobile-Orazio E, et al. Intravenous immunoglobulin versus intravenous methylprednisolone for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: a randomised controlled trial. Lancet Neurology 2012;11:493-502.
10. Hughes RA, et al. Intravenous immune globulin (10% caprylate-chromatography purified) for the treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (ICE study): a randomised placebo-controlled trial. Lancet Neurology 2008;7:136-144.
11. Mendell JR, et al. Randomized controlled trial of IVIg in untreated chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. Neurology 2001;56:445-449.
12. Cortese I, et al. Evidence-based guideline update: Plasmapheresis in neurologic disorders: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology 2011;76:294-300.

Milena Mariani[1,2], Silvia Maitz[1], Angelo Selicorni[2]
[1]Ambulatorio Genetica Pediatrica, Clinica Pediatrica, Fondazione MBBM, A.O.S. Gerardo, Monza
[2]U.O.C. Pediatria, Presidio San Fermo della Battaglia, ASST Lariana, Como

Eppure la diagnosi è la stessa…: sindrome di Coffin-Siris

La paziente 1 arriva alla nostra attenzione all'età di 3 anni per inquadramento diagnostico in quadro plurimalformativo con anamnesi familiare negativa per patologie di rilevanza genetica.

Nata alla 36° s.g. da una gravidanza regolare con parto eutocico, ecografie nella norma per morfologia e crescita fetale. Peso alla nascita 2,200 kg, lunghezza 48 cm, APGAR non disponibile. Alla nascita riscontro di palatoschisi, agenesia renale sinistra, ipoplasia del corpo calloso, DIA con lieve stenosi della polmonare, coloboma del nervo ottico bilateralmente.

Decorso neonatale complicato da problematiche respiratorie e alimentari che hanno richiesto ricovero di 4 mesi in TIN.

In relazione a persistenti problemi di alimentazione al momento della visita la bambina è portatrice di PEG per supplementazione enterale notturna mentre di giorno si alimenta spontaneamente.

I genitori riferiscono un discreto miglioramento dell'accrescimento staturo-ponderale dopo l'intervento correttivo cardiochirurgico (eseguito all'età di 2 anni). I valori di peso e altezza sono comunque

Nella paziente la mutazione del gene SMARCB1 condiziona fenotipo più severo, compromissione della crescita, coinvolgimento cardiovascolare, anomalie ortopediche e audiologiche

Foto 1 **Paziente 1**



Foto 2



Foto 3



ai limiti inferiori di norma.
Lo sviluppo psicomotorio presenta un ritardo globale della acquisizione delle tappe.
Prima di giungere alla nostra valutazione la bambina aveva già eseguito diversi approfondimenti genetici risultati nella norma: cariotipo, FISH per S. di Smith-Magenis e del22q11.2, arrayCGH, analisi molecolare per S. CHARGE e Cornelia de Lange.
Alla visita rileviamo un accrescimento inferiore ai limiti di norma con franca microcefalia, capelli radi e sottili, ipertricosi del dorso, tratti del viso accentuati, tag preauricolari, labbra carnose; agenesia ungueale del V dito a carico delle mani e dei piedi (*Foto 1-3*). L'insieme di questi dati permette di porre diagnosi clinica di Sindrome di Coffin-Siris; viene pertanto avviato il relativo studio molecolare. Tale indagine ha messo in evidenza la presenza della variante c.1091_1093delAGA in eterozigosi a carico dell'esone 8 del gene *SMARCB1,* confermando la diagnosi clinica ipotizzata.
Nel corso del follow-up la paziente ha poi sviluppato una corio-retinopatia miopica di grado severo, anomalie ortopediche (scoliosi e pronazione dei piedi bilaterale in trattamento correttivo ortesico) e ipoacusia trasmissiva grave bilaterale.

Il paziente 2 giunge alla nostra attenzione all'età di 5 anni per inquadramento diagnostico in ritardo psicomotorio di grado medio.

Secondogenito di genitori sani, non consanguinei; in anamnesi familiare una cugina del padre affetta da spina bifida e una zia del padre affetta da epilessia.
Nato SGA a 37+4 s.g. da gravidanza normodecorsa; alla nascita peso 2.300 kg, lunghezza 49 cm, CC 34,5 cm, APGAR 8/9 e riscontro di ipoglicemia e criptorchidismo destro.
Accrescimento staturo-ponderale nella norma.
Il bambino presenta un RVU destro di IV-V grado per il quale è stato sottoposto a intervento correttivo con buoni esiti. Non altre malformazioni maggiori associate.
Alla valutazione oculistica ipermetropia e astigmatismo, fossetta colobomatosa e modesta tortuosità vascolare bilaterale. Porta plantari per piattismo e valgismo calcaneare. La RMN encefalo mostra lieve ipoplasia del verme cerebellare, appiattimento del ponte e corpo calloso di aspetto "tozzo".
Alla visita accrescimento staturo-ponderale nella norma, tratti del viso un po' accentuati, capelli radi, sopracciglia folte, columella prominente, micrognazia, denti spaziati, labbra carnose, padiglioni auricolari leggermente anteversi con lobo rivolto in alto, ipertricosi a livello di braccia, gambe e dorso. Ipo-displasia ungueale del V raggio dei piedi bilateralmente. Alluci slargati (*Foto 4-6*).

Nel bambino, la mutazione del gene ARID 1B si associa ad un quadro clinico più lieve

Foto 4 **Paziente 2**



Foto 5



Foto 6



Il paziente presenta un ritardo di sviluppo psicomotorio per cui ha eseguito psicomotricità e percorso di Comunicazione Aumentativa Alternativa, successivamente interrotto per sviluppo di linguaggio verbale. Attualmente esegue sedute di logopedia. Una valutazione funzionale eseguita all'età di 7 anni con Scala WPPSI-III ha mostrato un QIT di 75, confermando una disabilità intellettiva borderline con atipie comportamentali.
Il paziente aveva già eseguito cariotipo e analisi molecolare del gene FMR1 risultati nella norma. L'array CGH ha mostrato una delezione 11p12 di circa 123 kb a segregazione paterna. Alla luce delle caratteristiche cliniche associate al quadro di ritardo di sviluppo, si è quindi proposto uno studio molecolare dei geni correlati a Bafopatie (S. di Coffin Siris/S. di Nicolaides-Baraitser) mediante NGS. L'analisi genetica ha evidenziato la presenza della variante p.Arg1802fs in eterozigosi a carico del gene *ARID1,* confermando la diagnosi clinica di sindrome di Coffin-Siris.

La sindrome di Coffin-Siris

La sindrome di Coffin-Siris (CSS) è una rara condizione genetica caratterizzata da un coinvolgimento multisistemico e da una presentazione clinica molto variabile.

Clinica (*Tab. 1*)

I segni clinici distintivi della sindrome includono il ritardo cognitivo di grado variabile, i tratti del volto peculiari e specifiche anomalie ectodermiche, quali l'ipertricosi diffusa agli arti, al tronco e al volto, i capelli radi e l'ipo-aplasia dell'unghia o dell'intera falange ungueale del V dito di mani e piedi.

Tra i segni clinici distintivi, ritardo cognitivo, anomalie ectodermiche, fenotipi facciali tipici, deficit della crescita, ritardo di sviluppo con compromissione del linguaggio e disturbi del comportamento

Il fenotipo cranio-facciale è caratterizzato da microcefalia con tratti grossolani, orecchie a basso impianto e ruotate posteriormente, inclinazione anti mongolica delle rime palpebrali, con sopracciglia folte e ciglia allungate, radice nasale allargata e depressa, narici anteverse, bocca ampia con labbra carnose e prominenti. Recentemente sono stati descritti due diversi fenotipi facciali caratteristici: il tipo A o tipo classico, caratterizzato da bocca ampia con labbra spesse ed everse, radice nasale ampia con punta nasale bulbosa, sopracciglia spesse e ciglia lunghe; il tipo B o fenotipo variante, meno grossolano, caratterizzato da labbro superiore sottile, radice nasale stretta con o senza narici anteverse, sopracciglia sottili, arcuate, come disegnate a matita.
Le caratteristiche del volto possono essere sfumate alla nascita e nei primi mesi di vita e tendono a rendersi più evidenti con l'età.
Già in epoca neonatale il quadro clinico è invece dominato da ipotonia moderata-severa, lassità legamentosa, deficit di crescita e difficoltà alimentari in assenza di evidenti anomalie gastrointestinali, oltre a ricorrenti infezioni delle vie aeree superiori.
Precocemente si evidenzia anche un ritardo di

Tab. 1 Criteri diagnostici per la diagnosi clinica di sindrome di Coffin-Siris

(pur non essendo stati standardizzati, i pazienti affetti solitamente mostrano una positività dei tre criteri maggiori e di almeno uno dei criteri minori)

