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 II - n. 1 febbraio 2018

IMR la Rivista

La Rivista delle Malattie Rare



Speciale Rare Disease Day 2018

- **Mario Melazzini**
  L'Agenzia Italiana del Farmaco per le Malattie Rare
- **Silvio Garattini**
  Farmaci orfani: non si può attendere
- **Domenica Taruscio**
  Il Centro Nazionale Malattie Rare (ISS): dove ricerca e sanità pubblica si traducono in azione
- **Paola Facchin**
  Il ruolo del Tavolo Tecnico Interregionale sulle Malattie Rare
- **Tommasina Iorno, Serena Bartezzati**
  Il ruolo chiave degli ePAGs Representatives all'interno delle ERNs

review

Infezioni respiratorie ricorrenti: quando sospettare la discinesia ciliare primaria (PCD), quale il percorso diagnostico *G. Piatti*

il caso clinico

Sindrome polighiandolare autoimmune tipo 2 *O.E. Disoteo, R.C. Cozzi*

Deficit severo di alfa1-antitripsina con coinvolgimento epatico e polmonare *I. Ferrarotti, D. Piloni, S. Ottaviani, A.G. Corsico*

leggi e regolamenti

Il riordino della Rete per le MR della Regione Friuli Venezia Giulia *B. Bembi*



SANOFI GENZYME
SPECIALTY CARE DI SANOFI

Ci occupiamo di sclerosi multipla,
malattie rare, oncologia e immunologia.
Lavoriamo insieme al mondo scientifico, alle associazioni,
agli innovatori per migliorare la vita delle persone
che affrontano ogni giorno la disabilità.

SANOFI GENZYME
Empowering Life



sommario

editoriale

Pensare a quello che si fa, per scegliere la strada *B. Bembi* 5

Rare Disease Day 2018

L'Agenzia Italiana del Farmaco per le Malattie Rare *M. Melazzini* 6

Farmaci orfani: non si può attendere *S. Garattini* 8

Il Centro Nazionale Malattie Rare (ISS):
dove ricerca e sanità pubblica si traducono in azione *D. Taruscio* 12

Il ruolo del Tavolo Tecnico Interregionale sulle Malattie Rare *P. Facchin, M. Mazzuccato, S. Manea* 15

Il ruolo chiave degli ePAGs Representatives all'interno delle ERNs *T. Iorno, S. Bartezzati* 18

review

Infezioni respiratorie ricorrenti: quando sospettare la discinesia ciliare primaria (PCD),
quale il percorso diagnostico *G. Piatti* 22

il caso clinico

Sindrome polighiandolare autoimmune tipo 2 *O.E. Disoteo, R.C. Cozzi* 31

Deficit severo di alfa1-antitripsina con coinvolgimento epatico e polmonare
I. Ferrarotti, D. Piloni, S. Ottaviani, A.G. Corsico 35

GM-CSF inalatorio nella Proteinosi Alveolare Polmonare Autoimmune
refrattaria al trattamento standard
F. Mariani, E. Paracchini, D. Piloni, Z. Kadija, E. Salvaterra, L. Divizia,
G. Rodi, C. Tinelli, F. Meloni, I. Campo 39

leggi e regolamenti

Il riordino della Rete per le Malattie Rare della Regione Friuli Venezia Giulia *B. Bembi* 43

direttore scientifico

Bruno Bembi
Direttore Centro di Coordinamento Regionale per le Malattie Rare
Coordinatore Scientifico Azienda Sanitaria Universitaria Integrata di Udine

comitato di redazione

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

Daniela Damiani
Professore Associato di Ematologia, Dipartimento di scienze mediche sperimentali e cliniche, Azienda Sanitaria Universitaria Integrata di Udine

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

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

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

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

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

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

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

norme per gli autori

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

per richiedere MR

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





Pensare a quello che si fa, per scegliere la strada



Bruno Bembi
Direttore Centro di Coordinamento Regionale per le Malattie Rare
Coordinatore Scientifico Azienda Sanitaria Universitaria Integrata di Udine

Nel momento in cui nasceva-nascevano Zonghua stavo rientrando a casa da un'altra città del Paese, dove mi ero recato in tribunale per una consulenza di parte a favore di un paziente adulto affetto da una malattia lisosomiale severa. Allo sventurato, dopo due anni di ricovero in terapia intensiva, mentre gli comunicavano che finalmente poteva ritornare a casa dicevano anche che la terapia enzimatica sostitutiva, iniziata con successo 10 anni prima, gli sarebbe stata sospesa. Paradossalmente nei due anni di ricovero, conseguente ad una serie subentrante di eventi iatrogeni, aveva ricevuto regolarmente l'enzima mancante, "gioiello" biotecnologico, oltre che il supporto delle più moderne tecnologie: un successo dell'ingegno umano e del positivismo.

La sospensione veniva giustificata dai medici e dall'azienda sanitaria con l'impossibilità di organizzare a domicilio la somministrazione di un farmaco "ad uso ospedaliero", per di più molto costoso. Come corollario gli veniva anche comunicato che se, dopo tre mesi, le condizioni cliniche si fossero aggravate avrebbero contemplato la ripresa del trattamento! Il percorso razionale della scelta assistenziale e della giustificazione, seppur ingegnoso, risulta difficile da comprendere. Lo sguardo impaurito delle scimmiette in quell'incubatore, abbracciate ad una pallina, mi penetra nell'animo. L'assenza di una "madre", che pure ci sarà stata, sembra accentuare la "potenza" della creazione artificiale di una vita. Resto interdetto, in qualche modo mi fa paura. Penso: la paura è utile perché dà il senso del limite ed il rispetto nel superarlo. Ho interrogato colleghi e amici ricercatori ed in nessuno ho rilevato l'esultanza per una "vittoria" della scienza: mi ha colpito.

Anche i positivisti sfegatati (mi metto tra quelli dubbiosi) esprimevano perplessità, incertezza. La risposta più frequente era: perché? Il tempo ce lo dirà.

Cosa accomuna queste due storie, brevi nel raccontarle, lunghissime nel loro svolgersi? Certamente le emozioni e gli interrogativi per una "milestone" della ricerca scientifica e per la "milestone" di un nuovo comportamento assistenziale: la decisione di interrompere un trattamento essenziale, fuori da ogni contesto di condivisione medica e di alleanza terapeutica con il Paziente. L'elemento unificante che mi sovviene immediatamente è antico come la storia dell'uomo: il gioco del potere. Del potere "dell'uomo sulla natura", in senso vasto, e "dell'uomo sull'uomo" in quello particolare.

Nella gara alla sostituzione di Dio o delle leggi naturali, pensare ed interrogarsi può far bene, può aiutare "nel fare" e qualche volta a "nel non fare", sempre momenti utili per crescere.

Buona lettura di questo quarto numero della nostra rivista, che ci porta molti spunti per capire quello che stiamo facendo oggi in Italia per le Malattie Rare.



L'Agenzia Italiana del Farmaco per le Malattie Rare



Mario Melazzini
Direttore Generale
AIFA Agenzia Italiana
del Farmaco

L'obiettivo dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) è garantire a tutti l'accesso equo alle cure primarie e tutelare la salute come fondamentale diritto dell'individuo e interesse della collettività. Particolare attenzione è dunque rivolta anche ai pazienti affetti da malattie rare e al loro bisogno terapeutico non soddisfatto.

Alcune patologie si verificano con una rarità tale da non permettere alle aziende produttrici di recuperare il costo relativo allo sviluppo e commercializzazione dei farmaci destinati al loro trattamento. Tali farmaci, definiti "orfani", vengono approvati con procedura centralizzata dall'European Medicines Agency (EMA) che, in considerazione del problema citato, ha sviluppato speciali programmi (Early Access Programs) per supportare e accelerare i processi autorizzativi al fine di sostenere un accesso precoce da parte dei pazienti. La peculiarità di tali programmi risiede nell'applicazione di incentivi (economici, regolatori, procedurali) che permettono il recupero di detti costi a carico delle aziende produttrici.

Nel 2016 AIFA ha autorizzato l'immissione in commercio di 71 dei 91 farmaci orfani approvati dall'EMA, ammettendo il 70% di questi alla rimborsabilità a carico del Servizio Sanitario Nazionale (SSN); i restanti sono comunque disponibili attraverso canali di distribuzione alternativi. In Italia esiste una normativa che consente ai pazienti di accedere a un farmaco anche prima del rilascio dell'autorizzazione in commercio o durante le fasi di sperimentazione clinica. Anche altri Paesi europei dispongono di una legislazione simile, tuttavia il nostro Paese può vantare una molteplicità di norme unica nel suo genere, tra cui la Legge n.648/1996, la Legge n.326/2003 e il Decreto Ministeriale 8 maggio 2003.

Inoltre l'AIFA, prima Agenzia regolatoria europea a inserire fra i suoi obiettivi istituzionali la promozione della ricerca scientifica indipendente, incentiva lo sviluppo dei farmaci orfani attraverso il finanziamento di studi clinici no profit. La ricerca indipendente, che rappresenta uno strumento in grado di produrre risultati e conoscenze che rendono più efficienti sia le decisioni regolatorie sia la pratica clinica, è finanziata tramite il Fondo 5% (Legge n.326/2003) ed è rivolta a tutti i ricercatori italiani di istituzioni pubbliche e no profit. Nel 2016 l'AIFA ha finanziato 40 progetti di ricerca indipendente, di cui 23 dedicati alle malattie rare. Nel bando 2017, appena pubblicato, è stata riproposta la tematica delle malattie rare con lo scopo di rafforzare l'impegno dell'Agenzia volto a soddisfare il bisogno terapeutico dei pazienti affetti da queste patologie.

L'attenzione dell'AIFA è costantemente rivolta anche allo sviluppo di farmaci innovativi e di trattamenti terapeutici per patologie attualmente ancora prive di cura. Il progres-

so delle biotecnologie ha facilitato lo sviluppo di terapie avanzate, ovvero terapie basate sull'ingegnerizzazione dei processi biologici, a livello genico, cellulare e tissutale. In questo scenario di rivoluzione farmacologica, la sfida dell'AIFA è rendere disponibili tali farmaci, spesso molto costosi, senza compromettere la tenuta economica del SSN: nessuna innovazione, infatti, è veramente tale se non è sostenibile.

A tale scopo, l'Agenzia ha individuato i criteri per la classificazione dei farmaci innovativi e dei farmaci oncologici innovativi, la procedura di valutazione e i criteri per la permanenza del requisito dell'innovatività, scegliendo un approccio basato sulla valutazione del bisogno terapeutico, del valore terapeutico aggiunto e della qualità delle prove fornite al regolatore. La valutazione permette di identificare gli elementi che apportano reali benefici ai pazienti e alla scienza medica. La sostenibilità e l'accesso ai farmaci innovativi vengono garantiti attraverso due fondi strutturali (il Fondo per farmaci innovativi oncologici e il Fondo per farmaci innovativi) previsti dalla Legge n.232/2016, ciascuno con risorse pari a 500 milioni di euro l'anno.

Fra i farmaci innovativi per il trattamento delle malattie rare, recentemente autorizzati dall'AIFA, si ricordano:

- *Strimvelis®, la prima terapia genica salvavita per bambini affetti da immunodeficienza combinata grave causata dal deficit di adenosina deaminasi (ADA-SCID). Si tratta di una terapia genica ex-vivo, in cui le cellule staminali estratte dal midollo osseo del paziente vengono trattate con un vettore in grado di inserire una copia normale del gene ADA all'interno delle cellule stesse. Dopo infusione endovenosa, queste cellule attecchiscono nel midollo osseo e facilitano la ricostituzione di un sistema immunitario funzionale.*
- *Nurisen, per il trattamento dell'Atrofia Spinale Muscolare, consiste di un oligonucluotide antisenso che, legandosi al pre-mRNA, permette la traduzione corretta della proteina SMN, la cui forma mutata determina la patologia.*

Tra i farmaci innovativi disponibili in un prossimo futuro meritano attenzione le terapie avanzate, come per esempio quelle per il trattamento di alcuni tipi di linfomi e di alcune leucemie, attraverso le cosiddette cellule CAR-T. Queste terapie implicano un approccio "personalizzato" poiché prevedono il prelievo dal paziente dei propri linfociti T, la loro successiva ingegnerizzazione in vitro e infine la reinfusione nel paziente. In particolare, i linfociti T vengono geneticamente ingegnerizzati con un retrovirus che esprime un recettore chimerico (CAR) in grado di legare l'antigene CD19, espresso su più del 95% di linfociti B maligni. Semplificando, questa tipologia di terapia ha la capacità di trasformare le cellule immunitarie dei pazienti in farmaco, insegnando loro a riconoscere e a combattere il tumore. Data l'efficacia di questo sistema, l'obiettivo attuale della ricerca è proprio l'ingegnerizzazione di linfociti T che possano riconoscere quegli antigeni espressi anche sulle cellule tumorali solide. Le terapie con CAR-T 19 sono già state approvate dalla statunitense Food and Drug Administration (FDA) e attualmente sono in fase di valutazione presso l'EMA.

Garantire sostenibilità e accesso a queste costosissime terapie rappresenta un'importante sfida per i servizi sanitari, che l'AIFA sta affrontando attraverso il miglioramento degli strumenti di valutazione HTA, la condivisione del rischio con le aziende farmaceutiche e il monitoraggio e rivalutazione costante dei profili rischio/beneficio e beneficio/prezzo dei medicinali, nonché valutando nuovi strumenti di finanziamento.

Accanto allo sviluppo promettente delle terapie avanzate, lo scenario farmacologico futuro potrà trarre vantaggio anche dal rapido sviluppo sia delle tecnologie per lo studio e l'integrazione delle scienze omiche, sia dell'analisi dei Big Data. Ciò porterà a identificare potenziali biomarker, che saranno utili per la comprensione dello sviluppo delle patologie e dei meccanismi di risposta alle terapie, permettendo di disegnare il giusto trattamento farmacologico personalizzato, ovvero quello più rispondente alle peculiari caratteristiche di gruppi specifici di pazienti.



Farmaci orfani: non si può attendere



Silvio Garattini
Direttore, IRCCS
Istituto di Ricerche
Farmacologiche
"Mario Negri"

Tutti gli ammalati devono avere gli stessi diritti, non solo in termini di assistenza, ma anche per quanto riguarda la terapia. Ad essi va garantito tutto quanto la ricerca scientifica produce che sia efficace. Purtroppo in questo senso regna l'asimmetria perché molte risorse e molti ricercatori si occupano delle malattie più comuni mentre molto poco viene dato agli ammalati di malattie rare. Va subito detto che non si può pensare ad una equa distribuzione delle risorse perché le malattie rare pur essendo molte - si ritiene siano almeno settemila - colpiscono ciascuna un numero molto piccolo di ammalati, anche solo qualche centinaio in tutto il mondo.