Criteri maggiori	Criteri minori
RPM o ritardo cognitivo	Anomalie ectodermiche: irsutismo o ipertricosi, capelli radi, soprattutto in regione temporale, anomalie dei denti
Aplasia o ipoplasia della falange distale del quinto dito delle mani e/o dei piedi, oppure assenza dell'unghia	Anomalie di sviluppo: microcefalia, ritardo di crescita staturo-ponderale, bassa statura, difficolta alimentari, infezioni frequenti
Dismorfismi cranio-facciali	Anomalie d'organo: malformazioni cardiache, gastro-intestinali, genito-urinarie, cerebrali, epilessia, deficit visivo o uditivo

Tab. 2 **Complicanze mediche relative alla sindrome di Coffin-Siris**

Complicanze mediche	
Problematiche nutrizionali	Concause: ipotonia, suzione ipovalida, rifiuto dell'alimentazione, anomalie gastrointestinali (mucosa gastrica ridondante)
Problematiche gastrointestinali	Invaginazione intestinale
Problematiche neurologiche	Epilessia (interessa almeno un terzo dei pazienti ed è più comune in presenza di malformazioni cerebrali)
Problematiche audiologiche	Ipoacusia trasmissiva può evolvere nel tempo, rendendo necessaria la protesizzazione
Problematiche oncologiche	I geni associati alla sindrome sono implicati nella tumorigenesi senza la definizione di un tipo di tumore prevalente ed un protocollo definito di monitoraggio

Nei pazienti con sindrome di Coffin-Siris può essere presente un ampio spettro di anomalie congenite a carico di vari organi ed apparati

sviluppo globale, con una compromissione del linguaggio espressivo più marcata rispetto alle abilità percettive. Possono inoltre essere presenti disturbi del comportamento (nel 10% circa dei soggetti), quali iperattività, aggressività e più raramente disturbi dello spettro autistico (ASD).
Nella maggior parte dei casi il ritardo di sviluppo evolve in una disabilità cognitiva di grado generalmente moderato-severo. Nel 50% circa dei pazienti è descritto inoltre lo sviluppo di epilessia e/o sindromi ticcose, con variabile tipologia di crisi ed età d'esordio.
Altri segni clinici evidenti molto precocemente sono il ritardo della dentizione e la scoliosi. L'età ossea è solitamente ritardata.
Nei pazienti con sindrome di Coffin-Siris può essere presente un ampio spettro di anomalie congenite maggiori a carico di vari organi e apparati. Tra le malformazioni del sistema nervoso centrale sono descritte con maggiore frequenza l'ipo-agenesia del corpo calloso e/o le anomalie della fossa cranica posteriore (in particolare la variante di Dandy-Walker), mentre le principali cardiopatie congenite (presenti nel 35% dei casi) includono i difetti del setto interatriale/interventricolare, la tetralogia di Fallot o il dotto arterioso pervio. Il coinvolgimento oculare è presente nel 40% circa dei soggetti e si manifesta con strabismo, miopia, cataratta e ptosi palpebrale. Ugualmente frequente è il riscontro di ipoacusia in genere trasmissiva, conseguente in parte alle infezioni ricorrenti nell'infanzia. Nei maschi inoltre sono relativamente frequenti (35% circa dei pazienti) le anomalie genito-urinarie, in particolare criptorchidismo, ipospadia e rene a ferro di cavallo.
Alcuni sottogruppi molecolari sono stati associati a una maggiore rischio di sviluppo di neoplasie (medulloblastoma, neuroblastoma, schwannoma), sebbene ad oggi non siano disponibili dati sufficienti per consentire una chiara correlazione tra specifiche varianti genetiche e tipologie di tumori. (*Tab. 2*)

Genetica

La sindrome di Coffin-Siris riconosce un'eziologia genetica eterogenea in quanto può essere determinata da mutazioni in eterozigosi a carico di uno dei sei geni codificanti per le subunità proteiche del complesso BAF (in ordine di frequenza: *ARID1B, ARID1A, SMARCA4, SMARCB1, SMARCE1* e *SOX11*); tale complesso multiproteico è implicato nel rimodellamento della cromatina e nel controllo dell'espressione di numerosi geni durante lo sviluppo, giustificando la notevole variabilità di espressione fenotipica associata alla sindrome.
Le alterazioni di tali geni riconoscono una trasmissione autosomica dominante ed una penetranza completa. Solitamente il soggetto affetto è isolato all'interno del suo nucleo familiare; non è mai stata descritta una trasmissione verticale della condizione ma sono stati descritti alcuni casi di fratelli affetti indicativi di mosaicismo germinale.

La sindrome ha un'eziologia genetica eterogenea, con mutazioni a carico di 6 geni codificanti per il complesso BAF, che controlla l'espressione di numerosi geni coinvolti nello sviluppo

Studi di correlazione genotipo-fenotipo hanno permesso di ipotizzare alcune interessanti associazioni; in particolare mutazioni del gene *SMARCB1* (DR 17%) sono generalmente associate a un fenotipo più severo, con maggiore compromissione della crescita e notevoli difficoltà di suzione e alimentazione. Il profilo neurocognitivo è caratterizzato da un ritardo severo con assenza del linguaggio verbale e frequente riscontro di epilessia. In questo sottogruppo di pazienti è molto comune il riscontro di scoliosi e il coinvolgimento genito-urinario e cardiovascolare.
Le mutazioni del gene *ARID1B* (DR 33%) generalmente si associano invece a quadri clinici più lievi. L'accrescimento spesso è normale, come osservato anche nel paziente 2. Due terzi dei pazienti presentano difficoltà alimentari, mentre circa un terzo dei pazienti presenta ipoplasia del corpo calloso e/o epilessia. Il fenotipo facciale è tipico per CSS, ma con tratti più sfumati.
Il follow-up clinico per tale condizione dovrebbe prevedere le seguenti valutazioni:

- visite genetiche pediatriche a cadenza annuale
- valutazioni neurologiche/neuropsichiatriche infantili (NPI) con eventuale monitoraggio EEG in veglia e in sonno secondo indicazione specialistica;
- visite specialistiche (cardiologica, oculistica, ORL e ortopedica) secondo necessità clinica.

Bibliografia

- Ben-Salem S, Sobreira N, Akawi NA, et al. Gonadal mosaicism in ARID1B gene causes intellectual disability and dysmorphic features in three siblings. Am J Med Genet A. 2016 Jan;170A(1):156-61.
- Gossai N, Biegel JA, Messiaen L, et al. Report of a patient with a constitutional missense mutation in SMARCB1, Coffin-Siris phenotype, and schwannomatosis. Am J Med Genet A. 2015 Dec;167A(12):3186-91.
- Kosho T, Miyake N, Carey JC. Coffin-Siris syndrome and related disorders involving components of the BAF (mSWI/SNF) complex: historical review and recent advances using next generation sequencing. Am J Med Genet C Semin Med Genet. 2014 Sep;166C(3):241-51.
- Vergano SS, Deardorff MA. Clinical features, diagnostic criteria, and management of Coffin-Siris syndrome. Am J Med Genet C Semin Med Genet. 2014 Sep;166C(3):252-6.
- Kosho T, Okamoto N. Genotype-phenotype correlation of Coffin-Siris syndrome caused by mutations in SMARCB1, SMARCA4, SMARCE1, and ARID1A. Coffin-Siris Syndrome International Collaborators. Am J Med Genet C Semin Med Genet. 2014 Sep;166C(3):262-75.
- Miyake N, Tsurusaki Y, Matsumoto N. Numerous BAF complex genes are mutated in Coffin-Siris syndrome. Am J Med Genet C Semin Med Genet. 2014 Sep;166C(3):257-61.
- Tsurusaki Y, Okamoto N, Ohashi H, et al. Coffin-Siris syndrome is a SWI/SNF complex disorder. Clin Genet. 2014 Jun;85(6):548-54.
- Santen GW, Aten E, Vulto-van Silfhout AT. Coffin-Siris syndrome and the BAF complex: genotype-phenotype study in 63 patients. Hum Mutat. 2013 Nov;34(11):1519-28.
- Schrier SA, Bodurtha JN, Burton B. The Coffin-Siris syndrome: a proposed diagnostic approach and assessment of 15 overlapping cases. Am J Med Genet A. 2012 Aug;158A(8):1865-76.
- Pollono D, Drut R, Cecotti N, et al. Neuroblastoma in a patient with Coffin-Siris syndrome. Fetal Pediatr Pathol. 2009;28(4):185-91.

Sara Raccovelli
Ricercatrice industriale presso Transactiva srl

Plant Molecular Farming: nuova frontiera per la produzione di farmaci

Molecular Farming, Plant Molecular Farming, Molecular Pharming o semplicemente Pharming: sono tutti termini utilizzabili correttamente per definire un concetto traducibile come "agricoltura molecolare". Ma di cosa si tratta esattamente?

Il Plant Molecular Farming (PMF) è un campo di applicazione delle biotecnologie verdi che concerne l'espressione di proteine ricombinanti di interesse farmaceutico e industriale mediante l'utilizzo di sistemi vegetali. L'impiego di piante come fabbriche cellulari permette la produzione di quei farmaci biotecnologici che, per complessità e requisiti, è impossibile generare per semplice sintesi chimica.

Questo concetto non è nuovo: lo sviluppo della tecnologia del DNA ricombinante ha portato a un vero e proprio boom biotecnologico negli anni '90, aprendo la strada alle potenzialità dell'ingegneria genetica vegetale (1-3). Da allora oltre un centinaio di proteine farmaceutiche sono state prodotte in pianta, e dal 2001 più di 20 farmaci derivati da PMF sono approdati in sperimentazioni precliniche e cliniche (2, 3). Ma allora perché ad oggi si tratta di un campo emergente, o per molti ancora sconosciuto? Per capire meglio la complessità di questo argomento bisogna immergersi nel lato più pratico e "verde" della questione.

Bioreattori verdi: come funzionano?

Per produrre una proteina ricombinante di interesse farmaceutico occorre identificare una molecola che presenti un'attività terapeutica desiderata, individuare la sua sequenza amminoacidica e nucleotidica e infine farla esprimere in un organismo ospite.

Nel caso del PMF protagonista di questi passaggi non è il classico fermentatore a cellule batteriche o mammifere, bensì una pianta. Questo è possibile grazie alla facilità di trasformazione e all'innata capacità di rigenerazione dei tessuti vegetali: partendo anche da una sola cellula, è possibile ottenere un individuo intero mediante semplici passaggi in vitro (4).

Vi sono a disposizione diverse metodologie di trasformazione; in quella più utilizzata, inserendo il gene di interesse in un contesto vettoriale appropriato, è possibile veicolarlo mediante il batterio del suolo *Agrobacterium tumefaciens* nel genoma di frammenti di tessuto vegetale (5).

Le piante-fabbriche ottenute da rigenerazione in vitro vengono quindi coltivate secondo metodi "tradizionali" e la biomassa risultante può venir utilizzata come tale, conservata o sottoposta a lavorazione per ottenere una molecola purificata (2,3). Dopo aver sviluppato una piattaforma di sintesi

In sperimentazione nuove soluzioni tecnologiche alla produzione di biofarmaci mediante lo studio degli elementi di controllo dell'espressione genica in pianta e la predisposizione e saggio di nuovi elementi che combinano artificialmente caratteristiche positive disperse in natura

ottimizzata, si procede allo scale-up del sistema a livelli di produzione industriale (*Fig. 1*).

Punti di forza e aspetti critici

Il sistema cellulare vegetale consente di produrre correttamente proteine anche complesse e di derivazione mammifera; i primi casi di successo documentati sono l'ormone della crescita umano (6) e molecole anticorpali intere (7).

Da allora la convergenza di discipline apparentemente distanti come la fisiologia vegetale e la farmacologia, assieme allo sviluppo di genomica, proteomica, glicomica, bioinformatica e nanotecnologie ha aumentato esponenzialmente le opportunità di ottimizzazione della fabbrica cellulare vegetale. Ne risultano vari sistemi, versatili e modulabili: piante superiori cresciute in suolo o fuori suolo, anche in ambienti confinati; piante inferiori, alghe o colture cellulari vegetali allevate in bioreattori; possibilità di trasformare i tessuti in modo stabile o transitorio; impiego di vettori a base batterica, virale o ibrida; espressione della proteina bersaglio in tutto l'organismo o limitata a un determinato tessuto o compartimento subcellulare (1,3,8).

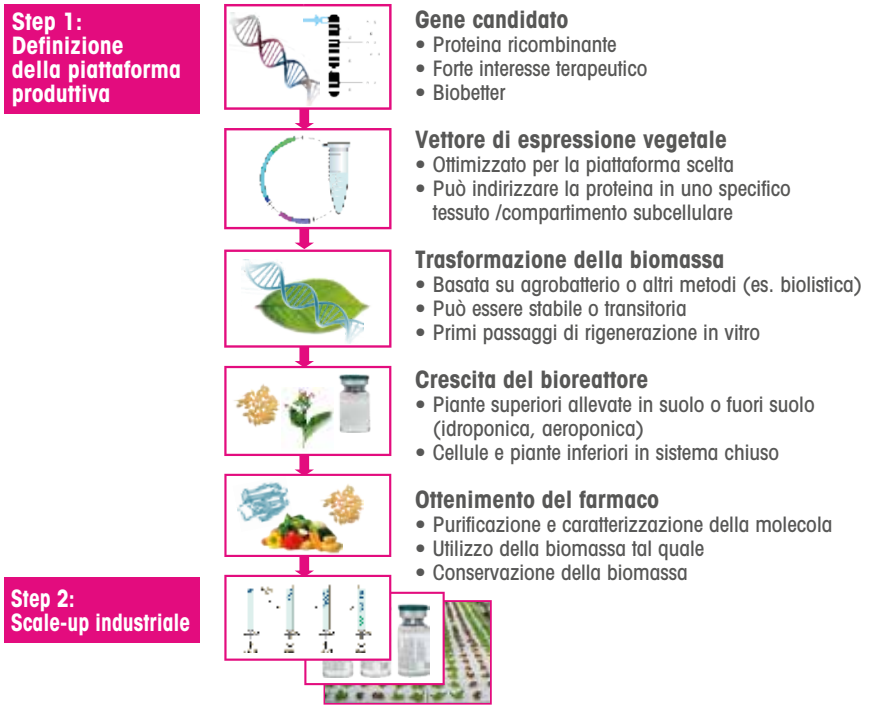
Ma perché preferire un bioreattore vegetale al classico fermentatore? I vantaggi sono molteplici (*Tab. 1*). Una delle caratteristiche più allettanti riguarda il lato economico: è facile immaginare come una pianta abbia richieste molto inferiori rispetto a un bioreattore a cellule, necessitando solo di semplici nutrienti, acqua, anidride carbonica e luce.

I costi di investimento iniziale e di mantenimento del sistema risultano relativamente bassi potendo sfruttare infrastrutture, attrezzature e *know-how* derivanti dal mondo agronomico. Si stima che i costi di produzione si assestino attorno allo 0,1% di quelli dei sistemi a cellule di mammifero e al 2-10% rispetto a sistemi microbici (2,3). La potenzialità di espansione della biomassa è virtualmente illimitata, avendo come unica esigenza lo spazio coltivabile a disposizione da allocare per lo *scaling-up*.

Un altro vantaggio fondamentale riguarda la biosicurezza: sistemi vegetali escludono potenziali infezioni con agenti patogeni umani quali virus, prioni e micoplasmi, azzerando il rischio di perdere interi *batch* di farmaco a causa di queste contaminazioni (1,8).

Grazie all'impiego di cellule vegetali è inoltre possibile produrre proteine con strutture ternarie e quaternarie anche complesse e portanti modificazioni post-traduzionali, non realizzabili in sistemi batterici (9). Particolare attenzione viene data alla glicosilazione, che può presentare forme leggermente diverse dall'originale umano: residui glicanici specifici del regno vegetale possono risultare immunogenici. Per aggirare questo problema vi sono diverse soluzioni studiate *ad*

Fig. 1 **Rappresentazione schematica del processo produttivo del PMF**



L'utilizzo di piante transgeniche nella produzione industriale di farmaci assicura un'elevata efficienza di trasformazione, la capacità di generare varietà geneticamente stabili, con ridotti investimenti di capitali e con la cancellazione dei rischi di contaminazione

Tab. 1 **Confronto di diversi sistemi di produzione per proteine ricombinanti**

Organismo ospite	Costi di produzione	Tempi di produzione	Qualità del prodotto	Glicosilazione	Rischio di contaminazione	Costi di stoccaggio
Batteri	bassi	bassi	bassa	no	medio	moderati
Lieviti	medi	medi	media	sì (differenze)	basso	moderati
Cellule mammifere	alti	alti	molto alta	sì	alto	alti
Cellule di insetto	alti	alti	alta	sì (differenze minori)	medio	alti
Animali transgenici	alti	molto alti	molto alta	sì	alto	alti
Cellule vegetali	medi	medi	alta	sì (differenze minori)	basso	moderati
Piante transgeniche	medio-bassi	alti	alta	sì (differenze minori)	basso	bassi

modificato da Fischer e Emans, 2000

hoc: ad esempio, la glicoingegneria per modificare le antenne glicaniche a posteriori, la creazione di organismi ospite difettivi per le vie di maturazione dei residui specifici vegetali mediante silenziamento o *knock out*, la compartimentazione della proteina nel reticolo endoplasmico (l'aggiunta di residui potenzialmente immunogenici avviene successivamente, nel Golgi); senza contare la creazione volontaria di *bio-betters* con forme glicaniche più favorevoli rispetto a quelle native (1,2,9).