Occorre perciò introdurre un concetto di solidarietà e anche incentivi per assicurare adeguate possibilità di successo per ogni singola malattia. Occorre aggiungere che lo studio delle malattie rare e la possibilità di trovare rimedi farmacologici e non, permette di ottenere dei ritorni per tutta la conoscenza medica. Infatti, i meccanismi – peculiari e unici – delle malattie rare permettono di conoscere meglio la fisiologia umana e quindi giovano anche alla conoscenza delle malattie più comuni. Ad esempio, molte delle conoscenze sulla coagulazione del sangue e dei fattori coinvolti dipendono dall'aver scoperto le cause di malattie rare ematologiche. Ciò ha avuto grande importanza per la terapia delle emorragie e delle trombosi.

Analogamente le conoscenze sviluppate nel campo delle malattie rare del sistema immunitario sono state applicate alle malattie autoimmuni. Al di là della ricerca spontanea dovuta alla curiosità dei singoli ricercatori, sono gli Stati Uniti a porre in modo formale l'importanza delle malattie rare promuovendo la ricerca sui farmaci definiti opportunamente "orfani".

Nel 1983 il Governo federale degli USA approva una legge "Orphan drugs act", che mette in moto una serie di provvidenze per facilitare, attraverso il sostegno economico, lo sviluppo e la commercializzazione dei farmaci e dei dispositivi medici per le malattie rare. In quegli anni in Europa e in particolare in Italia, il problema dei farmaci orfani era completamente ignorato e non era oggetto di attenzione da parte delle autorità regolatorie, dei ricercatori, dei medici e dell'opinione pubblica.

L'Istituto Mario Negri, in seguito al rapporto con il comitato americano dei farmaci orfani decideva nel 1984 di realizzare una struttura dedicata alle malattie rare: il Centro di Ricerche sulle malattie rare dedicato ad Aldo e Cele Daccò, i benefattori che ne hanno resa possibile la realizzazione. Il compito del Centro, sviluppatosi negli anni successivi comprende l'informazione ai pazienti e ai medici nonché la ricerca farmacologica e clinica estesa anche a tutte le strutture del Mario Negri. La disponibilità di un

Centro di informazione ha rivelato le storie dei pazienti – spesso bambini – alla ricerca di una diagnosi nella speranza di una terapia.
Spesso si è trattato per loro di anni in pellegrinaggio attraverso ospedali nazionali e stranieri, talvolta prede di ciarlatani, con ritorni al punto di partenza. È iniziata così una presa di coscienza del problema in sede europea che ha portato nell'anno 2000, con ben 17 anni di ritardo, rispetto agli Stati Uniti, all'approvazione di una legge che si occupa specificamente dei farmaci orfani (1). L'iter proposto consiste essenzialmente in due tappe.
Chiunque abbia un'idea confortata da una serie di dati preclinici oppure clinici osservazionali o preliminari può inviare una richiesta all'EMA (European Medicine Agency) per inserire il suo prodotto fra i farmaci orfani "designati", un catalogo di potenziali farmaci orfani.
Questa prima tappa permette di avere facilitazioni economiche in termini di riduzione delle tasse per accedere ai "consigli scientifici" e poi all'autorizzazione del prodotto attraverso le normali procedure, che consentono la commercializzazione di qualsiasi farmaco.
Nel caso in cui si ottenga un'approvazione il principale beneficio per l'azienda produttrice è rappresentato da dieci anni di esclusività indipendentemente dall'aver realizzato un brevetto. L'esclusività per l'indicazione "orfana" è concessa anche se si tratta di un principio attivo già in commercio per altre indicazioni oppure senza brevetto.
Dopo 17 anni si possono trarre alcune conclusioni sul valore della legislazione e sui vantaggi concessi per incentivare la disponibilità di farmaci orfani.
Allo stato attuale i prodotti designati come farmaci orfani sono oltre 1900 mentre i farmaci resi effettivamente disponibili per gli ammalati di malattie rare sono 140. Non tutti i Paesi europei hanno permesso la commercializzazione di tutti i nuovi farmaci per varie ragioni.
In Italia tutti i prodotti sono resi disponibili e rappresentano oggi una spesa di circa il 5% dei farmaci rimborsati dal Servizio Sanitario Nazionale.
Un'analisi effettuata durante vari periodi rivela alcune difficoltà nella valutazione dell'efficacia. Spesso si tratta di farmaci approvati con scarsi dati preclinici, soprattutto per quanto riguarda la tossicità, la cancerogenicità, gli effetti sulla riproduzione, studi essenziali per evitare danni ai pazienti che in molti casi devono assumere questi prodotti per tutta la vita.
In molti casi si tratta di esperimenti condotti senza randomizzazione, in assenza di doppio cieco, su un campione molto piccolo anche quando i pazienti in Europa sarebbero stati sufficienti per realizzare un trial di più vaste dimensioni.
In alcuni casi i parametri di valutazione sono stati di tipo "surrogato", il che lascia presupporre ma non garantisce il valore terapeutico del prodotto (2, 3). Pur comprendendo l'ansia degli ammalati di ottenere farmaci e la volontà delle autorità regolatorie di operare in modo rapido, appare chiaro che i farmaci orfani spesso non hanno le caratteristiche di "qualità, efficacia e sicurezza" richieste per i farmaci per le malattie comuni.
Per quanto riguarda i farmaci orfani approvati, occorre anche rimarcare che circa il 40 percento è riferito a malattie rare riguardanti tumori solidi o ematologici.
Si tratta di una strategia utile alle industrie farmaceutiche per ottenere una rapida autorizzazione per tumori rari – spesso privi di terapie specifiche – per estendere poi facilmente le indicazioni a tumori con maggiore prevalenza nella popolazione. Inoltre, in più casi si dispone di due o più farmaci con le stesse indicazioni senza che vi siano studi che valutino il rispettivo valore terapeutico di ciascuno rispetto agli altri.



In definitiva si può dire che, al netto delle duplicazioni (ad es. sono stati approvati ben 4 farmaci per l'ipertensione polmonare) e dei farmaci antitumorali, i farmaci orfani per le singole malattie rare sono molto pochi. Il risultato non sembra essere soddisfacente se si considera che sono passati 17 anni dall'entrata in vigore della legge e che i farmaci orfani designati sono ancora oggi ben 1900.

È lecito quindi chiederci come mai esista questa grande differenza. Le ragioni sono molte ma in gran parte si riferiscono a problemi tecnici che hanno una forte componente economica.

Basti ricordare che strutture accademiche e start up hanno budget limitati, considerando che anche per un potenziale farmaco orfano una richiesta di "consiglio scientifico" può costare fino a circa 20.000 euro e che l'approvazione richiede fino a oltre 250.000 euro, a seconda delle dimensioni dell'azienda.

I "colli di bottiglia" sono rappresentati dalla difficoltà di mettere a punto per la parte sperimentale un prodotto che segua le GMP (Good Manufacturing Practice) e abbia le caratteristiche tecnico-farmaceutiche capaci di garantire un buon assorbimento e una riproducibile farmacocinetica. Gli studi clinici controllati di fase 1 (tollerabilità) di fase 2 (dimostrazione iniziale di efficacia) e di fase 3 (studi clinici controllati) hanno un alto costo, sempre relativamente alle risorse disponibili.

L'Unione Europea ha messo a disposizione, attraverso gli FP e recentemente i bandi H2020, alcune risorse che sono tuttavia insufficienti di fronte alla massa di problemi da affrontare. È quindi necessario modificare l'attuale legge, anzitutto essendo più realisti rispetto al termine "malattie rare".

Considerando la popolazione europea di circa 500 milioni di abitanti, il concetto di malattia rara basato su di una prevalenza inferiore a 5 casi per 10.000 abitanti implica malattie rare che hanno ciascuna meno di 250.000 ammalati, una numerosità eccessiva. Sarebbe meglio cambiare il rapporto passando a meno di 5 per 100.000, il che attribuirebbe il termine di "malattia rara" a quelle malattie che colpiscono meno di 25.000 persone nell'intera popolazione dei 27 Paesi dell'Unione (4).

Uno slancio al settore potrebbe derivare dalla disponibilità di un fondo "ad hoc" di un miliardo di euro rinnovabile per facilitare la scoperta di farmaci orfani. Il fondo dovrebbe finanziare nuovi modelli animali – una esigenza fondamentale – che riproducano le anomalie "omiche" e funzionali delle malattie rare umane.

Dovrebbe, inoltre, sostenere prove di tossicità, messa a punto di prodotti con adeguate caratteristiche tecnico-farmaceutiche e studi clinici delle 3 fasi. Il bando dovrebbe essere aperto, cioè non avere scadenza, per accelerare i tempi dello sviluppo dei farmaci.

In questo modo si potrebbero creare consorzi che comprendano istituzioni con diverse caratteristiche: dalla chimica alla clinica. I prodotti così sviluppati, sostenuti da fondi pubblici potrebbero essere messi in commercio a prezzi limitati, che tuttavia garantiscano un giusto profitto all'industria. Infatti, il problema di prezzi dei farmaci orfani – ad esempio eculizumab arriva a 400.000 euro per anno – è diventato di grande importanza perché al di sopra delle capacità di rimborso da parte di molti Paesi europei oltre che ovviamente dei Paesi in via di sviluppo. Questa ed altre modalità per controllare i prezzi dei farmaci sono state oggetto di studio di un gruppo di lavoro (5).

In definitiva si può ritenere che un primo passo sia stato fatto, creando in oltre 20 anni una maggiore sensibilità al tema delle malattie rare e dei farmaci orfani a livello dei politici, delle autorità regolatorie e dell'opinione pubblica.

Ma molto rimane da fare per tradurre una maggior sensibilità in reali progressi con relativi risultati.

Bisogna operare a livello europeo senza attendere lo scadere nel 2020 degli attuali programmi di ricerca. Gli ammalati non possono attendere.

Bibliografia

1. Gazzetta ufficiale delle Comunita' europee. Regolamento (CE) N. 141/2000 del Parlamento europeo e del Consiglio del 16 dicembre 1999 concernente i medicinali orfani. Off J Eur Communities 2000; L18:1
2. Joppi R, Bertele' V, Garattini S. Orphan drugs, orphan diseases. The first decade of orphan drug legislation in the EU. Eur J Clin Pharmacol 2013; 69: 10091024
3. Joppi R, Gerardi C, Bertele' V, Garattini S. Letting post-marketing bridge the evidence gap: the case of orphan drugs. BMJ 2016; 353: i2978
4. Garattini S. Time to revisit the orphan drug law. Eur J Clin Pharmacol 2012; 68: 113
5. Luzzatto L, Hollak CEM, Cox TM, Schieppati A, Licht C, Kääriäinen H, et al. Rare diseases and effective treatments: are we delivering? Lancet 2015; 385: 750-752



Il Centro Nazionale Malattie Rare (ISS): dove ricerca e sanità pubblica si traducono in azione



Domenica Taruscio
Direttore del Centro Nazionale Malattie Rare, Istituto Superiore di Sanità, Roma

L'Istituto Superiore di Sanità (ISS) è l'ente scientifico di riferimento per il Servizio Sanitario Nazionale (SSN), nonché un attore importante nelle reti di sanità pubblica europee ed internazionali. L'ISS ha una storia pluridecennale di ricerca scientifica e azione sanitaria sulla diagnosi, patogenesi e/o sull'epidemiologia di specifiche malattie rare. Un approccio sistematico alle "malattie rare" (MR), come questione sociosanitaria ha ricevuto impulso dalla pubblicazione di importanti documenti della Unione Europea e dal Consiglio dell'Unione Europea (https://ec.europa.eu/health/rare_diseases/policy_en) a partire dalla "Comunicazione della Commissione sul quadro di azione nel campo della sanità pubblica" nel 1993. Questo primo documento definì il quadro per l'azione della Comunità europea e il ruolo degli Stati membri. A questo sono seguiti altri atti e regolamenti decisivi, fra i quali: il Regolamento per i farmaci orfani (definisce i criteri per la qualifica di medicinale orfano nell'UE e descrive gli incentivi per incoraggiare la ricerca, lo sviluppo e la commercializzazione di farmaci indicati per curare, prevenire o diagnosticare MR), la Comunicazione della Commissione sulle Malattie Rare: la sfida dell'Europa (2008) che propone una strategia globale per sostenere gli Stati Membri nelle azioni sociosanitarie per i cittadini con MR; la Raccomandazione del Consiglio su un'azione nel campo delle MR (2009) che comprende venti raccomandazioni raccolte in sette aree principali. Questi sette temi comprendono: piani e strategie nazionali per le MR; adeguata definizione, codifica e registrazione di MR; ricerca sulle MR; centri di competenza e reti europee di riferimento; raccolta delle competenze in materia di MR a livello europeo; empowerment delle organizzazioni dei pazienti; sostenibilità. Infine la Direttiva 2011/24/UE (e successivi atti normativi) concernente l'applicazione dei diritti dei pazienti nella sanità transfrontaliera (2011) è particolarmente importante e significativa per i pazienti con MR.

L'Italia è uno dei Paesi Europei che si sono attivati con maggiore tempestività ed in modo più sistematico nel settore delle MR. Infatti, nel nostro Paese queste patologie sono state riconosciute come una priorità di salute nel Piano nazionale sanitario (PNS) sin dal 1998 e nei PNS successivi, fino a giungere ad un Piano nazionale interamente dedicato alle MR formalizzato nel 2013 (http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2153_allegato.pdf).

Nel frattempo, un quadro di azioni coordinato e globale è stato definito a partire dal

Decreto Ministeriale (DM) n. 279/2001, che ha istituito la Rete nazionale per la prevenzione, la sorveglianza, la diagnosi e il trattamento delle MR, il Registro Nazionale per le MR all'Istituto Superiore di Sanità, e definito le modalità di esenzioni per la partecipazione ai costi delle cure mediche per le MR incluse in questo decreto. Il problema principale è che non tutte le MR sono incluse nella lista allegata al DM e inoltre non viene regolarmente aggiornata, anche se va evidenziato che recentemente vi è stato un importante aggiornamento. A seguito del D.M. 279/2001, le Regioni hanno identificato i centri per la diagnosi e il trattamento dei pazienti con MR, i centri di coordinamento regionali e organizzato i Registri regionali e interregionali. I Registri regionali inviano i dati epidemiologici al Registro nazionale per le MR, istituito nel 2001 ai sensi dell'articolo 3 del DM n. 279/2001 all'Istituto Superiore di Sanità e risiede nel Centro Nazionale Malattie Rare. Il Registro nazionale raccoglie, con frequenza annuale, ed elabora i dati provenienti, mediante i Registri regionali, dal territorio nazionale ed è pertanto lo strumento per la sorveglianza epidemiologica nazionale delle MR e per la pianificazione nazionale e regionale delle misure sanitarie. I risultati vengono pubblicati a livello nazionale (Rapporti ISTISAN) (1) ed internazionale.