Prerequisito indispensabile per l'applicazione delle biotecnologie vegetali è l'ottenimento di elevati livelli di espressione del transgene

Tab. 2 **Esempi di molecole farmaceutiche derivate da PMF sottoposte a trial clinici**

Molecola	Organismo ospite	Applicazione	Sperimentazione clinica	Stato	Sponsor
Taliglucerasi alfa; Glucocerebrosidasi ricombinante (prGCD)	Cellule di carota in coltura	Malattia di Gaucher	NCT00376168	Fase 3 completata (2012); approvato dall'FDA (2012)	Protalix, Karmiel, Israele
ZMApp	Tabacco	Virus Ebola	NCT02363322	Fase 1 e 2 (2015)	National Institute of Allergy andInfectious Diseases (NIAID), Bethesda, MD, USA
PRX-102	Cellule di tabacco in coltura	Malattia di Fabry	NCT01769001	Fase 1 e 2 (2014)	Protalix, Karmiel,Israele
Vaccino Pfs25 VLP	Tabacco	Malaria	NCT02013687	Fase 1 (2015)	Center for Molecular Biotechnology, Plymouth, MI, USA
Vaccino, antigene protettivo ricombinante	Tabacco	Antrace	NCT02239172	Fase 1 (2014)	Center for Molecular Biotechnology, Plymouth, MI, USA
HAI-05	Tabacco	Vaccino H5N1	NCT01250795	Fase 1 (2011)	Center for Molecular Biotechnology, Plymouth, MI, USA
Fattore intrinseco umano ricombinante	*Arabidopsis thaliana*	Carenza di vitamina B12	NCT00279552	Fase 2 Completata (2006)	University in Aarhus, Aarhus, Danimarca
Vaccino H5-VLP + GLA-AF	Tabacco	Infezione da virus dell'influenza A sottotipo H5N1	NCT01657929	Fase 1 Completata (2014)	Infectious Disease Research Institute, Seattle, WA, USA
Anticorpo P2G12	Tabacco	HIV	NCT01403792	Fase 1 Completata (2011)	University of Surrey, Guildford, UK

Yao et al, 2015

Una delle sfide più importanti del PMF riguarda i livelli di espressione delle proteine: attualmente non sono controllabili in maniera precisa, presentano notevole variabilità fra specie, fra pianta e pianta e anche fra tessuti diversi di uno stesso individuo (4). Problemi di bassa resa, superabili con la disponibilità virtualmente illimitata di biomassa, sono collegati a difficoltà nelle fasi di purificazione e *downstream processing*. La plasticità dei sistemi vegetali, che costituisce un punto di forza in virtù dell'adattabilità a diverse esigenze di produzione, risulta un impedimento per la loro standardizzazione: l'unico collegamento fra piattaforme diverse è costituito dall'uso di piante (10).

PMF: verso il successo

Nonostante il crescente numero di molecole in via di sviluppo (*Tab. 2*) e molte applicazioni emergenti (come ad esempio i vaccini eduli, la produzione di farmaci "sul campo", i sistemi di risposta al bioterrorismo, il riscatto di zone economicamente svantaggiate), il pubblico ha ancora scarsa conoscenza di questi mezzi specializzati e quindi poco supporto per l'argomento (4, 10). L'epidemia di Ebola del 2014 in Africa ha portato davanti agli occhi di tutti le potenzialità dei sistemi vegetali con il cocktail di anticorpi ZMapp™ (Mapp Biotherapeutics, San Diego, CA), prodotto in tempi record in foglia di tabacco.

Si sta percorrendo la strada che porta ad avvicinare la tecnologia del PMF alla rigorosa riproducibilità prevista per i farmaci, modificando al contempo gli standard richiesti dalla normativa vigente. Non stupisce perciò che il primo farmaco derivato da PMF approvato per uso umano dall'FDA, ELELYSOTM (Protalix Biotherapeutics, Karmiel, Israele), sia stato realizzato in colture cellulari di carota, più vicine alle metodiche convenzionali, e non con piante intere. E non deve stupire nemmeno che sia un farmaco destinato alla cura di una sindrome rara, la malattia di Gaucher: se è inverosimile che le piante possano rimpiazzare *in toto* le piattaforme convenzionali, vi sono mercati con esigenze ancora insolute dove il PMF ha concrete possibilità di apportare vantaggi unici. Come il campo delle malattie rare e della medicina personalizzata, che vedono volumi produttivi limitati: farmaci confezionati su misura o per un numero relativamente basso di pazienti devono affrontare i costi proibitivi e le difficoltà dettate da un sistema a fermentatori, problematiche che potranno essere facilmente superate da un approccio a bioreattori vegetali (3,10).

> Nel campo delle malattie rare, che richiede volumi produttivi limitati, le nuove tecnologie di PMF possono apportare vantaggi unici, che potrebbero rimpiazzare in parte o in toto le piattaforme convenzionali

Bibliografia

1. Help! The data are coming. Nature. 1999;399(6736):505.
2. Marx V. Biology: The big challenges of big data. Nature. 2013;498(7453):255-60.
3. Sladek R, Rocheleau G, Rung J, et al. A genome-wide association study identifies novel risk loci for type 2 diabetes. Nature. 2007;445(7130):881-5.
4. Gahl WA, Mulvihill JJ, Toro C, et al. The NIH Undiagnosed Diseases Program and Network: Applications to modern medicine. Mol Genet Metab. 2016;117(4):393-400.
5. Check Hayden E. Genomics shifts focus to rare diseases. Nature. 2009;461(7263):458.
6. Ng SB, Turner EH, Robertson PD, et al. Targeted capture and massively parallel sequencing of 12 human exomes. Nature. 2009;461(7261):272-6.
7. Lotvall J, Akdis CA, Bacharier LB, et al. Asthma endotypes: a new approach to classification of disease entities within the asthma syndrome. J Allergy Clin Immunol. 2011;127: 355-360.
8. van Rooden SM, Heiser WJ, Kok JN, et al. The identification of Parkinson's disease subtypes using cluster analysis: a systematic review. Mov Disord. 2010;25: 969-978.
9. Burgel PR, Paillasseur JL, Caillaud D, et al. Clinical COPD phenotypes: a novel approach using principal component and cluster analyses. Eur Respir J. 2010;36: 531-539.
10. Eng SWM, Duong TT, Rosenberg AM, et al. The Biologic Basis of Clinical Heterogeneity in Juvenile Idiopathic Arthritis. Arthritis & Rheumatology. 2014;66(12):3463-3475.

letteratura

Emanuela De Juli*, Sebastiano Torrisi**
*S.C.Pneumologia, ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda ,Milano,
**Centro Riferimento Regionale Malattie Rare del Polmone Policlinico Universitario G. Rodolico, Catania

Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis

Richeldi L, du Bois RM, Raghu G, et al; IMPULSIS Trial Investigators. N.Engl J Med 2014; 370: 2071-82

Nintedanib è un inibitore intracellulare che ha come bersaglio i recettori per le tirosin-chinasi. Un precedente studio di fase 2 ha evidenziato che il trattamento con questo farmaco ha ridotto il declino della funzione polmonare e il numero delle esacerbazioni in pazienti con fibrosi polmonare idiopatica (IPF). Gli studi INPULSIS-1 e INPULSIS-2 sono invece degli studi di fase 3 randomizzati e in doppio cieco, aventi come end point primario il tasso annuale di declino della capacità vitale forzata (FVC) e come end-point secondari l'intervallo di tempo alla prima esacerbazione di malattia e la variazione della qualità di vita valutata con il questionario St. George's (SGRQ). Nei due studi sono stati randomizzati complessivamente 1066 pazienti con un rapporto 3:2 a favore di nintedanib 150 mg bid oppure placebo. Dopo 52 settimane di trattamento il farmaco riduceva, in modo statisticamente significativo, il declino della FVC (50% rispetto al placebo, p <0,001) e la riduzione è risultata coerente in entrambi gli studi INPULSIS-1 e INPULSIS-2. Per gli end point secondari il tempo alla prima esacerbazione di malattia, nello studio INPULSIS-1, non era differente tra i gruppi nintedanib e placebo mentre aumentava significativamente, rispetto al placebo (p=0,005), nello studio IMPULSIS-2; il 3.6% dei pazienti del gruppo nintedanib presentava almeno una esacerbazione di malattia contro il 9.6% dei pazienti del gruppo placebo.