Il Centro Nazionale Malattie Rare

Il Centro Nazionale Malattie Rare (CNMR, www.iss.it/cnmr) è il risultato di un approccio strategico che l'ISS ha sviluppato a partire dal 2001, per affrontare le sfide di ricerca scientifica e di sanità pubblica associate con le MR (2). La sua missione è quella di affrontare il problema MR a tutto campo, dalla ricerca scientifica sulle malattie senza diagnosi, alla prevenzione primaria (es. malformazioni congenite) e prevenzione secondaria (es. screening neonatale esteso delle malattie metaboliche rare), allo studio sulla patogenesi di specifiche patologie; dal raccordo tecnico-scientifico con la Rete nazionale delle MR, al mantenimento e aggiornamento del Registro nazionale; dai controlli di qualità di test diagnostici (es. test genetici e test del sudore per la fibrosi cistica) alla produzione di linee guida; dalla formazione degli operatori all'informazione ai cittadini e alla collaborazione con le associazioni dei pazienti.

L'integrazione tra competenza scientifica e rapporto con i cittadini è una delle prerogative del Centro: ne sono esempi il Telefono Verde Malattie Rare (800 89 69 49) che risponde alle possibili domande che interessano un numero veramente cospicuo di persone e famiglie, data la numerosità delle MR, e il laboratorio di Medicina Narrativa, in cui l'esperienza dei pazienti e delle loro famiglie viene capitalizzata come sapere utile.

Il Centro utilizza una vasta gamma di competenze scientifiche e tecniche provenienti da diversi settori (medicina, genetica, biologia molecolare, epidemiologia, sanità pubblica, psicologia, sociologia, ecc.) e detiene una rete di collaborazioni nazionali ed internazionali che consentono lo sviluppo di un approccio alle MR concreto e integrato. Questa capacità viene ulteriormente rafforzata dalla abilità di convogliare un'ampia gamma di competenze scientifiche multidisciplinari, sia dalle altre strutture dell'ISS sia dalla Rete nazionale ed internazionale.

Proprio grazie alle competenze maturate attraverso l'attività di ricerca, compreso il coordinamento di numerosi progetti europei ed internazionali, il CNMR è in grado di fornire una consulenza specializzata e altamente qualificata al Ministero della Salute, al Consiglio Superiore di Sanità, al SSN e collabora con le Regioni che sono responsabili dell'erogazione dei servizi sanitari nel sistema italiano basato sul decentramento.

Il CNMR è anche un attore scientifico importante nello sviluppo delle azioni di sanità pubblica sulle MR dell'Unione Europea. Vengono qui riportati alcuni esempi di contributi determinanti all'evoluzione internazionale delle azioni sulle MR: il coordinamento del progetto EPIRARE e attività ad esso correlate: dalla elaborazione di

un modello di piattaforma europea per i registri di malattie rare (3), agli indicatori e alla definizione di un core di dati comuni da raccogliere dai vari registri per alimentare la piattaforma europea (4); il coordinamento del progetto EUROPLAN e la elaborazione delle raccomandazioni europee per lo sviluppo dei piani nazionali per MR nei vari Paesi (5); le raccomandazioni europee per la prevenzione primaria delle malformazioni congenite (il principale gruppo di MR che riconoscono fattori di rischio non genetici (6); la rete internazionale sulle MR senza diagnosi, che rappresentano una frazione importante (30% circa) nonché un problema che può essere affrontato solo con una solida collaborazione internazionale (7,8).
Dalla sua istituzione, il CNMR si è sviluppato come una struttura vivace e propulsiva in grado di integrare la ricerca sperimentale, la salute pubblica, e le attività di comunicazione e formazione. Inoltre, ha contribuito a reti e comitati scientifici a livello nazionale, europeo e internazionale e ha attuato una serie di progetti strategici sulle MR (9,10). Il Centro è in continua evoluzione, al fine di seguire da vicino il ritmo della scienza e della ricerca, le esigenze del Sistema Sanitario Nazionale, i bisogni emergenti dei pazienti e le sollecitazioni del quadro sociale.

Bibliografia

1. Taruscio D, Rocchetti A, Torreri P, et al. Il Registro Nazionale Malattie Rare nel contesto nazionale e internazionale. 3° Rapporto (dati al 31 dicembre 2014). Rapporto ISTISAN 17/8, 2017. (http://www.iss.it/binary/publ/cont/17_8_web.pdf).
2 Taruscio D, Agresta L, Amato A, et al. The Italian National Centre for Rare Diseases: where research and public health translate into action. Blood Transfus. 2014 Apr;12 Suppl 3:s591-605.
3 Vittozzi L, Gainotti S, Mollo E, et al. A model for the European platform for rare disease registries. Public Health Genomics. 2013;16(6):299-304.
4 Taruscio D, Mollo E, Gainotti S, et al. The EPIRARE proposal of a set of indicators and common data elements for the European platform for rare disease registration. Arch Public Health. 2014;72(1):35.
5 Taruscio D, Gentile AE, De Santis M, et al. EUROPLAN: a project to support the development of national plans on rare diseases in Europe. Public Health Genomics. 2013;16(6):278-87.
6 Taruscio D, Arriola L, Baldi F, et al. European recommendations for primary prevention of congenital anomalies: a joined effort of EUROCAT and EUROPLAN projects to facilitate inclusion of this topic in the National Rare Disease Plans. Public Health Genomics. 2014;17(2):115-23.
7 Taruscio D, Groft SC, Cederroth H, et al Undiagnosed Diseases Network International (UDNI): White paper for global actions to meet patient needs. Mol Genet Metab. 2015;116(4):223-5.
8 Taruscio D, Floridia G, Salvatore M. Undiagnosed Diseases: Italy-US Collaboration and International Efforts to Tackle Rare and Common Diseases Lacking a Diagnosis. Adv Exp Med Biol. 2017;1031:25-38.
9 Austin CP, Cutillo CM, Lau LPL, et al. Future of Rare Diseases Research 2017-2027: An IRDiRC Perspective. Clin Transl Sci. 2018 Jan;11(1):21-27.
10 Gainotti S, Torreri P, Wang CM. The RD-Connect Registry & Biobank Finder: a tool for sharing aggregated data and metadata among rare disease researchers. Eur J Hum Genet. 2018 Feb 2.



Il ruolo del Tavolo Tecnico Interregionale sulle Malattie Rare



Paola Facchin, Monica Mazzucato, Silvia Manea
Coordinamento Malattie Rare Regione del Veneto, Coordinamento del Tavolo Tecnico Interregionale sulle Malattie Rare

La storia del Tavolo Tecnico Interregionale sulle Malattie Rare (TMR) inizia in seguito al D.M. 279/2001 (1) e al cambiamento del Titolo V della Costituzione (2). In seguito a ciò, le Regioni hanno avuto piena responsabilità di compiti complessi quali:

1. *selezionare i Centri a cui riferire le persone con malattia rara, per definire la diagnosi e il piano di presa in carico;*
2. *stabilire le modalità di selezione dei malati nel loro territorio e riferimento ai Centri, per confermare la diagnosi di malattia rara (MR), ottenendo i benefici dati da un'apposita esenzione;*
3. *stabilire le malattie che davano diritto all'esenzione, poiché l'elenco delle MR del D.M. 279/2001 non era compiuto, essendo costituito da singole malattie e da gruppi di malattie;*
4. *definire quali prestazioni fossero erogabili gratuitamente, visto che alcuni trattamenti o accertamenti, essenziali per i clinici, non erano compresi nei LEA;*
5. *implementare sistemi di monitoraggio che raccogliessero i dati per il Registro Nazionale delle MR, ma anche per programmare e governare il sistema di cure per le persone con malattia rara con attività erogate in diversi luoghi e da diversi attori.*

Le Regioni hanno trovato obiettive difficoltà nel rispondere ai compiti sopra elencati, sia per la loro complessità, sia perché non esisteva nessuna altra esperienza di un sistema già realizzato ad hoc per le MR. Infatti fino ad allora nell'intera Europa, l'esperienza sulle MR riguardava reti di ricerca e il lavoro clinico di talune realtà di eccellenza, dedicate a specifiche MR, al di fuori di un contesto complessivo e coerente. C'era bisogno di un luogo dove confrontarsi tra Regioni e tra esse e il Ministero della Salute e l'allora nascente Registro Nazionale delle MR. Per questo nel 2002, dopo uno specifico Accordo (3) fu istituito il TMR, integrato nella sua composizione dai rappresentanti del Ministero della Salute e dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS) e insediato presso la Conferenza Stato-Regioni e PPAA(4).

Il lavoro dei primi anni fu faticoso per la necessità di costruire un linguaggio comune e un pensiero condiviso su cosa fossero i Centri, quali fossero gli elementi essenziali costituenti la rete per le persone con malattia rara, quale fosse il bisogno informativo necessario per supportare questa rete e quindi di come progettare e implementare i sistemi di monitoraggio e i Registri regionali. In quegli anni, il Ministero, il TMR e l'ISS avevano anche prodotto una prima revisione dell'elenco delle MR del D.M. 279/2001, approvata per gli aspetti tecnici già nel 2004.

Successivamente si è assistito alla crescita di sistemi regionali sempre più articolati e alle prime aggregazioni tra Regioni, creando aree sempre più estese, in cui venivano attuate



politiche simili per le MR con strumenti condivisi adattati localmente. Con l'aumentare delle azioni implementate nei vari territori, cresceva il bisogno di confronto tra Amministrazioni. Nel 2005 si è deciso quindi di istituire anche un Tavolo esclusivamente interregionale, presso la Commissione Salute della Conferenza delle Regioni (CS), in modo da semplificare il ritrovarsi e discutere temi di interesse reciproco. Nel 2007 si è giunti ad un Accordo Stato-Regioni e PPAA. che ha dato il via ad una governance comune in tutte le Regioni, con la nascita dei Coordinamenti regionali, sede dei Registri, con compiti di governo della rete di assistenza. Con lo stesso Accordo si definivano i dati che, raccolti dalle Regioni, alimentavano il Registro Nazionale.

Negli ultimi anni il TMR è stato molto attivo, contribuendo alla stesura di molti Accordi, definendo documenti e strumenti comuni e partecipando ad iniziative e progetti. Ricordiamo i tre Accordi sui percorsi assistenziali per le persone con malattie rare neuromuscolari (5), emorragiche congenite (6) e in stato vegetativo (7), che costituiscono la base che ha caratterizzato molti contenuti del successivo Accordo sul Piano Nazionale MR (8). Sono seguiti gli Accordi sulla tele-consulenza e presa in carico a distanza per le persone con malattia rara (9) e il documento sui contenuti dello screening neonatale allargato per malattie metaboliche (10). Il TMR ha inoltre contribuito alla stesura del D.P.C.M. (11) sui registri e sistemi di sorveglianza nazionali e regionali e dell'Accordo sui Tumori Rari (12). In precedenza il TMR è stato tra i protagonisti delle istruttorie tecniche per il rinnovo dell'elenco delle MR e altri contenuti riguardanti le MR, parte dei nuovi LEA (13). Di recente ha definito alcuni elementi per una loro omogenea implementazione, come le modalità di attribuzione dei codici di esenzione, le definizioni operative di alcune condizioni, i limiti di validità, ecc.

Il TMR ha anche predisposto documenti approvati dalla CS (ad es. sul monitoraggio post marketing del farmaci orfani (14) e sulla somministrazione a domicilio di farmaci ad alto costo (15)), o altri approvati dal Ministero o dall'ISS (ad es. sul flusso dati dai Registri Regionali al Registro Nazionale MR (16)). Non meno rilevante è stato il lavoro condotto con Associazioni d'Utenza, ISS, Agenas, AIFA, Ministero e Società Scientifiche e Organizzazioni Professionali, svolto all'interno di molti progetti condivisi come Community I e II, Europlan I e II, Conoscere per Assistere, ecc. E' infine da segnalare il lavoro di istruttoria svolto in seno all'Organismo insediato al Ministero della Salute per la selezione degli ospedali italiani da candidarsi alla partecipazione alle ERN (European Reference Network).

Questa attività ha portato alla condivisione tra Regioni di alcuni elementi essenziali, quali la:

1) *definizione di che cos'è un Centro di riferimento, a che cosa debba essere dedicato, come organizzato, legato alla restante rete di servizi socio sanitari regionale e selezionato;*
2) *definizione di cos'è un percorso assistenziale e la differenza tra esso e una linea guida;*
3) *importanza del monitoraggio delle attività dei centri e degli altri servizi attivi nella presa in carico delle persone con malattia rara, e dei risultati clinici ottenuti, contenuti essenziali dei registri regionali.*

La presa in carico di persone con malattia rara richiede di integrare le reti dei Centri, a largo bacino d'utenza e lontani dal luogo di vita delle persone con malattia rara, con le reti ospedaliere e territoriali più prossime alla loro residenza. Per ciò è necessario che i Centri siano internamente strutturati come Unità Funzionali, aggreganti Unità Operative diverse, con competenze dissimili. Esse devono collaborare per definire un unico piano assistenziale della persone con malattia rara, con compiti e priorità che cambiano in base al percorso di malattia, spesso corrispondente a quello di vita. Questi Centri devono essere collegati a rete tra loro, scambiandosi le competenze e utilizzando le conoscenze e l'esperienza migliore per il problema presentato. Essi devono essere collegati anche con la restante rete dei servizi, in modo da fungere da registi delle azioni che quotidianamente vengono intraprese per e con il paziente. L'Accordo sulla tele-consulenza costituisce la cornice per realizzare nel concreto questi legami. Tutte le assunzioni sopra descritte richiedono una forte governance regionale del sistema, che colleghi le filiere delle MR tra di loro e queste con il restante sistema sanitario e sociale presente nel territorio. L'idea che cia-

scuna filiera o rete di Centri per MR costituisca un mondo autonomo, indipendente e autoregolantesi, è irreale e negativa per la qualità dell'assistenza che genererebbe. Questo tema è critico per lo sviluppo delle reti regionali di assistenza e molto attuale per la creazione delle ERN. Esso costituirà una parte del lavoro futuro del TMR, iniziato con una giornata di ascolto di problemi e proposte delle filiere degli ospedali italiani e dei rappresentanti dei pazienti partecipanti alle ERN.
Attualmente il TMR lavora all'interno dell'Area Ospedale della CS, attraverso riunioni e una piattaforma propria del TMR, che permette il lavoro per aree tematiche, condividendo bibliografia, documenti e linee guida su temi specifici per giungere a posizioni e documenti condivisi tra tutte le Regioni.