In entrambi gli studi non sono state rilevate differenze significative nel punteggio SGRQ. L'evento avverso più frequente, in entrambi gli studi, è stata la diarrea di intensità lieve-moderata riportata in circa il 60% dei pazienti del gruppo nintedanib, contro il 18% dei pazienti nel gruppo placebo; tuttavia meno del 5% dei pazienti hanno dovuto interrompere il trattamento a causa di questo disturbo.

Commento

I risultati dei due studi hanno mostrato che nei pazienti con IPF nintedanib riduce il declino della FVC, dato concordante con un rallentamento della progressione di malattia. Nintedanib ha dimostrato, inoltre, di essere efficace anche nei pazienti che presentavano concomitante IPF ed enfisema. Emerge, inoltre, un buon profilo di tollerabilità del farmaco con eventi avversi di entità non rilevante e sempre facilmente gestibili. In merito all'effetto sulle esacerbazioni, i risultati raggiunti nei due studi sono di difficile interpretazione sia per la discrepanza dei risultati sia per la bassa frequenza delle esacerbazioni e per un certo grado di soggettività usato per la loro identificazione. I due studi non forniscono informazioni riguardanti pazienti con caratteristiche differenti da quelli arruolati, ovvero pazienti con malattia più avanzata (FVC <50% - DLCO <30%) o pazienti con esacerbazioni acute di malattia; inoltre non informano se i benefici del farmaco si protraggono oltre l'anno di trattamento.

First data on efficacy and safety of nintedanib in patients with idiopathic pulmonary fibrosis and forced vital capacity of ≤ 50% of predicted value

Wuyts WA, Kolb M, Stowasser S, et al. Lung 2016; 194: 739-43

I trials INPULSIS di fase 3 hanno evidenziato come in 52 settimane di terapia nintedanib riduce il declino della capacità vitale forzata (FVC), rispetto a placebo in pazienti con IPF. I pazienti che hanno completato gli studi INPULSIS hanno continuato a ricevere il farmaco in una estensione in aperto del trial (INPULSIS-ON).

In questo studio in aperto, sono stati anche inclusi pazienti con FVC ≤50% del predetto che erano stati esclusi dai precedenti studi INPULSIS. I risultati

hanno evidenziato che la variazione dei valori di FVC dal basale alla settimana 48 è simile nei due gruppi (FVC ≤50% e FVC >50%); inoltre in entrambi i gruppi, il declino di FVC registrato è risultato comparabile a quello dei precedenti studi INPULSIS.
Nello studio INPULSIS ON non sono stati registrati eventi avversi differenti da quelli emersi negli studi INPULSIS.

Commento
Questo studio suggerisce l'efficacia di nintedanib nel ridurre, oltre le 52 settimane, il declino dell'FVC; inoltre segnala la riduzione del declino della funzionalità respiratoria anche in pazienti con malattia di grado più avanzato. Il profilo di tollerabilità è risultato in linea con i risultati degli studi INPULSIS senza che siano emersi nuovi eventi sulla sicurezza.
Questi risultati si aggiungono al corpus di evidenze che dimostrano come nintedanib sia una terapia efficace e sicura per i pazienti affetti da fibrosi polmonare idiopatica.

Effect of pirfenidone on mortality: pooled analyses and meta-analyses of clinical trials in idiopathic pulmonary fibrosis

Nathan SD, Albera C, Bradford WZ, et al. Lancet Respir Med 2017; 5: 33-41

La IPF è una malattia ad andamento progressivo, imprevedibile, con una sopravvivenza mediana di due-cinque anni dalla diagnosi. Pirfenidone è un farmaco con proprietà anti-fibrotiche approvato per il trattamento della IPF. In questo studio gli autori hanno combinato i dati di mortalità degli studi ASCEND 016, CAPACITY 004 e 006 e degli studi giapponesi SP2 e SP3.
La mortalità è stata valutata a 52, 72 e 120 settimane. E' stata valutata la mortalità per tutte le cause, la mortalità correlata alla fibrosi polmonare, la mortalità per tutte le cause in corso di trattamento e la mortalità correlata alla fibrosi polmonare in corso di trattamento.
L'analisi dei dati è stata effettuata con una pooled analysis ed una meta-analisi. La mortalità per tutte le cause è risultata significativamente inferiore nel gruppo pirfenidone nella pooled analysis sia a 52 sia a 72 settimane, non raggiungendo la significatività a 120 settimane. La meta-analisi ha mostrato risultati simili, con la differenza che la mortalità era significativamente inferiore nel gruppo pirfenidone anche a 120 settimane. Nella pooled analysis, la mortalità correlata alla fibrosi polmonare, la mortalità per tutte le cause in corso di trattamento e la mortalità correlata alla fibrosi polmonare in corso di trattamento erano significativamente inferiori nel gruppo pirfenidone a 52, a 72 ed a 120 settimane. La meta-analisi ha mostrato risultati analoghi.

Commento
Studio difficile e molto dettagliato. Appropriata la scelta di combinare i risultati dei diversi studi disponibili su pirfenidone (ASCEND, CAPACITY, SP2 e SP3) e l'analisi secondo il metodo della pooled analysis e della meta-analisi. Nella pooled analysis i dati dei singoli pazienti dei differenti studi vengono uniti per valutare gli outcome, nella meta-analisi vengono dapprima valutate le discrepanze fra gli studi, tenendone in considerazione la differente dimensione, infine gli studi vengono combinati per l'analisi finale: ne consegue una analisi più precisa che bilancia meglio le differenze fra i diversi studi. Entrambi le analisi hanno fornito risultati sovrapponibili, mostrando una riduzione della mortalità per tutte le cause nei pazienti in trattamento con pirfenidone. Oltre alla mortalità per tutte le cause, che può risentire di eventi non correlati alla IPF, è stata valutata anche la mortalità correlata alla fibrosi polmonare; dal momento che questi due end-point riflettono un approccio "intention to treat", è stata anche eseguita un'analisi della mortalità per tutte le cause in corso di trattamento e della mortalità correlata alla fibrosi polmonare in corso di trattamento; queste ultime due analisi permettono di stimare meglio l'effetto del farmaco sulla mortalità. In conclusione, l'analisi combinata di questi studi ha dimostrato come il trattamento con il pirfenidone è associato a una riduzione del rischio relativo di mortalità rispetto al placebo fino a 120 settimane.

Maria Rosaria Da Riol
Centro di Coordinamento Regionale delle Malattie Rare, Ospedale Accademico di Udine

Nuovi LEA e malattie rare

Con la pubblicazione sulla Gazzetta Ufficiale del 18 marzo 2017 del decreto del Presidente del Consiglio dei Ministri "Definizione e aggiornamento dei livelli essenziali di assistenza" (GU n.65 del 18-3-2017 - Suppl. Ordinario n. 15) sono diventate operative le norme previste per l'applicazione dei nuovi livelli essenziali di assistenza (LEA).

E' un decreto che prevede molte novità per le malattie rare. La più importante è quella che riguarda l'inserimento nell'elenco delle Malattie Rare di 130 nuove patologie o gruppi di malattie. Viene finalmente recepito, dopo molti anni, il risultato del lavoro del Tavolo Tecnico per le Malattie Rare presso la Commissione Stato-Regioni, portato avanti in rapporto stretto con le associazioni dei pazienti. E' un passo importante perché riconosce i diritti di accesso alle cure a alle indagini diagnostiche e di follow-up per un largo numero di pazienti, in regime di esenzione di partecipazione alla spesa.

Un secondo elemento di rilievo è l'opera di revisione dell'elenco, che ha portato alla definizione di 16 "grandi gruppi" di malattie con un accorpamento più razionale delle stesse, basato su gruppi nosologici e per "campo specialistico" (*Tab. 1*). Questa nuova struttura elimina una serie di "ambiguità" di classificazione e facilita l'identificazione dei presidi di riferimento delle reti regionali delle malattie rare.

Altro dato importante è il mantenimento nell'elenco della codifica originale per i vari gruppi, per cui per le patologie già inserite nulla varia. Solo per quattro di queste, che hanno cambiato gruppo (si tratta delle sindromi di Riley Day, di Moebius, di Schnizel-Giedion e di Refenstein) dovranno essere riviste le certificazioni e si dovrà provvedere a modificare il codice identificativo. Inoltre tre malattie (sarcoidosi, sclerosi sistemica progressiva e miastenia grave) sono passate dall'elenco delle malattie cronico-invalidanti a quelle rare. Si tratta di un numero consistente di pazienti già seguiti prioritariamente da centri di riferimento per le malattie rare. Un percorso inverso, in uscita verso le patologie croniche viene fatto da celiachia, sindrome di Down, sindrome di Klinefelter e connettiviti indifferenziate.