Bibliografia

1. Decreto ministeriale - Ministero della Sanità - 18 maggio 2001, n. 279 "Regolamento di istituzione della rete nazionale delle malattie rare e di esenzione dalla partecipazione al costo delle relative prestazioni sanitarie ai sensi dell'articolo 5, comma 1, lettera b) del decreto legislativo 29 aprile 1998, n. 124."
2. Cost. L. 18 ottobre 2001, n. 3 "Modifiche al titolo V della parte seconda della Costituzione".
3. Accordo tra Ministro della Salute, Regioni e Province autonome "sui criteri di individuazione e di aggiornamento dei Centri interregionali di riferimento delle malattie rare"- Repertorio Atti n. 1485 del 11 luglio 2002.
4. Accordo, ai sensi dell'articolo 4 del decreto legislativo 28 agosto 1997, n. 281, tra il Governo, le Regioni e le Province autonome di Trento e Bolzano sul riconoscimento di Centri di coordinamento regionali e/o interregionali, di Presidi assistenziali sovraregionali per patologie a bassa prevalenza e sull'attivazione dei registri regionali ed interregionali delle malattie rare. - Repertorio Atti n. 103/CSR del 10 maggio 2007.
5. Accordo, ai sensi dell'articolo 9 del decreto legislativo 28 agosto 1997, n. 281, tra il Governo, le Regioni e le Province autonome di Trento e di Bolzano e le Autonomie locali concernente "presa in carico globale delle persone con Malattie neuromuscolari e malattie analoghe dal punto di vista assistenziale".
6. Accordo, ai sensi dell'articolo 4 del decreto legislativo 28 agosto 1997, n. 281, tra il Governo, le Regioni e le Province autonome di Trento e di Bolzano sulla definizione dei percorsi regionali o interregionali di assistenza per le persone affette da Malattie Emorragiche Congenite (MEC).
7. Accordo tra lo Stato, le regioni e le province autonome di Trento e di Bolzano e gli enti locali sul documento "Linee di indirizzo per l'assistenza alle persone in stato vegetativo e stato di minima coscienza" (Rep. n. 44/CU).
8. Accordo, ai sensi degli articoli 2, comma 2, lett. b) e 4, comma 1, del decreto legislativo 28 agosto 1997, n. 281, tra il Governo, le Regioni e le Province autonome di Trento e di Bolzano sul documento "Piano nazionale per le malattie rare (PNMR)".
9. Accordo, ai sensi dell'articolo 4, comma 1 del decreto legislativo 28 agosto 1997, n 281 tra Governo, le Regioni e le Province autonome di Trento e di Bolzano sulla tele-consulenza al fine di potenziare il funzionamento delle reti regionali per malati rari. 4 CSR del 22.01. 2015.
10. Indicazioni organizzative per un progetto di allargamento dello screening neonatale, Documento del Tavolo interregionale per le malattie rare (4/03/2014).
11. D.P.C.M. "Identificazione dei sistemi di sorveglianza e dei registri di mortalità, di tumori e di altre patologie" del 3 marzo 2017.
12. Intesa, ai sensi dell'articolo 8, comma 6, della legge 5 giugno 2003, n. 131, tra il Governo, le regioni e le Province autonome di Trento e Bolzano per la realizzazione della Rete Nazionale dei Tumori Rari (RNTR) Rep. Atti n. 158/CSR del 21 settembre 2017.
13. D.P.C.M. "Definizione e aggiornamento dei livelli essenziali di assistenza, di cui all'articolo 1, comma 7, del decreto legislativo 30 dicembre 1992, n. 502." del 12 gennaio 2017.
14. Documento monitoraggio post-marketing farmaci orfani (16/05/2011).
15. Documento sulla somministrazione a domicilio di farmaci ad alto costo per persone con malattia rara (7/11/2012).
16. Documenti sul flusso informativo dai Registri Regionali di Malattia Rara al Registro Nazionale (30/06/2011; 23/05/2013).



Il ruolo chiave degli ePAGs Representatives nelle ERNs



Tommasina Iorno
Presidente UNIAMO
FIMR onlus



Serena Bartezzati
Responsabile
Comunicazione
UNIAMO FIMR onlus

*Le **ERNs, European Reference Networks** ovvero le Reti di Riferimento Europee per le malattie rare e complesse nascono da un'idea di grande innovazione nel mondo della Sanità pubblica. Lanciate lo scorso 9 Marzo a Vilnius, in Lituania, dalla Commissione Europea, coinvolgono migliaia di portatori di interesse – clinici, operatori sanitari, i pazienti, i ricercatori in una vera e propria **Infrastruttura** che condividerà informazioni, protocolli, linee guida e costituirà un ponte tra ricerca e assistenza sanitaria rivolta al paziente.*
Si è arrivati a questa giornata con un percorso lungo e difficile, iniziato circa 10 anni fa, quando i rappresentanti dei pazienti in Europa, insieme agli altri attori del sistema sanitario, hanno iniziato ad ipotizzare un organismo europeo che potesse far viaggiare le conoscenze e le competenze invece che i pazienti.
Da questa prima idea è nata la Direttiva dell'Unione Europea, adottata nel 2011 per i diritti dei pazienti all'assistenza sanitaria transfrontaliera di cui le ERNs sono parte integrante.
*Con il motto "**Share, Care and Cure**" (condividere, tutelare e curare), che accompagna tutte le ERNs, si dichiara come gli obiettivi di questa infrastruttura siano quelli di avere un sistema sanitario migliore e sostenibile per tutti e rendere la vita di milioni di malati rari meno difficile. Questo comporta che tutti i Sistemi sanitari nazionali, le Società scientifiche e la classe medica si dimostrino flessibili e collaborativi per superare gli scogli delle normative nazionali.*
*Ad oggi sono **24** le **Reti** istituite dalla Commissione Europea che coinvolgono **942 Centri di competenza in 360 ospedali** distribuiti in **26 paesi.** All'interno di queste Reti la voce del paziente è affidata agli ePAGs, i Gruppi europei di rappresentanza dei pazienti (**european Patient Advocacy Groups**) creati dalla **European Rare Diseases Organisation (EURORDIS)**.*
Secondo quanto stabilito dalla Commissione Europea, infatti, le ERNs devono mettere al centro della propria attività il paziente ed il suo empowerment. *I pazienti e le associazioni che li rappresentano, in quanto esperti della propria malattia rara, possono e devono svolgere un ruolo attivo e strumentale nello sviluppo delle ERNs.*
*L'inserimento dei pazienti nelle ERNs rappresenta un successo dell'attività di advocacy svolta da EURORDIS in questo senso ed è oggetto dell'**Addendum alle Raccomandazioni del Comitato di Esperti sulle Malattie Rare dell'Unione Europea (EUCERD)**, dove si dà un chiaro messaggio riguardo il coinvolgimento strategico dei rappresentanti dei pazienti in queste strutture. Essi devono agire su due livelli, quello europeo, dove rappresentano i pazienti in generale e le patologie in modo trasversale, e quello nazionale, dove hanno il compito di informare i pazienti sull'esistenza delle ERNs, facilitare il dialogo tra i Centri di riferimento e le Reti europee, monitorare la qualità dei servizi, condividere buone pratiche*

la Rivista
La Rivista delle Malattie Rare

e prospettive, essere portavoce delle istanze dei pazienti nelle riunioni di coordinamento delle proprie ERNs.
Oggi medico e paziente, con le Reti di Riferimento, si trovano entrambi difronte ad una importante sfida in termini di opportunità di apprendimento, e il loro dialogo è strategico affinché in ognuna delle 24 Reti non si perda mai di vista l'approccio globale alla presa in carico dei pazienti e l'obiettivo di rendere i sistemi sanitari più vicini alle reali necessità di chi soffre di patologie rare e complesse.
La collaborazione delle organizzazioni dei pazienti è davvero cruciale nello sviluppo delle ERNs ed è importante che sia di qualità. Gli ***ePAGs Representatives*** *non affrontano questo importante ruolo da soli, infatti* ***EURORDIS*** *ha già messo in campo un* ***percorso formativo*** *per rispondere alle loro necessità che prevede focus groups dedicati a tematiche in via di definizione. Per ora sono state identificate aree quali Ricerca & Registri, Risultati clinici e Linee guida, ma anche questo è un progetto in divenire al quale tutti sono chiamati a dare il proprio contributo.*
Nel loro insieme gli ***ePAGs Representatives interpretano il punto di vista e gli interessi delle associazioni dei pazienti*** *europei affetti da malattie rare affiliate alle ERNs, attraverso la condivisione e la produzione di conoscenze e informazioni. Essi rappresentano un canale di comunicazione bidirezionale tra le ERNs e le associazioni dei pazienti.*
A ***livello nazionale*** *il lavoro degli ePAGs Representatives ha l'obiettivo di far dialogare il sistema europeo con il proprio contesto per calare le iniziative nel quotidiano e renderle realmente operative per i pazienti. Fondamentale quindi che i rappresentanti nazionali facciano fronte comune condividendo le azioni per ottimizzare l'impegno di ciascuno e avviare un dialogo costruttivo con le Istituzioni, i Centri di Riferimento e gli operatori della salute.*
UNIAMO FIMR Onlus ha voluto incontrare tutti i rappresentanti ePAGs italiani il 25 novembre 2017 per iniziare a lavorare su una fattiva collaborazione nazionale e porre le basi di un coordinamento.
Sono stati affrontati argomenti quali il tema della "codifica" delle diverse malattie rare attraverso la nomenclatura proposta da Orphanet - risorsa di riferimento per le malattie rare supportata dalla Commissione Europea – con l'adozione del codice Orpha per l'interoperabilità dei sistemi di registrazione dei dati epidemiologici e clinici, la condivisione delle informazioni e la loro confrontabilità in un'unica piattaforma informatica. E' noto che la Co-

ERNs: European Reference Networks	Le Reti di Riferimento Europee per le malattie rare e complesse, lanciate in 9 marzo dalla Commissione Europea e nate da un'idea di grande innovazione nel mondo della Sanità pubblica. Coinvolgono migliaia di portatori di interesse – clinici, operatori sanitari, i pazienti, i ricercatori - in una vera e propria Infrastruttura che condivide informazioni, protocolli, linee guida, ponte tra ricerca e assistenza sanitaria rivolta al paziente.
"Share, Care and Cure" (condividere, tutelare e curare)	Gli obiettivi sono avere un sistema sanitario migliore e sostenibile per tutti e rendere la vita di milioni di malati rari meno difficile. Infatti le ERNs nascono da un percorso iniziato circa 10 anni fa, quando i rappresentanti dei pazienti in Europa si sono posti l'obiettivo di far viaggiare le conoscenze e le competenze invece che i pazienti.
Quante sono le Reti di Riferimento Europee?	Ad oggi sono **24** le **Reti** istituite dalla Commissione Europea che coinvolgono **942 Centri di competenza in 360 ospedali** distribuiti in **26 paesi**.
Il ruolo del paziente nelle ERNs	L'inserimento dei pazienti nelle ERNs rappresenta un successo dell'attività di advocacy svolta da EURORDIS e dalle Alleanze Nazionali, che con questo ha dato un chiaro messaggio sul coinvolgimento strategico dei rappresentanti dei pazienti in queste strutture.
ePAGs Representatives, la voce del paziente all'interno delle ERNs	Per far dialogare medici e pazienti all'interno delle ERNs è stata istituita la figura degli **ePAGs Representatives**, i Gruppi europei di rappresentanza dei pazienti (european Patient Advocacy Groups), per non perdere mai di vista l'approccio globale alla presa in carico dei pazienti.
Il ruolo di UNIAMO Federazione Italiana Malattie Rare onlus	**UNIAMO FIMR onlus** ha voluto dare visibilità al tema delle ERNs e del ruolo degli ePAGs Representatives anche all'interno di due nuovi progetti: **SAIO** (Servizio di Ascolto, Informazione e Orientamento nel sistema delle malattie rare) e RINGS, lanciato sulla piattaforma http://live.malatirari.it per lo scambio di informazioni peer to peer tra pazienti e professionisti ad ogni livello

munità Europea, grazie a finanziamenti finalizzati, ha spinto e promosso per lo sviluppo della codifica Orpha e la rintracciabilità delle malattie rare. Negli anni, a conferma di quanto riportato nel Piano Nazionale Malattie Rare 2013-2016, alcune regioni hanno iniziato ad utilizzare i codici Orpha per le diverse malattie rare.

Per quanto concerne la situazione italiana, il DM 279/2001 ha istituito la Rete nazionale delle malattie rare, dando incarico alle Regioni di identificare i Centri/Presidi e di avviare i registri epidemiologici, facendo convogliare i dati (con un data set condiviso) al Registro Nazionale istituito presso il Centro Nazionale Malattie Rare dell'Istituto Superiore di Sanità.

Di fatto nelle stesse ERNs i sistemi risultano essere diversi ed esiste frammentarietà, ma si auspica una maggiore condivisione al fine di giungere al risultato di un'unica codifica europea. La condivisione dei dati a livello europeo deve tener conto della fondamentale necessità di garantire l'anonimato dei dati del paziente.

Va sottolineata l'importanza della formazione e informazione relativamente alle attività delle Reti; oggi ancora molte Associazioni ritengono che le ERNs non siano una priorità: questo significa che non hanno chiaro come si svilupperà il sistema delle Reti, le prospettive che aprono e la loro importanza.

***UNIAMO FIMR onlus** ha voluto dare visibilità al tema delle ERNs e del ruolo degli ePAGs Representatives all'interno di due nuovi progetti: **SAIO** (Servizio di Ascolto, Informazione e Orientamento nel sistema delle malattie rare) realizzato grazie al co-finanziamento del Bando dell'**8x1000 della Chiesa Valdese**, e **RINGS** (Rare Information Network Generating Solutions) co-finanziato dal **Bando Digital for Social** della **Fondazione Vodafone**.*

*Con l'avvio di **SAIO**, un progetto sulla consulenza telefonica che punta anche sul supporto psicologico, è stato possibile raccogliere informazioni organiche sulla tipologia di richieste che arrivano al servizio, sui bisogni che vengono manifestati, sulle risposte che il servizio è in grado di offrire e sul livello di gradimento manifestato dagli utilizzatori. Il progetto ha consentito anche di portare a termine la redazione della "Guida al supporto psicologico e informativo per l'orientamento nella rete delle malattie rare", che sintetizza tutte le conoscenze e le informazioni raccolte faticosamente dalle persone che per anni hanno lavorato in qualità di volontari sotto la bandiera di UNIAMO per sostenere la causa dei malati rari e dare a tutti accesso a informazioni che difficilmente sono altrimenti reperibili in maniera sintetica e strutturata. In questa Guida è stato dedicato una capitolo alle ERNs e al ruolo degli ePAGs Representatives.*

All'interno del progetto RINGS, che prevede la realizzazione di una piattaforma di scambio informazioni peer to peer *tra pazienti e professionisti ad ogni livello - con un servizio di interpretariato per poter dialogare in lingua inglese, spagnolo, lingua dei segni e comunicazione aumentativa - sono stati inseriti anche alcuni ePAGs Representatives, proprio per stimolare il contatto e lo scambio di informazioni tra le associazioni e i pazienti o caregivers che lavorano all'interno delle ERNs, rendendo operativo e tangibile il ruolo degli ePAGs Representatives.*

Quello delle ERNs è il progetto sulla salute più innovativo e potenzialmente il più significativo realizzato negli ultimi anni dalla Comunità Europea. Anche se rimangono molti nodi da sciogliere, quali la piattaforma informatica, lo scambio di dati sensibili, la fusione di banche dati di diverse matrici, il primo passo è stato fatto: la definizione dei 24 gruppi di malattie e l'accreditamento dei Centri attraverso un lungo lavoro di negoziazione. Nello sviluppo delle Reti il ruolo dei rappresentanti dei pazienti è centrale per una loro evoluzione positiva grazie alla loro azione di monitoraggio e feedback sulle singole realtà per correggere il tiro.

L'obiettivo è una cooperazione organizzata tra i pazienti, soggetti destinatari dell'assistenza e delle cure, e le strutture che le forniscono, per migliorare l'efficienza e la sostenibilità nei singoli sistemi sanitari nazionali, promuovendo allo stesso tempo l'opportunità di equo accesso alle migliori tecniche diagnostiche, ai farmaci innovativi e ai protocolli più avanzati per tutti i cittadini europei, indipendentemente da dove essi risiedono.

MR la Rivista

La Rivista delle Malattie Rare



raddoppia e diventa anche FAD

La proposta educazionale di MR aumenta: a partire da maggio 2018, ogni numero della rivista sarà collegato ad una **FAD** (Formazione a Distanza), con erogazione dei crediti formativi ECM

www.malattierare.eu

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

Infezioni respiratorie ricorrenti: quando sospettare la discinesia ciliare primaria (PCD)



Gioia Piatti
Dipartimento di Fisiopatologia Medica e dei Trapianti, Università degli Studi di Milano, Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milano

Le infezioni respiratorie ricorrenti, causate per lo più da virus, ma anche da batteri, possono interessare fino al 25% dei bambini sotto l'anno di età e il 18% dei bambini di età compresa tra 1 e 4 anni (1) e rappresentano pertanto una sfida diagnostica pressoché quotidiana per il pediatra che deve dirimere se una rinite persistente o un'otite media secretiva oppure una bronchite catarrale, problemi comuni nei bambini in età pre-scolare, siano sottesi o meno da una patologia genetica o da uno stato di immunodeficienza, primaria o secondaria.
Quando si parla di infezioni respiratorie ricorrenti si fa riferimento ad una diagnosi di 8 o più episodi infettivi respiratori per anno nel bambino di età minore di 3 anni oppure di 6 o più episodi infettivi respiratori nel bambino con più di 3 anni di età; questi criteri possono essere lievemente differenti se varia il sito di infezione interessato (2). Nell'adulto tale problema è meno frequentemente riscontrabile, a meno che non vi siano delle comorbilità che favoriscono la recidiva degli episodi infettivi.

Diagnosi differenziale

Quando il pediatra o lo specialista pneumologo oppure l'internista si trovano a dover far luce eziologicamente su questo problema, devono anzitutto effettuare una diagnosi differenziale tra diverse patologie che possono manifestarsi con aspetti clinici comuni e devono richiedere l'esecuzione di esami specifici (Tab. 1).
La presenza di una ricorrenza infettiva a carico delle vie respiratorie impone una diagnosi differenziale in primo luogo con le sindromi da immunodeficienza e la Fibrosi Cistica (FC), oppure può essere sostenuta da anomalie anatomiche a carico dell'albero respiratorio; inoltre vanno indagati un eventuale deficit di alfa-1-antitripsina o la possibile presenza di asma bronchiale e di reflusso gastro-esofageo.
Una volta effettuate le indagini di primo livello, e se queste risultano negative, si può pensare ad una patologia più rara quale la Discinesia Ciliare Pri-

Tab. 1 Esami da effettuare inizialmente per la diagnosi differenziale nelle infezioni respiratorie ricorrenti

• Test di screening per la fibrosi cistica (test del sudore, test genetico per la ricerca delle mutazioni tipiche della fibrosi cistica)
• Dosaggio delle immunoglobuline, comprese le IgE e le sottoclassi di IgG
• Anticorpi anti-virus, anti-Mycoplasma pneumoniae
• Autoanticorpi
• Dosaggio di alfa-1-antitripsina
• Test di funzionalità dei granulociti neutrofili
• Studio delle sottopopolazioni linfocitarie su sangue periferico e/o BAL
• Rx torace
• Spirometria
• PHmetria esofagea (quando indicata)

Non esiste una singola caratteristica specifica della PCD, la diagnosi viene raggiunta in base a sintomi, segni e risultati di esami dedicati

Fig. 1

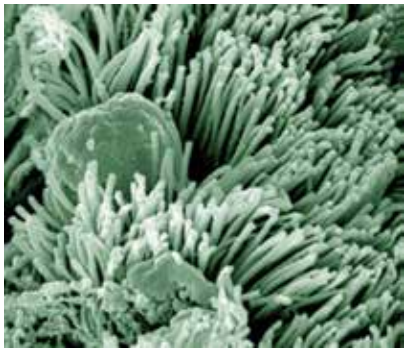


Immagine al microscopio elettronico a scansione che mostra l'aspetto fisiologico della mucosa respiratoria: le cellule mucipare caliciformi sono intercalate alle cellule ciliate (5.000 x)

maria (PCD), che presenta una diagnostica più complessa e sofisticata. La diagnosi viene derivata in base a sintomi, segni e risultati di esami dedicati, considerati nel loro insieme, poiché non esiste una singola caratteristica specifica della malattia.

Epidemiologia

La PCD è una malattia "rara" con una prevalenza di 1: 20.000, in cui l'attività ciliare è anomala: essa è caratterizzata dalla presenza di infezioni ricorrenti dell'albero respiratorio, sia a carico delle alte che delle basse vie, e nel 50% dei casi circa, è accompagnata da anomalie di posizione degli organi interni. Quando queste anomalie, definite "eterotassie", sono presenti, è ovviamente più facile porre il sospetto diagnostico; nel caso invece in cui questa caratteristica non sia presente, si assiste spesso ad un ritardo diagnostico. L'età media della diagnosi si attesta sui 4 anni di età, anche se non mancano diagnosi effettuate in età adulta (3). La malattia è stata descritta per la prima volta nel 1933 da Kartagener (4) che ha riportato l'osservazione di 4 pazienti con la triade: sinusite, bronchiettasie e *situs inversus* (posizione degli organi speculare rispetto a quella fisiologica). Si deve tuttavia ad Afzelius, nel 1976, il riconoscimento della presenza di un difetto ultrastrutturale a carico delle cilia (5). Poiché non sempre il *situs inversus* è presente, oggi si preferisce comprendere la sindrome nella denominazione Discinesia Ciliare Primaria.

I pazienti presentano un difetto ultrastrutturale a carico delle cilia, componenti centrali per la clearance mucociliare

Le ciliopatie

La malattia fa parte comunque di un gruppo eterogeneo di malattie ancora più ampio, chiamate genericamente ciliopatie ovvero dovute ad alterazioni delle cilia, soprattutto di quelle respiratorie, ma più raramente, anche di quelle a carico di altri organi ed apparati (6).

La mucosa respiratoria che riveste l'intero apparato respiratorio, a partire dal naso fino alle più piccole diramazioni bronchiali è di tipo ciliato: le cellule ciliate rivestono tutta la superficie delle vie di conduzione dell'aria (Fig. 1), alternandosi alle cellule mucipare caliciformi (in rapporto di circa 5:1) che sono deputate alla secrezione del muco, unitamente alla quota più rilevante di muco secreta dalle ghiandole situate nella tonaca sottomucosa.

Questi due componenti, cilia e muco, sono di fondamentale importanza per una corretto funzionamento del meccanismo di depurazione dell'aria respirata che è la clearance mucociliare: infatti le cilia sono in continuo movimento (circa 600-1200 battiti al minuto) per poter trasportare verso la faringe dove viene deglutito, il sottile film di muco che appoggia sulla loro sommità e che intrappola le sostanze nocive e le particelle inalate (velocità di trasporto mucociliare: 5-10 mm/min.). In questo modo le vie aeree, al di sotto della trachea, vengono fisiologicamente mantenute sterili.

Genetica

La PCD è una malattia congenita, che viene prevalentemente ereditata in modo autosomico recessivo, benché esistano anche segnalazioni per un'ereditarietà di tipo dominante o legata al cromosoma X. Nel caso più frequente di ereditarietà autosomica recessiva, l'individuo che è affetto ha i due genitori che sono portatori dell'allele mutato (eterozigosi); l'individuo affetto ha una mutazione bi-allelica (omozigosi) e a sua volta ha una probabilità molto bassa di avere un figlio con la stessa malattia se il coniuge non è portatore della stessa mutazione. La malattia è più probabile nella progenie di relazioni tra consanguinei ed ha una probabilità 1:4 in ogni concepimento in cui i genitori sono entrambi portatori sani. Tuttavia, in questa sindrome vi è spesso anche un problema di infertilità nel maschio e di sub-fertilità nella donna, correlati ad un'alterata motilità degli spermatozoi e delle cilia delle tube uterine, rispettivamente.

Clinica

I sintomi e i segni clinici della PCD variano in funzione dell'età e tendono ad aumentare con essa: la tabella 2 riporta i sintomi e segni più comuni e la loro relativa frequenza, mentre la tabella 3 riporta le manifestazioni più comuni suddivise secondo l'età.

Alla nascita possono essere presenti

Tab. 2 **Caratteristiche cliniche comuni della PCD (la frequenza varia secondo l'età)**

Organi interessati	Frequenza media
Distress respiratorio neonatale	25-90 %
Rinite cronica	76-88 %
Sinusite cronica	11-92 %
Otite media secretiva	40-100 %
Infezioni respiratorie ricorrenti	84-100 %
Bronchiectasie	60-98 %
Infertilità o sub-fertilità	48-50 %
Situs viscerum inversus	46-69 %
Situs ambiguus	5-10 %

solo pochi sintomi come ad es. il distress respiratorio neonatale o alterazioni della lateralità degli organi, molte volte i sintomi cominciano a manifestarsi solo durante l'infanzia, mentre alcuni sintomi possono essere evidenti solo in età adulta, ad es. l'infertilità. Durante la gravidanza il riscontro di *situs viscerum inversus* impone futuri accertamenti al fine di confermare o escludere la diagnosi, poiché si stima che circa un quarto dei soggetti con tale anomalia sia affetto da PCD (7).

Durante il periodo neonatale tra le manifestazioni più frequenti vi sono il distress respiratorio alla nascita, non altrimenti spiegabile, con tachipnea e desaturazione arteriosa, che talora necessita di ventilazione meccanica, oppure la polmonite.
Più raramente, la presenza di malattie cardiache congenite, che più spesso accompagnano un *situs viscerum* incompleto o forme diverse di eterotassia, specialmente la trasposizione di grossi vasi, possono rappresentare una manifestazione precoce.
Una rinorrea cronica persistente è un altro frequente sintomo d'esordio, spesso già presente in epoca neonatale. La presenza di reflusso gastro-esofageo severo, talora con atresia esofagea è anche possibile, ma più rara.
Durante l'infanzia si evidenziano episodi infettivi ricorrenti a carico delle

I sintomi e i segni clinici della PCD variano in funzione dell'età e tendono ad aumentare con essa: a livello polmonare si evidenziano infezioni ricorrenti a carico delle vie aree, come riniti, sinusiti, otiti, bronchiti, polmoniti o tosse cronica e bronchiectasie

Tab. 3 **Sintomi e segni della PCD nelle diverse epoche della vita**

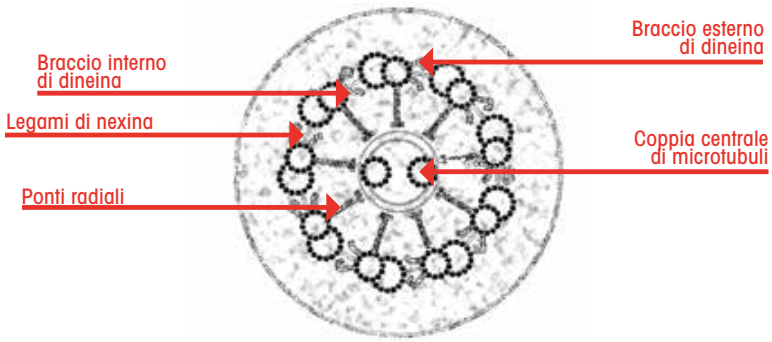
Manifestazioni prenatali	Manifestazioni neonatali	Manifestazioni nel bambino	Manifestazioni nell'adolescente e nell'adulto
Situs inversus totale o eterotassia	Distress respiratorio neonatale in neonato a termine, senza altre cause spiegabili	Otite media secretiva con possibile ipoacusia di tipo trasmissivo	Rinosinusite cronica
Ventricolomegalia cerebrale fetale (lieve)	Rinorrea persistente dai primi giorni di vita	Rinosinusite cronica	Poliposi nasale
	Idrocefalo neonatale idiopatico	Asma "atipica", refrattaria al trattamento	Bronchiectasie con espettorato cronico mucopurulento
	Situs viscerum inversus, eterotassia, polisplenia, (isomerismo sinistro), asplenia (isomerismo destro)	Tosse produttiva cronica	Infertilità maschile
		Atelettasie	Riduzione della fertilità e gravidanza ectopica
		Bronchiectasie prevalenti ai lobi inferiori e al medio	
		Polmoniti ricorrenti	

vie aeree superiori o inferiori: sinusiti, otiti, bronchiti, polmoniti oppure può essere presente una tosse cronica; talvolta si hanno manifestazioni asmatiche, refrattarie alle comuni terapie.
Nell'adulto il quadro è sovente dominato da sinusite cronica, talora con poliposi nasale associata, da infezioni dell'albero bronchiale e da polmoniti ripetute, che portano allo sviluppo di bronchiectasie.
Le bronchiectasie sono prevalentemente di tipo cilindrico e a distribuzione segmentale, più spesso a carico del lobo medio, della lingula e dei segmenti basali: a volte queste sono già presenti in età pediatrica, più spesso si riscontrano in età adulta e si accompagnano a declino funzionale; un ispessimento delle pareti bronchiali è uno dei rilievi radiologici più precocemente riscontrabile.
Le manifestazioni cliniche della malattia sono simili a quelle della FC: la prognosi è comunque buona e il decorso nettamente più positivo rispetto alla FC. La funzione respiratoria, benché tenda a peggiorare con l'età, mostra decrementi minori rispetto alla FC, con una riduzione media del FEV1 pari a 0.8% rispetto al 3.6% riportato per la FC (8).

Indagine ultrastrutturale delle cilia

Mentre la FC è una malattia congenita correlata a modificazioni del film di muco per difettoso funzionamento del canale trans-membrana per il cloro (CFTR), la PCD è invece correlata ad alterazioni dell'ultrastruttura delle cilia respiratorie, prevalentemente all'assenza dei bracci esterni e/o di quelli interni di dineina che rappresenta la proteina contrattile che, in accoppiamento con l'ATP, è responsabile del movimento ciliare.
Tale difetto è visibile al microscopio elettronico a trasmissione esaminando la sezione trasversale delle cilia, specialmente nella parte intermedia del cilio: questo esame è pertanto fondamentale per la diagnosi di PCD. La figura 2 mostra schematicamente la struttura del cilio in sezione trasversale, contenente al suo interno nove coppie periferiche di microtubuli ed una coppia centrale; le coppie periferiche presentano bracci esterni ed interni di dineina e sono connesse tra loro da legami di nexina; le coppie periferiche sono inoltre connesse alla coppia centrale attraverso i ponti radiali.
Nella figura 3 è possibile osservare l'aspetto ultrastrutturale del cilio normale (a sinistra) e nella PCD (a destra).