I nuovi LEA riconoscono 130 nuove malattie e gruppi di malattie, definendo diritti e modalità di accesso alle cure del nuovo nomenclatore

Una nota dolente nel percorso che ha portato alla stesura del decreto è invece l'esclusione da qualsiasi elenco di due malattie, la sindrome di Kawasaki ed il favismo, che vengono così cancellate da qualsiasi forma di "protezione". In sostanza questi pazienti si trovano senza alcun diritto assistenziale in maniera immotivata. E' probabilmente il risultato di un errore, una distrazione grave, verso patologie che possono determinare quadri clinici molto severi. Questo fatto è stato segnalato in ambito di Commissione Stato-Regioni, ed è auspicabile che venga prontamente corretto.

I nuovi LEA favoriscono una risposta omogenea ai bisogni dei pazienti

Operativamente, al fine di recepire le indicazioni previste dal decreto, alla Regioni viene garantito un lasso di tempo di 180 giorni dalla sua pubblicazione in G.U..
Il decreto prevede inoltre, che quelle Regioni che negli anni passati avevano riconosciuto autonomamente alcune malattie rare extra-elenco, mediante codifiche "speciali", rientrino nelle indicazioni attuali e normalizzino di conseguenza la loro codifica.
In definitiva, dopo 16 anni dall'approvazione della legge Bindi (279/2001), una delle prime leggi europee del settore, questa riforma stabilizza e potenzia la risposta della sanità pubblica ai malati e alle loro famiglie. Stabilisce inoltre la necessità di garantire un approccio condiviso al tema malattie rare da parte delle Regioni, favorendo una risposta omogenea ai bisogni dei pazienti, in un campo dove la mobilità interregionale è molto alta.
In aggiunta ai benefici per i pazienti, va sottolineata la rilevanza per il sistema sanitario dell'unicità della codifica, che evita ripercussioni sul funzionamento complessivo della Rete delle Malattie Rare.

Tab. 1 **Elenco malattie rare nei nuovi LEA**

Codice	Gruppo di Malattie
RA	**Malattie infettive e parassitarie**
RB	**Tumori**
RC	**Malattie delle Ghiandole Endocrine**
RC	**Malattie del Metabolismo** include alcuni sottogruppi omogenei: • Difetti energetici del metabolismo energetico mitocondriale • Malattie da accumulo lisosomiale • Difetti congeniti dell'assorbimento e trasporto delle vitamine e cofattori non proteici • Difetti congeniti del metabolismo e del trasporto dei metalli • Difetti congeniti del metabolismo e del trasporto delle proteine
RC	**Malattie del Sistema Immunitario**
RD	**Malattie del Sangue e degli Organi Ematopietici**
RF	**Malattie del Sistema Nervoso Centrale e Periferico**
RF	**Malattie dell'Apparato Visivo**
RG	**Malattie del Sistema Circolatorio**
RH	**Malattie dell'Apparato Respiratorio**
RI	**Malattie dell'Apparato Digerente**
RJ	**Malattie dell'Apparato Genito-Urinario**
RL	**Malattie della Cute e del Tessuto Sottocutaneo**
RM	**Malattie del Sistema osteomuscolare e del Tessuto Connettivo**
RN	**Malformazioni Congenite, Cromosomopatie e Sindromi Genetiche** • Sindromi malformative congenite con prevalente alterazione del sistema nervoso • Sindromi malformative congenite con prevalente alterazione dell'apparato visivo • Anomalie congenite del cranio e/o delle ossa della faccia isolate e sindromiche • Malformazioni congenite con malformazioni della faccia come segno principale • Malformazioni congenite degli arti isolate e sindromiche • Malformazioni congenite del cuore, dei grandi vasi e dei vasi periferici • Malformazioni congenite della parete addominale isolate e sindromiche • Malformazioni congenite dell'apparato genito-urinario isolate e sindromiche • Malattie genetiche dello scheletro • Altre sindromi malformative congenite complesse
RP	**Alcune Condizioni Morbose di Origine Perinatale**

Un'ultima nota riguarda il tema della consulenza genetica e degli esami diagnostici relativi, che sono garantiti nel contesto dei LEA (allegato 7 del decreto). In coerenza con le finalità del decreto e l'operatività fin qui descritta, risulta importante che le prestazioni genetiche ritenute necessarie ai fini diagnostici e clinici siano provviste.
Questa scelta è utile per far crescere il livello di competenza scientifica e tecnologica delle reti patologiche del servizio sanitario e per rispondere agli standard qualitativi previsti dalle costituende reti europee.

Rita Barone[1-2], Sonia Spina[3], Agata Fiumara[2]
[1]UOC Neuropsichiatria Infantile, [2]Centro Regionale di Riferimento per le malattie metaboliche congenite, [3]Laboratorio analisi delle malattie genetiche, AOU Policlinico-Ospedale Vittorio Emanuele, Dipartimento di medicina clinica e sperimentale, Università di Catania

La rete europea per i Disordini Congeniti della Glicosilazione (CDG)

I disordini congeniti della glicosilazione (CDG) sono malattie genetiche rare dovute a difetti della sintesi dei glicani, le molecole oligosaccaridiche delle glicoproteine e dei glicolipidi (1). Si tratta di un gruppo di patologie molto raro (incidenza complessiva stimata 1:50.000-1:100.000 nuovi nati) che necessita di un impegno collaborativo dei clinici e ricercatori a livello internazionale, sia per la miglior comprensione degli aspetti fisiopatologici che per l'ottimizzazione dell'approccio clinico. Con questi fini a livello di Unione Europea è stata creata *Euroglycanet*, una rete di centri di riferimento impegnata a condividere e diffondere lo scambio dei risultati della ricerca di base, delle metodiche diagnostiche e di terapia dei disordini congeniti della glicosilazione (2).

Meccanismi, genetica, diagnosi

Le CDG sono caratterizzate da un fenotipo eterogeneo con coinvolgimento neurologico e multisistemico che rende spesso difficile la diagnosi (*Tab. 1*). Euroglycanet, che comprende i centri di riferimento presenti nella maggior parte dei paesi europei, ha focalizzato come obiettivo primario proprio la condivisione delle conoscenze cliniche e di laboratorio necessarie per una corretta diagnosi di queste malattie.

La glicosilazione è un processo complesso, che prevede la sintesi di monosaccaridi attivati (es. GDP-mannosio, Dol-mannosio), il trasporto e l'utilizzo degli stessi per la sintesi dei glicani in diversi compartimenti cellulari. Nel caso della N-glicosilazione la sintesi dei glicani legati alla asparagina delle proteine avviene attraverso una sequenza ordinata di reazioni nel citosol, reticolo endoplasmico e nel Golgi. Nella O-glicosilazione, zuccheri diversi sono legati ai residui di serina o di treonina delle proteine, quali la O-GalNAc per la sintesi dei glicani delle mucine

Tab. 1 Caratteristiche cliniche delle CDG

Manifestazioni neurologiche
• atrofia cerebellare, atassia, microcefalia,
• epilessia (in particolare encefalopatia epilettica precoce)/episodi stroke-like
• disabilità intellettiva in genere sindromica da lieve-borderline a severa
• deficit visivi periferici e centrali, ipoacusia neurosensoriale
• neuropatia periferica, malattia neuromuscolare (CMD, CMS)
Manifestazioni sistemiche
• dismorfismi (anomala distribuzione dei cuscinetti di grasso - fat pads - capezzoli introflessi, pelle a buccia d'arancia, microcefalia, strabismo)
• ritardo di crescita
• enteropatia proteino-disperdente
• ipotiroidismo anche subclinico, iperinsulinismo, ipogonadismo ipogonadotropo
• fenomeni tromboembolici o emorragici
• epatopatia con manifestazioni Wilson-like (bassi livelli di ceruloplasmina e rame)

o l'O-mannosio nella glicosilazione dell'α-distroglicano. Il difetto di O-mannosilazione dell'α-distroglicano è causa di distrofie muscolari congenite o distroglicanopatie, risultanti da difetti diversi della sintesi e dell'utilizzo del Dol-Mannosio attraverso il complesso POMT1-POMT2. Altre forme di CDG sono invece dovute a difetti della biosintesi dei GPI-anchors, che avviene attraverso l'assemblaggio e il rimodellamento dei glicani su una molecola di fosfotidilinsitolo (GPI) nel reticolo endoplasmico e nel Golgi. L'unità lipide-zucchero è poi trasferita a proteine specifiche per una sequenza aminoacidica C-terminale (proteine-anchors), quali fosfatasi alcalina, CD55, CD16b, e CD59. La maggiorparte delle CDG risulta da difetti della N-glicosilazione o da difetti combinati (N- ed O-glicosialazione).