Fig. 2 Sezione trasversale del cilio



La PCD è correlata ad alterazioni dell'ultrastruttura delle cilia respiratorie, come assenza di bracci esterni e/o interni di dineina che regola il movimento ciliare insieme ad ATP

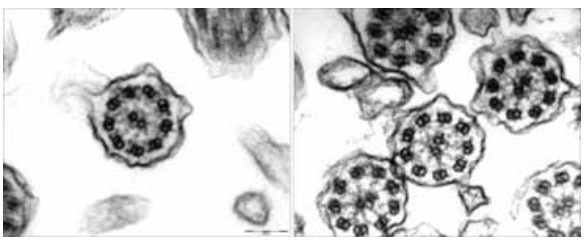
Studio della motilità ciliare

La diagnosi di PCD può essere tuttavia più complessa, perché oltre alle forme classiche in cui è presente tale

Il difetto ultrastrutturale ciliare è visibile al microscopio elettronico a trasmissione, esame fondamentale per la diagnosi

Fig. 3 Immagine al microscopio elettronico a trasmissione

A sinistra, le cilia normali e a destra, le cilia nella PCD, si evidenzia la mancanza del braccio esterno ed interno di dineina (100.000 x).
Per gentile concessione della Dr.ssa MM De Santi, Anatomia Patologica, Università degli Studi di Siena



Tab. 4 **Possibili alterazioni ultrastrutturali nella PCD**

• Assenza totale dei bracci di dineina esterni ed interni	• Assenza o ridotta lunghezza della coppia di microtubuli centrali
• Ridotto numero dei bracci di dineina esterni ed interni	• Trasposizione di coppie di microtubuli
• Assenza totale dei bracci di dineina esterni	• Assenza dei legami di nexina
• Assenza totale dei bracci di dineina interni	• Presenza di corpi basali ma con poche cilia o assenza di cilia
• Bracci di dineina esterni più corti	• Assenza di corpi basali e assenza di cilia
• Assenza dei bracci interni di dineina e dei ponti radiali	

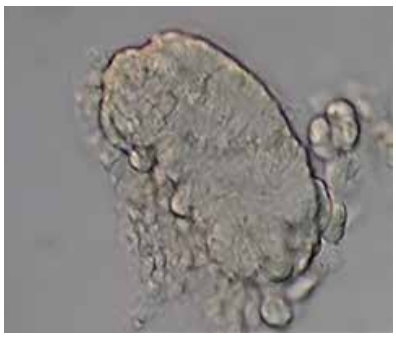
Per riconoscere le alterazioni ultrastrutturali meno comuni si esegue lo studio della motilità ciliare sulle cilia della mucosa nasale o bronchiale, che permette di osservare ex vivo il movimento ciliare ma non di differenziare tra le forme primarie e secondarie

deficit ultrastrutturale, possono esservi forme con alterazioni ultrastrutturali meno comuni (Tab. 4) o addirittura, rari casi senza alterazioni ultrastrutturali, ma caratterizzati solamente da alterazioni funzionali, ovvero unicamente da una riduzione dell'efficienza del battito ciliare.

Complemento dell'indagine ultrastrutturale delle cilia respiratorie è pertanto lo studio della motilità ciliare, che viene effettuato solitamente utilizzando cellule ciliate di provenienza dalla mucosa nasale, prelevate mediante uno "spazzolamento" della mucosa del turbinato nasale inferiore e procedendo nel giro di pochi minuti all'osservazione *ex vivo* del movimento ciliare (Fig. 4).

Naturalmente, tale esame può essere effettuato anche sulle cellule della mucosa bronchiale, qualora sia già programmata l'esecuzione di una fibrobroncoscopia: tale evenienza meno comune, può rendersi necessaria in caso di mancato reperimento di cellule ciliate a livello nasale, dopo aver ripetuto il brushing in diverse occasioni. Con questo esame si ricava un'informazione sulla frequenza del battito ciliare (valori normali medi: 10-12 Hz) e sulla qualità del movimento (se coordinato e flessuoso come di norma, oppure rigido o assente). Negli anni più recenti si è affermata una tecnica di indagine che prevede lo studio della motilità con telecamera ad alta velocità in modo da poter visualizzare in modo più dettagliato il movimento delle cilia "frame by frame". Spesso i pazienti con PCD hanno un movimento ciliare molto ridotto o addirittura assente nella maggior parte dei campi esaminati al microscopio, anche se possono esservi casi in cui il movimento ciliare appare addirittura iperfrequente, ma il movimento non risulta corretto e non consente un efficiente trasporto del film di muco. Le cilia in cui mancano le braccia di dineina sono quelle che mostrano le alterazioni più marcate della motilità e rappresentano circa il 90% delle PCD (9); esse hanno due tipi di movimento asincrono multiplanare: rotazionale "a frullino" oppure "vibrazionale". Invece le cilia in cui mancano i ponti radiali hanno un aspetto afflosciato, con movimento rotatorio a "cavatappi" in due punti dell'assonema, mentre le cilia con difetto di traslocazione mostrano un movimento di flessione della sola parte apicale dell'assonema, mentre la base rimane rigida, il movimento avviene su diversi piani benché la frequenza possa essere ancora normale. Poiché numerose malattie respiratorie di tipo acquisito si accompagnano ad alterazioni della clearance mucociliare, è necessario differenziare la PCD dai difetti ciliari di tipo secondario.

Fig. 4



Frammenti di epitelio ciliato visualizzati al microscopio ottico dotato di dispositivo interferenziale di Nomarsky

Il percorso diagnostico

I due esami sopracitati che fanno parte del complesso ed articolato percorso diagnostico di questa malattia rara, vengono solitamente pre-

Tab. 5 Caratteristiche cliniche rare associate alla PCD

• Patologie cardiache congenite o trasposizioni dei grossi vasi o alterazioni della lateralità
• Atresia esofagea o RGE severo
• Atresia biliare
• Retinite pigmentosa
• Sordità neurosensoriale
• Idrocefalo
• Cisti renali
• Anosmia

Il corretto percorso diagnostico prevede un'attenta valutazione dei risultati delle diverse metodiche ed il coinvolgimento di un'équipe multidisciplinare

ceduti dalla misurazione dell'ossido nitrico nasale che nella PCD ha caratteristicamente un valore molto basso: questo test si è affermato nell'ultimo decennio come test di screening per la PCD. Valori inferiori a 200 ppb nell'adulto e <100 ppb nel bambino sono sospetti per la malattia (10).

Tutti le indagini diagnostiche vanno effettuate in condizioni di benessere o comunque di stabilità clinica per evitare fattori confondenti: poiché come già accennato, lo studio della motilità ciliare non consente di differenziare le discinesie primarie da quelle secondarie, la diagnosi di PCD non può essere posta solamente attraverso il risultato di questa indagine. La diagnosi può derivare solo dall'attenta valutazione dei risultati ottenuti con le diverse metodiche e, sovente, in seguito al coinvolgimento di diverse figure specialistiche oltre al pediatra e al pneumologo, quali l'otorinolaringoiatra, l'audiologo, il genetista, il ginecologo (nell'adulto), l'anatomo-patologo, il radiologo. Va considerato anche che negli ultimi anni si è esteso notevolmente lo spettro clinico di queste malattie conosciute e raggruppate sotto il termine di "ciliopatie", per cui accanto ai sintomi e segni classici possono essere presenti alcuni meno frequenti o rari che però non vanno sottovalutati o tralasciati (Tab. 5): oggi sappiamo ad esempio, che le cilia possono essere presenti in quasi tutti gli organi del corpo umano, sebbene con caratteristiche differenti secondo la sede, che ci sono cilia "mobili" e cilia "non mobili", con prevalente funzione sensoriale, e conosciamo patologie in cui vi sono alterazioni combinate delle cilia mobili e non mobili (11).

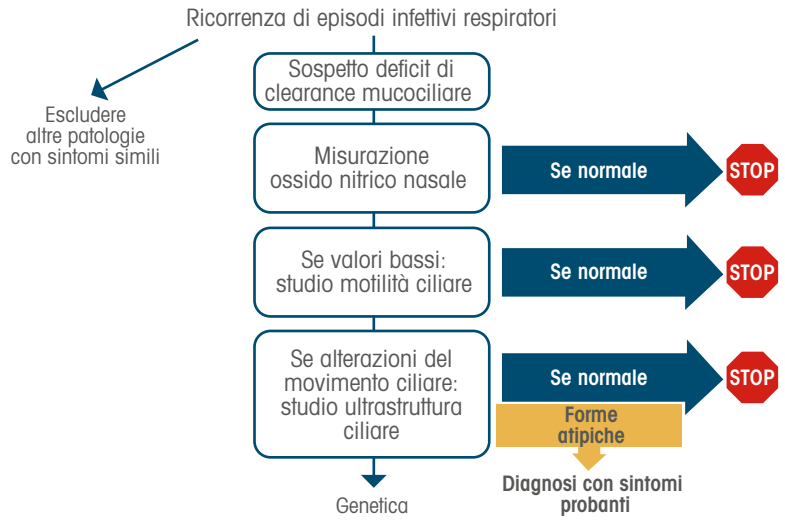
Per questi motivi, il quadro classico finora descritto, può essere più complesso, con la presenza ad es. di idrocefalo o di retinite pigmentosa, o di rene policistico oppure di atresia biliare e cisti epatiche, a testimonianza del coinvolgimento delle cellule ciliate non mobili.

Nella figura 5 è riassunto il percorso diagnostico della PCD.

Anche dal punto di vista genetico, la malattia è eterogenea. L'esame genetico può essere effettuato, anche se la correlazione del gene mutato con la malattia è meno stretta rispetto ad esempio, alla FC. Ad oggi, si conoscono 32 geni che possono essere coinvolti nella PCD (12); considerato tuttavia che le cilia contengono almeno 200 differenti proteine, ciascuna codificata da geni separati, e che vi sono geni che codificano anche per l'assemblaggio e la regolazione delle cilia, si compren-

Accanto a sintomi e segni classici e frequenti non vanno tralasciati quelli più rari per la recente estensione dello spettro clinico delle ciliopatie

Fig. 5 Diagramma che illustra il percorso diagnostico della PCD



de come la malattia sia molto complessa dal punto di vista genetico ed il numero dei possibili geni candidati sia ampio. Alcuni di questi geni codificano per le catene pesanti della dineina e i loro siti di fosforilazione, altri per le tubuline che formano i microtubuli e altri per le proteine che legano le catene pesanti della dineina alle tubuline. In tabella 6 sono riportati i geni descritti in letteratura come possibili responsabili di ciliopatia.

La PCD è molto complessa dal punto di vista genetico e il numero di possibili geni candidati è molto ampio

Tab. 6 Geni coinvolti nella Discinesia Ciliare Primaria

Gene	Difetto ultrastrutturale	Situs inversus	Percentuale di mutazione bi-allelica
DNAH5	Braccio esterno di dineina	Sì	15-21%
DNAI1	Braccio esterno di dineina	Sì	2-9%
DNAI2	Braccio esterno di dineina	Sì	2%
DNAL1	Braccio esterno di dineina	Sì	-
CCD114	Braccio esterno di dineina	Sì	6% delle PCD - ODA
CCD151	Braccio esterno di dineina	Sì	
ARMC4	Braccio esterno di dineina	Sì	
TXNDC3	Difetto parziale braccio esterno di dineina	Sì	-
CCD39	Braccio interno di dineina (IDA) + disorganizzazione assonema	Sì	36-65% delle PCD - IDA
CCD40	Braccio interno di dineina + disorganizzazione assonema	Sì	24-54% delle PCD - IDA
C21orf59	Braccio esterno + interno di dineina	Sì	
SPAG1	Braccio esterno + interno di dineina	Sì	
DYX1C1	Braccio esterno + interno di dineina	Sì	
DNAAF1	Braccio esterno + interno di dineina	Sì	17% delle PCD ODA + IDA
DNAAF2	Braccio esterno + interno di dineina	Sì	12% delle PCD ODA + IDA
DNAAF3	Braccio esterno + interno di dineina	Sì	-
CCD103	Braccio esterno + interno di dineina	Sì	-
HEATR2	Braccio esterno + interno di dineina	Sì	-
LRRC6	Braccio esterno + interno di dineina	Sì	11% delle PCD ODA + IDA
ZMYND10	Braccio esterno + interno di dineina	Sì	
DNAH11	Nessuna anomalia ultrastrutturale	Sì	6%
HYDIN	Nessuna anomalia ultrastrutturale	No	-
RSPH4A	Anomalie app. centrale in poche cilia	No	-
RSPH9	Anomalie app. centrale in poche cilia	No	-
RSPH1	Anomalie app. centrale in poche cilia	No	
CCD164	Assenza ponti nexina + anomalie app. centrale in poche cilia	No	-
CCDC65	Nessuna anomalia ultrastrutturale	No	
MCIDAS	Oligocilia	No	
CCNO	Oligocilia	No	
DNAH8	Sconosciuto	Non noto	
RGPR	Diverse alterazioni	No	
OFD1	Sconosciuto	No	

Ringraziamenti

Si ringrazia il Dr. Luigi Ghilardini per l'assistenza tecnica nell'elaborazione delle immagini.

Bibliografia

1. De Martino M, Ballotti S. The child with recurrent respiratory infections: normal or not? Pediatr Allergy Immunol. 2007; 18: 13-18.
2. Bush A. Recurrent respiratory infections. Pediatr Clin North Am. 2009; 56 (1): 67-100.
3. Coren ME, Meeks M, Morrison I, et al. Primary ciliary dyskinesia: age at diagnosis and symptom history. Acta Paediatrica 2002; 91: 667-669.
4. Kartagener M. Zur pathogenese der bronkiectasien bei situs viscerum inversus. Beitr Klin Tuberk Spezif Tuberkuloforsch,1933; 83: 489-501.
5. Afzelius BA. A human syndrome caused by immotile cilia. Science 1976; 193: 317-319.
6. Brown JM, Witman GB. Cilia and disease. Bioscience 2014; 64: 1126-1137.
7. Hogg C. Primary ciliary dyskinesia: when suspect the diagnosis and how to confirm it. Paediatr Resp Rev 2009; 10: 44-50.
8. Noone PG, Leigh MW, Sannuti A, et al. Primary ciliary dyskinesia. Diagnostic and phenotypic features. AJRCCM 2004; 169:459-467.
9. Chilvers MA, Rutman A, O'Callaghan C. Ciliary beat pattern is associated with specific ultrastructural defects in primary ciliary dyskinesia. J All Clin Immunol 2003; 112: 518-523.
10. Leigh MW, Hazucha MJ, Chawla KK, et al. Standardizing nasal nitric oxide measurement as a test for primary ciliary dyskinesia. Ann Am Thorac Soc 2013; 10 (6): 574-581.
11. Horani A, Ferkol TW. Primary ciliary dyskinesia and associated sensory ciliopathies. Expert Rev Respir Med 2016; 10 (5): 569-576.
12. Daniels ML, Noone PG. Genetics, diagnosis and future treatment strategies for primary ciliary dyskinesia. Expert Opin Orphan Drugs 2015,;3 (1): 31-44.
13. Kurkowiak M, Zietkiewicz E, Witt M. Recent advances in ciliary dyskinesia genetics. J Med Genet 2015; 52: 1-9.
14. Shapiro AJ, Zariwala MA, Ferkol T, et al. Diagnosis, monitoring, and treatment recommendations based on state of the art review. Pediatr Pulmonol 2016; 51 (2): 115-132.