La maggior parte delle CDG riconoscono una modalità di trasmissione autosomica recessiva, ma alcune forme sono X-linked dominanti o de novo. La più frequente, PMM2-CDG è causata da mutazioni del gene PMM2 ed ha una frequenza di circa 1/20.000. Sono note oltre 100 mutazioni di questo gene, la più frequente, c.422G>A (p.Arg141His) (RefSeq NM_000303.2), ha una frequenza di 1/60-1/70 in Europa. In Italia abbiamo documentato una significativa frequenza della mutazione p. L32R associata ad un fenotipo neurologico "mild" della PMM2-CDG (4). Un ampio gruppo di CDG deriva da alterazioni strutturali (es. COG-CDG) e/o dell'omeostasi del Golgi. Per esempio, la APT6V0A2-CDG causa alterazioni del pH nel Golgi e risulta in una disregolazione delle glicosiltransferasi con difetto di sialilazione e galattosilazione dei glicani, cutis laxa, anomalie degli arti e ritardo dello sviluppo. Nell'insieme quindi le CDG sono patologie rare con basi genetiche eterogenee ad oggi individuate in diversi pathways della glicosilazione. Si comprende perciò come la definizione diagnostica molecolare sia complessa e possa venir affrontata solo nel contesto di una rete esperta internazionale come Euroglycanet.

A questo scopo, la rete ha supportato in primo luogo la diffusione capillare dello screening di laboratorio per le CDG, mediante l'analisi isoelettrofocusing delle glicoforme della transferrina sierica, proposto in Italia già a partire dal 1996 (3). L'azione fondamentale è stata quella di promuovere il controllo di qualità e la standardizzazione dell'analisi nei paesi dell'UE. Nella sua struttura il network comprende centri diagnostici e laboratori di ricerca molecolare sulle CDG, mix essenziale per un approccio della loro complessità.

La diagnostica delle CDG prevede anche lo sviluppo di biomarcatori per i diversi difetti della glicosilazione (*Tab. 2*); la caratterizzazione del difetto di glicosilazione con la glicomica del siero e/o cellulare (5); l'analisi NGS (pannelli CDG e/o WES) al fine di definire i possibili geni candidati (*Fig. 1*). Questi approcci hanno permesso negli ultimi anni l'identificazione di un numero sempre crescente di CDG.

Terapia

Le CDG sono caratterizzate da un elevato tasso di mortalità (20-25%) nei primi anni di vita, pertanto la diagnosi precoce risulta fondamentale ai fini del trattamento e del consiglio genetico. Nel 2016 il programma E-Rare per la ricerca europea sulle malattie rare, ha supportato lo sviluppo di EURO-CDG-2 finalizzato allo sviluppo della terapia per le CDG. Le linee di ricerca di EURO-CDG-2 includono l'uso di monosaccaridi, la valutazione di molecole chaperones e altri agenti farmacologici con lo scopo di migliorare la glicosilazione, oltre che lo sviluppo di misure di supporto per migliorare la qualità di vita dei pazienti.

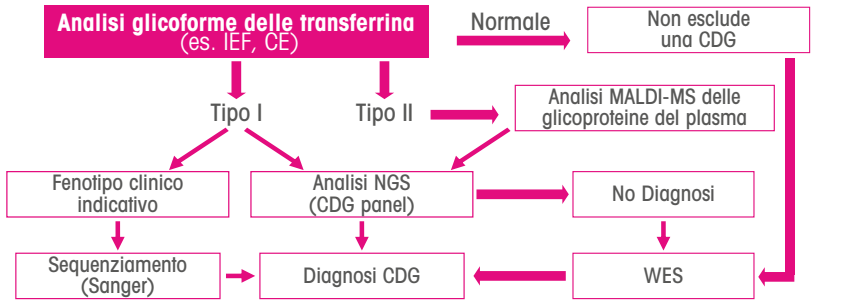
Alcune forme di CDG sono trattabili. La PMI-CDG è caratterizzata da

Tab. 2 **Biomarcatori dei difetti congeniti della glicosilazione**

Tipo di glicosilazione	Biomarcatore	Campione
N-glicosilazione	Transferrina	Siero
O-glicosilazione (difetti combinati N- ed O-glicosilazione)	ApoC-III	Siero
O-Mannosilazione (α-distroglicanopatie)	α-distroglicano	Muscolo, fibroblasti
GPI-Anchors	Fosfatasi alcalina CD55, CD16b e CD59	Siero Granulociti, fibroblasti

Euroglycanet ha come obiettivo la condivisione di conoscenze cliniche e di laboratorio per una corretta diagnosi

Fig. 1 **Flowchart diagnostica**



La diagnosi clinica di CDG è supportata dal riscontro di anomalie quantitative/qualitative di diverse glicoproteine sieriche quali riduzione di fattori di coagulazione (FVIII, FXI), di inibitori trombotici (Proteina C, Proteina S, Antitrombina III), ceruloplasmina, aptoglobina, FSH, LH. L'**analisi delle glicoforme** della transferrina sierica è il test di screening per la diagnosi di CDG (difetti di N-glicosilazione) che permette di evidenziare glicoforme ipoglicosilate della transferrina. Il profilo isoelettroforetico della transferrina permette di distinguere tra CDG-I e CDG-II, rispettivamente difetti di assemblaggio e di processing dei glicani. I test genetici di conferma includono l'analisi di sequenza del **gene PMM2**, per escludere la PMM2-CDG. Se negativa, l'analisi molecolare di definizione diagnostica si basa sull'uso di **CDG panels e/o WES**. Nel caso di CDG-II, il tipo di anomalia di processing può essere definito con analisi dei glicani totali del plasma in spettrometria di massa MALDI-TOF. Il test genetico di conferma include anche in questo caso l'uso di CDG panels e/o WES.

Le CDG mostrano un fenotipo eterogeneo con coinvolgimento neurologico e multi-sistemico che rende difficile la diagnosi

sintomi epatici e gastrointestinali che si presentano nel primo anno di vita e che possono essere trattati con somministrazione orale di mannosio. La PGM1-CDG, dovuta a difetto di Fosfoglucomutasi 1 (Glc-1-P Glc-6-P), è caratterizzata da ridotti livelli di UDP-galattosio nei fibroblasti, epatopatia, ipoglicemia, coagulopatia, cardiomiopatia e arresto cardiaco e frequente presenza di ugula bifida e/o palatoschisi. Il trattamento con supplementazione di galattosio nella dieta normalizza i livelli cellulari di UDP-galattosio e produce un miglioramento dei parametri clinici (6). Altre CDG che rispondono alla supplementazione di galattosio nella dieta includono TMEM165-, SLC39A8- e SlC35A2-CDG. I difetti della glicosilazione possono manifestarsi quali sindromi con miastenia congenita (CMS) come nel difetto di glutamina-fruttosio-6-fosfato transaminasi 1 (GFPT1) richiesto per la sintesi di UDP-GlcNAc e per la corretta glicosilazione e funzione del recettore pentamerico dell'acetilcolina. Altre CDG che presentano sintomi di CMS includono DPAGT1-, ALG14- e ALG2-CDG. Le CMS dovute a GFPT1- e DPAGT1-CDG rispondono al trattamento con inibitori delle colinesterasi (1).

Infine, Euroglycanet ed Euro-CDG-2 hanno permesso la creazione ed il mantenimento di un database internazionale che raccoglie i dati clinici e molecolari dei pazienti con CDG. Questo ha contribuito alla definizione delle caretteristiche cliniche, dei protocolli assistenziali e delle correlazioni genotipo-fenotipo.

Quando sospettare una CDG

- Compromissione neurologica di grado variabile
- Presenza di dismorfismi
- Interessamento multisistemico (epatopatia, problemi gastrointestinali, turbe della coagulazione, alterazioni endocrinologiche, deficit immunitari)

Bibliografia

1. Freeze HH, Chong JX, Bamshad MJ, Ng BG Solving glycosylation disorders: fundamental approaches reveal complicated pathways. Am J Hum Genet 2014; 94:161–175.
2. Matthijs G. Research Network: EUROGLYCANET: a European network focused on congenital disorders of glycosylation. European Journal of Human Genetics 2005; 13: 395–397
3. Pavone L, Fiumara A, Barone R, Rizzo R, Buttitta P, Dobyns WB, Jaeken J.Olivopontocerebellar atrophy leading to recognition of carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome type I. J Neurol. 1996;243:700-705.
4. Barone R, Carrozzi M, Parini R, et al. A nationwide survey of PMM2-CDG in Italy: high frequency of a mild neurological variant associated with the L32R mutation. J Neurol. 2015 ;262:154-164.
5. Sturiale L, Barone R, Garozzo D. The impact of mass spectrometry in the diagnosis of congenital disorders of glycosylation. J Inherit Metab Dis. 2011 ;34891-899.
6. Tegtmeyer LC, Rust S, van Scherpenzeel et al. Multiple phenotypes in phosphoglucomutase 1 deficiency. New Engl J Med. 2014;370:533-42.