Shire

Crediamo in un futuro migliore per le persone che aiutiamo.

E per noi questo significa avere il coraggio di fare le cose in modo diverso.



Codice: C-ANPROM/IT//0187
Data di preparazione: Agosto 2017



Sindrome polighiandolare autoimmune tipo 2



Olga Eugenia Disoteo, Renato Cesare Cozzi
SSD Diabetologia SC Endocrinologia ASST, Grande Ospedale Metropolitano Niguarda, Milano

Roberta, una ragazza di 24 anni, arriva al Pronto Soccorso del nostro Ospedale nel dicembre 2014 proveniente da altro ospedale per insufficienza renale acuta, acidosi metabolica con iperglicemia, iperkaliemia e iposodiemia.
In anamnesi presenta artrite reumatoide giovanile all'età di 13 anni, trattata inizialmente con steroidi e successivamente con metotrexate, sospeso all'età di 18 anni per remissione clinica, a 16 anni episodio di alopecia areata di breve durata e iperpigmentazione cutanea da circa 10 anni non indagata.
Il quadro clinico all'ingresso risultò suggestivo per iposurrenalismo acuto, confermato dal riscontro di valori indosabili di cortisolemia ed elevati di ACTH, pertanto venne intrapresa terapia infusionale con soluzione fisiologica e sostituiva con idrocortisone endovena.
Inoltre, agli esami mostrava ipotiroidismo primario e diabete mellito tipo 1 all'esordio. Dopo l'inizio della terapia infusionale e sostitutiva steroidea insorse anasarca con versamento ascitico e incremento ponderale di circa 10 chili.
Ecocardiogramma, TAC Total Body e scintigrafia polmonare risultarono negativi; la somministrazione di diuretici portò a rapida risoluzione il quadro clinico che venne ricondotto a sovraccarico di volume in corso di multiple patologie endocrine scompensate.
Durante la degenza vennero effettuati visita reumatologica negativa per ripresa di malattia e screening per altre eventuali patologie autoimmunitarie negativo ad eccezione di anticorpi anti cellule parietali gastriche risultati positivi.
A seguito della stabilizzazione del quadro clinico, della normalizzazione della funzione renale e della risoluzione dello scompenso cardiocircolatorio, la paziente venne dimessa con diagnosi di "Sindrome Polighiandolare autoimmune di tipo 2" caratterizzata da Morbo di Addison, tiroidite di Hashimoto, diabete mellito tipo 1 e terapia con cortone acetato, fludrocortisone, levotiroxina, glargine la sera, lispro ai pasti, secondo conteggio dei carboidrati.
Nei successivi 18 mesi la paziente mantenne buon compenso di circolo, discreto compenso tiroideo e glicemico, dopo un breve periodo di luna di miele, buon controllo dell'iposurrenalismo e normalizzazione dei flussi mestruali in precedenza alterati.
Nel luglio 2016 per intensa astenia, comparsa di nausea, dispnea da sforzo e ortopnea la paziente venne di nuovo ricoverata, con riscontro di scompenso cardiaco destro congestizio, ipertensione polmonare primitiva e versamento pericardico; ecocardiogramma positivo per disfunzione e dilatazione del ventricolo destro, cateterismo destro con evidenza di ipertensione polmonare precapil-

La diagnosi tardiva di SPA-2 ha complicato fortemente il decorso clinico della paziente, con marcato deterioramento del metabolismo glucidico

Tab. 1 **Classificazione delle SPA (3)**

SPA-1	Candidiasi muco cutanea cronica Ipoparatiroidismo cronico Morbo di Addison (almeno 2 presenti)
SPA-2	Morbo di Addison + tireopatia autoimmune e/o diabete mellito tipo 1
SPA-3	Tireopatia autoimmune associata con **3A** diabete mellito tipo 1 **3B** gastrite autoimmune semplice o con anemia perniciosa **3C** vitiligine, alopecia o miastenia gravis
SPA-4	Due o più patologie autoimmuni non incluse nelle precedenti classi

La SPA-2 è caratterizzata dalla presenza di Morbo di Addison associato a tiroidite autoimmune e/o diabete mellito tipo 1

lare severa, assenza di tromboembolia polmonare.
La rivalutazione reumatologica, visti i marker di malattia reumatica negativi, escluse un'associazione con patologia reumatica e l'indicazione a terapie immunodepressive.
A seguito dello scompenso di circolo prevalentemente destro, si osservò un marcato deterioramento del metabolismo glucidico con decisione di modificare la terapia insulinica con introduzione di degludec al posto di glargine. La paziente venne pertanto dimessa oltre che con terapia sostitutiva potenziata per le note patologie endocrine, con ambrisentan e tadalafil per l'ipertensione polmonare.
Nell'ottobre 2016, a seguito di nuovo episodio di scompenso, venne eseguito il test di vasoreattività con ossido nitrico positivo per normalizzazione dei valori pressori polmonari, furono pertanto sospesi ambrisentan e tadalafil e introdotto un calcioantagonista (amlodipina, preferibile nei pazienti diabetici rispetto all'altiazem) a basso dosaggio, con programma di lenta titolazione. In tale ricovero riscontro di disfonia e disfagia per paralisi cordale sinistra.
La valutazione neurologica eseguita nel sospetto di miastenia risultò negativa, e la paralisi fu ascritta a sofferenza del nervo ricorrenziale causata da cardiomegalia destra. Per tale criticità fu iniziato un trattamento logopedico, con rapido miglioramento della sintomatologia, che allo stato attuale appare risolta.
La paziente venne dimessa con amlodipina, furosemide, pantoprazolo, cortone acetato, fludrocortisone acetato, levotiroxina, degludec e lispro e programmata riabilitazione cardiologica oltre a sostegno psicosociale per completamento degli studi e inserimento lavorativo. Allo stato attuale la paziente presenta discreto benessere con ripresa anche dell'attività fisica (nuoto), permangono difficoltà per il compenso glicemico.
Dall'analisi del caso clinico si evince che nella nostra paziente la diagnosi di sindrome poliglandolare autoimmune (SPA) è stata tardiva e tale mancato riconoscimento ha fortemente complicato il decorso clinico della paziente.

Le sindromi poliglandolari autoimmuni

La prima classificazione delle SPA risale al 1980, quando Neufeld e Blizzard (1) proposero quattro tipi principali (Tab. 1).
Nel 2009 sono stati pubblicati i nuovi criteri diagnostici per la SPA-1 basati anche su dati genetici e immunologici per la diagnosi di certezza e di probabilità di questa sindrome poliglandolare (2,3).
Per la diagnosi di certezza occorre che sia soddisfatto uno dei seguenti criteri:

1) presenza di almeno due delle tre patologie "maggiori";
2) presenza di almeno una patologia "maggiore" (in presenza di un fratello o di una sorella con SPA-1);
3) indipendentemente dalla malattia, in presenza di mutazioni del gene AIRE in omozigosi o in eterozigosi combinata.

Per la diagnosi di probabilità è necessario che sia soddisfatto almeno uno dei seguenti criteri:

1) presenza di una patologia maggiore esordita entro i 30 anni di età e di almeno una patologia minore;
2) presenza di una qualsiasi patologia associata a particolari autoanticorpi che sono peculiari della SPA-1, quali: gli anti-interferone-ω (IFNAbs), gli anti-triptofano idrossilasi (TPHAbs), gli anti-aromatic L-amino acids decarboxylase (AADC), gli anti-NACHT leucinerich protein (NALP-5).

La diagnosi si basa sul riscontro di una insufficienza funzionale delle ghiandole colpite e della presenza in circolo di anticorpi organo-specifici

Sindrome plurighiandolare autoimmune di tipo 1 (SPA-1) o *autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy (APECED)*

La SPA-1 è una malattia molto rara, presenta maggiore prevalenza in Finlandia (1 caso/ 25.000 abitanti), in Sardegna (1 caso/14.000), fra gli Ebrei iraniani (1 caso/9.000). In Italia la prevalenza media è di 2-3 casi su 1.000.000 (3,4).

La SPA-1 è una malattia ereditaria su base autosomica recessiva non legata al sesso. E' correlata a mutazioni del gene AIRE (auto-immune regulator), posto sul braccio lungo del cromosoma 21. Questo gene controlla la produzione di fattori trascrizionali espressi nel timo.

La triade classica di manifestazioni della SPA-1 comprende la candidiasi mucocutanea cronica, l'ipoparatiroidismo cronico e il Morbo di Addison, a cui si possono associare altre patologie minori autoimmuni e non autoimmuni (2).

Sindrome plurighiandolare autoimmune di tipo 2 (SPA-2)

La SPA-2 è più frequente della precedente, con una prevalenza di 14-20 pazienti ogni 1.000.000 di abitanti con un incremento di incidenza negli ultimi anni grazie anche alla possibilità di identificare casi con SPA-2 subclinica e/o potenziale.

La malattia può svilupparsi a qualsiasi età, il picco si ha tra i 30 e i 40 anni nel sesso femminile con un rapporto F/M fino a 3,7/1 (4,5). La SPA-2 si caratterizza per l'associazione di Morbo di Addison (sempre presente) con una tiroidite autoimmune e/o il diabete mellito tipo 1.

Spesso sono presenti altre patologie autoimmuni, le più frequenti sono: la menopausa precoce, l'atrofia gastrica cronica con anemia micro o macrocitica, la vitiligine, le malattie reumatiche autoimmuni, l'alopecia, le patologie ematologiche autoimmuni, la celiachia, le patologie neurologiche autoimmuni e le malattie infiammatorie intestinali.

La presenza di anticorpi va rivalutata periodicamente così come la funzione degli organi bersaglio. La SPA-2 è abitualmente associata con HLA di classe II, particolarmente DQ2 e DQ8. Molti pazienti con SPA-2 presentano HLA-DR3 e/o HLA-DR4 (2).

Sindrome plurighiandolare autoimmune di tipo 3 (SPA-3)

La SPA-3, come proposto da Neufeld (3) e come modificata dal gruppo di Betterle (6,7), rappresenta l'associazione di una tiroidite autoimmune con altre malattie autoimmuni (con esclusione del Morbo di Addison).

La SPA-3 può essere suddivisa in quattro sottogruppi (**3A, 3B, 3C, 3D**). La 3A è costituita dall'associazione tra tiroidite autoimmune con altre endocrinopatie autoimmuni (tra cui il diabete mellito di tipo 1), la 3B tra tiroidite autoimmune e patologie autoimmuni del tratto gastrointestinale e del fegato, la 3C tra tiroidite autoimmune e patologie autoimmuni della cute, del sistema nervoso ed emopoietico e, infine, la 3D tra tiroidite autoimmune e malattie reumatiche autoimmuni e vasculiti (7).

Sindrome plurighiandolare autoimmune di tipo 4 (SPA-4)

La SPA-4 è una combinazione che comprende tutte le possibili associazioni tra malattie autoimmuni che non trovano collocazione nei gruppi precedenti. Per esempio, in un paziente affetto da DM-1 l'associazione con una gastrite autoimmune o con la celiachia o con la vitiligine rappresenta una SPA-4.

Terapia

La gestione dei pazienti affetti da sindrome polighiandolare autoimmune consiste nel trattamento delle singole patologie presenti con terapie sostitutive e/o con la supplementazione delle carenze vitaminiche determinate dalla ridotta o assente funzionalità degli organi bersaglio coinvolti nella reazione autoimmunitaria.

Allo stato attuale non è disponibile una terapia in

Poiché il 10-25% dei soggetti con una malattia autoimmune tende nel corso della vita a svilupparne un'altra, è importante ripetere il monitoraggio degli anticorpi per le patologie più frequenti, con un'attenta sorveglianza clinica dei sintomi anche atipici o inusuali

grado di arrestare lo sviluppo delle patologie connesse all'autoimmunità, anche se numerosi tentativi sono in corso con farmaci in grado di mediare la risposta anticorpale.

Resta imprescindibile per i pazienti affetti da sindrome polighiandolare autoimmune la disponibilità di un team multidisciplinare che oltre a scegliere la terapia più appropriata mantenga monitorato anche lo sviluppo di nuove possibili patologie autoimmuni.

E' utile ricordare che, in pazienti che presentano compromissione di una o più ghiandole endocrine in associazione o meno a patologie immunologiche a carico di altri apparati, la possibilità di trovarsi di fronte a una sindrome polighiandolare autoimmune deve essere sempre considerata.

A tal proposito è importante ricordare che il 10-25% dei soggetti con una malattia autoimmune tende nel corso della vita a svilupparne almeno un'altra; al fine di consentire una diagnosi precoce di tali comorbilità occorre monitorare regolarmente i principali esami sierologici anticorpali per le patologie immunitarie di più frequente riscontro, mantenendo un'attenta sorveglianza clinica su sintomi e segni anche atipici o inusuali.

Bibliografia

1. Neufeld M, Blizzard RM. Polyglandular autoimmune diseases. In: Pinchera A, Doniach D, Fenzi GF, Baschieri L, eds. Symposium on autoimmune aspects of endocrine disorders. New York: Academic Press 1980 pp. 357-65.
2. Husebye ES, Perheentupa J, Rautemaa R, et al. Clinical manifestations and management of patients with autoimmune polyendocrine syndrome type I. J Intern Med 2009;265:514-29.
3. Betterle C, Salvà M, Sabbadin C, Garelli S. La sindrome poliendocrina autoimmune di tipo 1 in Italia. L'Endocrinologo 2016; 17:10-20.
4. Betterle C, Scarpa R, Garelli S, et al. Addison's disease: a survey on 633 patients in Padova. Eur J Endocrinol 2013;169:773-84.
5. Betterle C, Garelli S, Salvà M. La sindrome poliendocrina di tipo 2 in Italia. L'Endocrinologo 2015:16;68-76.
6. Betterle C, Dal Pra C, Mantero F, et al. Autoimmune adrenal insufficiency and autoimmune polyendocrine syndromes: autoantibodies, autoantigens, and their applicability in diagnosis and disease prediction. Endocr Rev 2002;3:327-64.
7. Betterle C, Presotto F. Autoimmune polyendocrine syndromes (APS) or multiple autoimmune syndromes (MAS). In: Walker SE, Jara LJ, eds. Handbook of systemic autoimmune diseases. Endocrine Manifestations of Autoimmune diseases. Elseviers Publisher 2008.



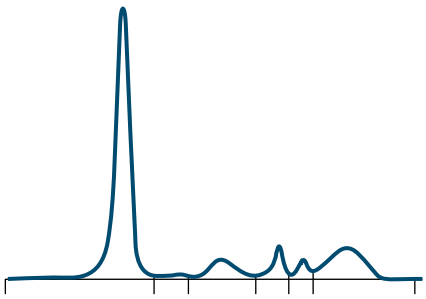
Deficit severo di alfa1-antitripsina con coinvolgimento epatico e polmonare



Ilaria Ferrarotti, Davide Piloni, Stefania Ottaviani, Angelo G. Corsico
Centro per la Diagnosi e il Coordinamento del registro del Deficit di Alfa1-antitripsina, IRCCS Policlinico S. Matteo, SC Pneumologia, Università degli Studi di Pavia, Pavia

Valentina, 52 anni, contatta spontaneamente il nostro Centro perché ritiene che "quella carenza di alfa1-antitripsina riscontrata 16 anni prima non sia così irrilevante come le hanno sempre detto e possa avere una relazione con le frequenti bronchiti stagionali che la costringono a lunghi periodi di assenza dal lavoro".