Simone Baldovino, Dario Roccatello
CMID - Centro di Coordinamento Rete Interregionale per le Malattie Rare del Piemonte e della Valle d'Aosta
Ospedale S. Giovanni Bosco ASL Città di Torino & Dipartimento di Scienze Cliniche e Biologiche - Università di Torino

Sistemi regionali delle malattie rare: l'esperienza del Piemonte e della Valle d'Aosta

Una rete diffusa a supporto dei pazienti

Aldo ha 30 anni, svolge un mestiere che oggi è certamente poco diffuso: il pastore. D'estate vive a 2000 metri in una malga nelle valli che circondano il Monviso. Aldo non solo svolge un mestiere poco comune, è anche affetto da una malattia rara: è emofilico e quando gli capita di ferirsi deve essere rapidamente trasportato all'ospedale più vicino per poter essere trattato con i fattori della coagulazione di cui è carente.

Anche Giulia ha 30 anni ed un mestiere certamente più comune di quello di Aldo, insegna lettere in una scuola media di Torino. Da qualche anno Giulia e suo marito stanno cercando di avere un figlio, però fino ad ora non ci sono riusciti; Giulia ha già avuto due aborti ed una figlia nata morta per un parto pretermine. Il ginecologo che l'ha presa in cura dopo l'ultimo parto ha subito sospettato una sindrome APS Ostetrica, una patologia non rarissima ma certamente ancora poco conosciuta; con pochi esami di laboratorio è stato possibile giungere ad una diagnosi ed iniziare un trattamento che dovrebbe aumentare le possibilità di Giulia di avere un figlio. Per fortuna di Giulia il suo ginecologo partecipa ad uno dei numerosi gruppi di lavoro organizzati in Piemonte per diffondere la conoscenza delle malattie rare e per sviluppare dei protocolli operativi condivisi, il "Consorzio per la Sindrome da Anticorpi Antifosfolipidi".

La rete per le malattie rare del Piemonte e della Valle d'Aosta è stata sviluppata per permettere di offrire la miglior risposta possibile alle richieste assistenziali di pazienti come Aldo e Giulia, garantendo da un lato il diritto a ricevere le prestazioni più appropriate disponibili per la diagnosi ed il trattamento della malattia da cui sono affetti e dall'altro la disponibilità di servizi assistenziali più prossimi possibile al luogo in cui vivono e lavorano. Queste necessità sono tanto più importanti quando si tratta di patologie croniche e che spesso richiedono un trattamento periodico.

> Una rete capillare, che ha preso in carico dal 2005 al 2016 34.000 pazienti, di cui il 20% affetti da malattie rare esenti solo in queste regioni

La geografia sanitaria alla base della rete interregionale per le malattie rare del Piemonte e della Valle d'Aosta

La popolazione complessiva del Piemonte e della Valle d'Aosta è di circa 4.650.000 abitanti. La popolazione della città metropolitana di Torino ammonta a circa 1.700.000 persone. La restante popolazione vive in piccole città sparse in due regioni caratterizzate dalla presenza di numerose montagne e colline.

Il sistema sanitario del Piemonte e della Valle d'Aosta è caratterizzato dalla limitata presenza di centri di secondo e di terzo livello situati principalmente nell'area metropolitana di Torino, e da una rete di aziende sanitarie locali dedicate sia all'assistenza

territoriale che a quella ospedaliera di primo livello. La Valle d'Aosta è legata al Piemonte per numerose attività assistenziali importanti anche per le malattie rare, quali ad esempio gli screening neonatali e la rete dei trapianti.

La nascita e le peculiarità della rete interregionale per le malattie rare del Piemonte e della Valle d'Aosta

Nel 2004 la Regione Piemonte ha sviluppato una rete regionale per le malattie rare basata sul decentramento che coinvolge tutti i medici specialisti che operano presso una struttura del sistema sanitario pubblico regionale. Nel 2008 la rete è stata ampliata alla Valle d'Aosta.
Il Piemonte e la Valle d'Aosta hanno sviluppato un modello di assistenza sanitaria per le malattie rare che garantisce la qualità della diagnosi in centri con provata esperienza e offre un'adeguata assistenza sanitaria prossima al luogo di residenza dei pazienti.
Inoltre, il virtuale coinvolgimento di tutti gli ospedali offre agli operatori della rete un'importante opportunità di crescita professionale nel campo delle malattie rare.

I pazienti presi in carico

Dal giugno 2005 al dicembre 2016 circa 34.000 pazienti affetti da malattia rara (esclusa la sprue celiaca) sono stati presi in carico dalla rete interregionale per le malattie rare del Piemonte e della Valle d'Aosta. Circa il 20% di questi pazienti sono affetti da malattie rare, quali ad esempio la fibrosi polmonare idiopatica o il linfedema primitivo, esenti solo in Piemonte e in Valle d'Aosta a partire dal 2005.

L'organizzazione della rete

Una rete capillare richiede sia un centro di coordinamento che un sistema di monitoraggio per valutare l'adeguatezza di diagnosi e terapia.
Il centro di coordinamento è stato istituito nel 2004



e supporta le attività per le malattie rare dell'Assessorato alla Sanità cooperando con i gruppi di lavoro per le malattie rare operanti presso le Aziende Sanitarie Regionali, ad includere le Aziende Ospedaliere e con il Forum delle Associazioni per le Malattie Rare istituito nei primi mesi del 2017.
Una vasta rete di farmacie ospedaliere, ad oggi unica in Italia, garantisce la fornitura di prodotti farmaceutici, compresi quelli che non sono attualmente disponibili a livello nazionale, agenti off-label e preparazioni galeniche che sono essenziali per trattare specifiche malattie rare.
Un'altra caratteristica della rete per le malattie rare è la presenza di gruppi di lavoro multidisciplinari diffusi (consorzi). I consorzi sono dedicati alle malattie rare più frequenti, o a malattie rare con problematiche specifiche quali i costi delle terapie o la mancanza di dati attendibili sull'efficacia del trattamento. Ventidue consorzi erano attivi alla fine del 2016. Obiettivo dei consorzi è lo sviluppo e la diffusione di raccomandazioni cliniche e terapeutiche appropriate condivise.

Tutte le informazioni sulla rete per le malattie rare del Piemonte e della Valle d'Aosta sono disponibili sul sito www.malattierarepiemonte.it



MR La Rivista delle Malattie Rare

ANNO I - N. 2 MAGGIO 2017
QUADRIMESTRALE DI ATTUALITA' IN MEDICINA

ISBN: 9788899343231

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

editore medpoint

Med Point srl
Via Gallarate, 106 - Milano
Tel. 02 3343281 - Fax 02 38002105
e-mail medpointsrl@medpointsrl.it - www.malattierare.eu
www.medpointsrl.it

Direttore Responsabile: Ida Tacconi
Redazione: Anna Invernizzi, Monica Luciani
Direzione grafica: Marcella Ronca
Segreteria di Redazione: Federica Rebora - federica.rebora@medpointsrl.it
Stampa: Magicgraph srl - Busto Arsizio (VA)

@ 2017 **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.
Perchè per noi ogni paziente è unico.

Grazie ad una ricerca scientifica all'avanguardia, **Amicus Therapeutics** rappresenta oggi una realtà importante nel panorama delle società operanti nel settore delle biotecnologie.

Amicus Therapeutics sviluppa infatti terapie innovative per il trattamento delle malattie rare.

L'attenzione che poniamo quotidianamente ai nostri pazienti si riflette nell'impegno profuso nell'individuare trattamenti mirati e nella volontà, da parte dell'azienda, di collaborare fattivamente con le associazioni pazienti e con i caregivers per assicurare il massimo sostegno possibile nell'affrontare la malattia.

AMC/NP/002/MAG17

Amicus Therapeutics®

www.amicusrx.it

IL VALORE DELLA RICERCA, L'ATTENZIONE PER I PAZIENTI.

MALATTIE RARE

IL NOSTRO IMPEGNO PER COLO**RARE** 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 l'endocrinologia, l'ematologia 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.

Pfizer

www.pfizer.it