Fig. 1 **Elettroforesi delle sieroproteine**



Elettroforesi delle sieroproteine

Frazionali	%		int. rif. %		
Albumina	**61,9**		55,8 - 66,1		
Alfa 1	**2,2**	<	2,9 - 4,9		
Alfa 2	**9,0**		7,1 - 11,8		
Beta 1	**5,9**		4,7 - 7,2		
Beta 2	**3,9**		3,2 - 6,5		
Gamma	**17,1**		11,1 - 18,8	**A/G**	**1,62**

Si può notare la riduzione della frazione alfa1 e l'appiattimento del picco elettroforetico corrispondente

La storia clinica di Valentina inizia all'età di 37 anni per un aumento delle transaminasi. Ad un controllo ematochimico successivo si riscontra un appiattimento del picco delle alfa1 globuline all'elettroforesi siero proteica (Fig. 1**) e, nello specifico, una carenza quantitativa di alfa1-antitripsina (AAT) pari a 39 mg/dL (valori di riferimento 90-200 mg/dL).**

Nei 5 anni successivi vengono riscontrati frequenti movimenti delle transaminasi – riportati "da normali a 100" - e all'età di 42 anni l'agobiopsia epatica, eseguita per inquadrare il problema epatico, riporta una fibrosi da lieve a modesta degli spazi portali, in assenza di significativa flogosi, e isolati accumuli intracitoplasmatici di materiale PAS diastasi positivo.

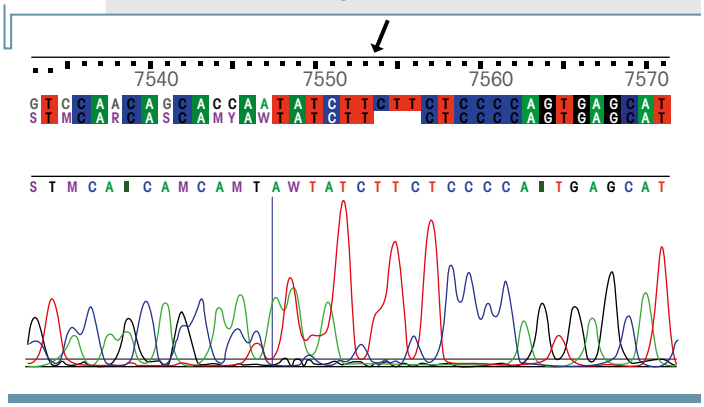
Valentina esegue ad intervalli regolari i dosaggi di AAT, che risultano sempre decisamente inferiori alla norma e all'età di 45 anni viene sottoposta al test genetico per deficit di AAT (AATD).

Il test, limitato alla ricerca delle due mutazioni patologiche più frequenti S e Z, riporta la presenza della mutazione S in uno dei due alleli e l'assenza

Il deficit di AAT è associato ad un aumentato rischio di sviluppare enfisema polmonare e, in misura minore, epatopatia cronica

della mutazione Z. E' noto che l'eterozigosi per la mutazione S ha una rilevanza clinica minima (1) per cui non vengono eseguiti ulteriori accertamenti per caratterizzare in maniera puntuale la problematica.
Intorno ai 50 anni, Valentina, che fuma 4-5 sig/die dall'età di 14 anni ed è esposta professionalmente a polveri poiché lavora come carteggiatrice in un mobilificio, inizia ad accusare frequenti episodi bronchitici sempre preceduti da sindromi da raffreddamento. Una TC torace di controllo eseguita a 51 anni evidenzia alterazioni fibrotiche ad entrambi gli apici polmonari e ispessimento dell'interstizio peribronchiale ad entrambe le basi, senza lesioni focali sospette.
Quando Valentina si presenta al nostro Centro per approfondire i disturbi polmonari che ormai si sono fatti sempre più importanti, riferisce una maggior dispnea da sforzo a volte associata a tachicardia.
Esegue prove respiratorie funzionali che mostrano volumi statici e dinamici nei limiti di norma con una diffusione del monossido di carbonio ai limiti inferiori della norma (FEV1 93% pred.; FVC 96% pred.; TLC 89% pred; FEV1/FVC 82%; DLCO 83% pred); il test del cammino mostra una normale tolleranza all'esercizio fisico (560 metri percorsi; SatO2 97-96%; FC 56-68 bpm).
La nuova TAC torace ad alta risoluzione portata in visione mostra la comparsa di minima componente enfisematosa biapicale ed unica lesione cistica nel LM.

Fig. 2 **Cromatogramma rappresentante la mutazione Mmalton in eterozigosi** (indicata dalla freccia)



Il deficit di AAT è una condizione sotto-diagnosticata e uno dei più comuni disordini ereditari gravi a livello mondiale

La diagnosi

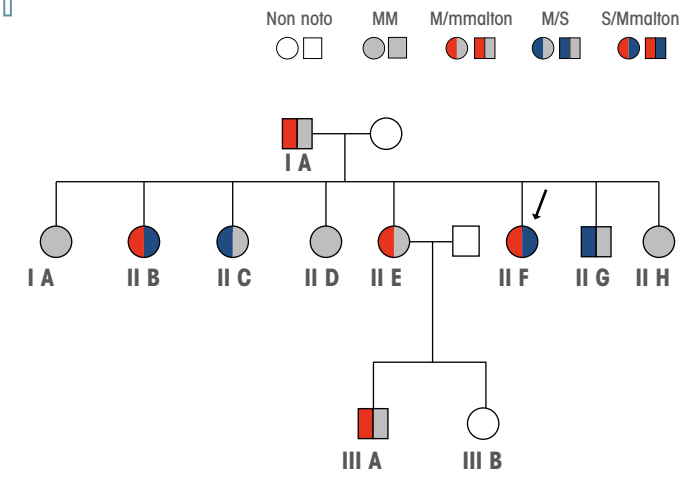
Alla luce del quadro clinico e tomografico, nel sospetto che ci potesse essere "qualcosa di più" della sola mutazione S, si decide di sottoporre Valentina a nuove indagini biochimiche e genetiche. Le analisi biochimiche confermano la carenza plasmatica di AAT con un valore di 59 mg/dL, in assenza di attivazione di proteine di fase acuta. Analisi genetiche più accurate e complete (2) evidenziano la presenza di due mutazioni deficitarie, S e Mmalton, entrambe in eterozigosi, deponendo per un genotipo eterozigote composto PI* S/Mmalton.
La mutazione deficitaria Mmalton consiste nella delezione di una Fenilalanina all'aminoacido 52 della proteina AAT (Fig. 2) ed è fortemente polimerogenica, portando alla formazione di corpi di inclusione PAS diastasi positivi a livello intraepatico (3,4).
La mutazione S, lievemente deficitaria, ha un indice di polimerizzazione lieve (5), ma quando è associata ad altre mutazioni polimerizzanti, non si esclude la formazione di polimeri misti (6). Il genotipo PI*S Mmalton è pertanto legato ad un deficit severo di AAT ed è associato ad un alto rischio di manifestazioni epatiche e polmonari tipiche del AATD.

Screening familiare e follow up

Valentina ha una famiglia numerosa; entrambi i genitori sono di origine campana e provengono dallo stesso paese. Le suggeriamo pertanto di sottoporre i familiari di primo grado alle indagini biochimiche e genetiche volte a diagnosticare il AATD.
La figura 3 mostra i risultati dello screening familiare.
Una sorella maggiore della paziente (II B) di 57 anni mostra le stesse mutazioni del gene SERPINA1

(genotipo PI* S/Mmalton).
In questo caso la sorella è ex-fumatrice (17,5 pacchetti/anno) ed impiegata nella stessa azienda della sorella, sebbene con mansioni diverse; i successivi accertamenti pneumologici mostrano volumi statici e dinamici nei limiti di norma (FEV1 94% pred.; FVC 109% pred.; DLCO 92% pred.) e la valutazione dell'elastanza epatica tramite fibroscan mostra valori compatibili con assenza di fibrosi epatica (4,7 KPa).

Fig. 3 **Risultati dello screening familiare**



Albero familiare. Valentina (II F) è il caso indice indicato dalla freccia.

Riflessioni e conclusioni

Il AATD è una condizione autosomica ereditaria causata da una varietà di mutazioni nel gene dell'alfa1-antitripsina (definita anche protease inhibitor, PI) ed è associata ad un aumentato rischio di sviluppare enfisema polmonare precoce e, in misura minore, epatopatia cronica (7).
Gli studi epidemiologici indicano quanto una malattia rara come il AATD sia, in realtà, una condizione sotto-diagnosticata e uno dei più comuni disordini ereditari gravi a livello mondiale(8).

La mutazione deficitaria Mmalton può comportare lo sviluppo di quadri clinici anche più gravi rispetto alle varianti deficitarie più comuni S e Z

Un altro spunto di riflessione è rappresentato dal notevole ritardo diagnostico esistente tra la comparsa dei primi sintomi e la diagnosi completa di AATD, che è in media di 6 anni in Europa (9), e di 8 anni in Italia (10).
L'importanza di una diagnosi precoce per ridurre i fattori di rischio concomitanti come fumo, alcool, esposizione professionale a polveri ed abitudini alimentari scorrette, nonché la disponibilità della terapia sostitutiva per gli individui affetti da patologia polmonare associata ad AATD ha spinto e incoraggiato la comunità scientifica nello stabilire e rafforzare i programmi di screening nei paesi sviluppati e nell'implementazione dei vari Registri Nazionali di AATD.
Per migliorare le procedure diagnostiche e per diminuire la discrepanza tra i casi di AATD attesi e diagnosticati, il documento di consenso ATS/ERS (11) raccomanda l'esecuzione di test diagnostici per pazienti adulti sintomatici con enfisema, BPCO o asma con ostruzione incompleta e reversibile delle vie aeree; individui con inspiegabile patologia epatica; individui asintomatici ma con ostruzione persistente delle vie respiratorie, diagnosticata sulla base di test di funzionalità respiratoria, ed esposti a fattori di rischio (fumo di sigaretta, esposizione a polveri); adulti con pannicolite necrotizzante.
Tra gli alleli deficitari più comuni, le varianti alleliche S e Z di origine caucasica sono le più diffuse nelle popolazioni di origine caucasoide, anche se esistono anche altre mutazioni più rare, che possono comportare lo sviluppo di quadri clinici patologici simili, o in alcuni casi anche più gravi, rispetto alle varianti deficitarie più comuni.
In Italia la frequenza di mutazioni patologiche rare è molto elevata; mediamente le varianti rare comprendono il 2-4% dei casi AATD nei Registri Europei, il Registro Italiano ne conta ben il 20% (10).
Di conseguenza, un approccio diagnostico valido e completo non deve dimenticare la valutazione di mutazioni patologiche rare, diverse dalle più comuni S e Z.

Bibliografia

1. Dahl M, Hersh CP, Ly NP, et al The protease inhibitor PI*S allele and COPD: a meta-analysis. Eur Respir J. 2005;26:67-76.
2. Ferrarotti I, Scabini R, Campo I, et al. Laboratory diagnosis of alpha1-antitrypsin deficiency. Transl Res. 2007;150:267-74.
3. Curiel DT, Holmes MD, Okayama H, et al. Molecular basis of the liver and lung disease associated with the alpha 1-antitrypsin deficiency allele Mmalton. J Biol Chem. 1989;264:13938-45.
4. Joly P, Guillaud O, Hervieu V, et al. Clinical heterogeneity and potential high pathogenicity of the Mmalton Alpha 1 antitrypsin allele at the homozygous, compound heterozygous and heterozygous states. Orphanet J Rare Dis. 2015;10:130.
5. Gooptu B, Dickens JA, Lomas DA. The molecular and cellular pathology of α1-antitrypsin deficiency. Trends Mol Med. 2014;20:116-27.
6. Mahadeva R, Chang WS, Dafforn TR, et al. Heteropolymerization of S, I, and Z alpha1-antitrypsin and liver cirrhosis. J Clin Invest. 1999;103:999-1006
7. Greene CM, Marciniak SJ, Teckman J, et al. α1-Antitrypsin deficiency. Nat Rev Dis Primers. 2016;2:16051.
8. de Serres FJ, Blanco I. Prevalence of α1-antitrypsin deficiency alleles PI*S and PI*Z worldwide and effective screening for each of the five phenotypic classes PI*MS, PI*MZ, PI*SS, PI*SZ, and PI*ZZ: a comprehensive review. Ther Adv Respir Dis. 2012;6:277-95.
9. Köhnlein T, Janciauskiene S, Welte T. Diagnostic delay and clinical modifiers in alpha-1 antitrypsin deficiency. Ther Adv Respir Dis. 2010;4:279-87.
10. Luisetti M, Ferrarotti I, Corda L, et al. Italian registry of patients with alpha-1 antitrypsin deficiency: general data and quality of life evaluation. COPD. 2015;12 S1:52-7.
11. American Thoracic Society, European Respiratory Society. American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: standards for the diagnosis and management of individuals with alpha1-antitrypsin deficiency. Am J Respir Crit Care Med 2003;168:818e900.



GM-CSF inalatorio nella Proteinosi Alveolare Polmonare Autoimmune refrattaria al trattamento standard

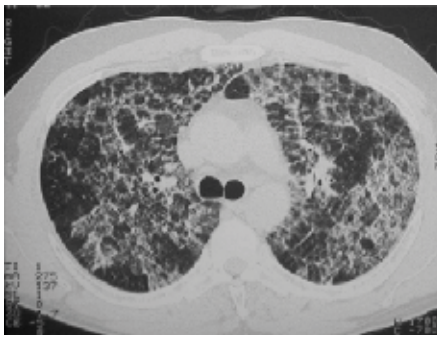


Francesca Mariani[1], Elena Paracchini[1], Davide Piloni[2], Zamir Kadija[1], Elena Salvaterra[1], Laura Divizia[1], Giuseppe Rodi[3], Carmine Tinelli[4], Federica Meloni[1,2], Ilaria Campo[1]
[1]SC Pneumologia, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia; [2]Dipartimento di Medicina Interna e Terapia Medica, Sezione di Pneumologia, Università di Pavia, Pavia; [3]Dipartimento di Emergenza e Urgenza, Anestesia e Rianimazione, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia; [4]Servizio di Biometria e Statistica, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia

La proteinosi alveolare polmonare (PAP) è una malattia rara polmonare caratterizzata dall'accumulo di proteine del surfactante e lipidi all'interno degli alveoli ed è causata da un difetto del catabolismo dei macrofagi alveolari che determina in ultima analisi un'alterata omeostasi del surfactante (1).
La PAP si presenta in forma congenita, autoimmune e secondaria. La forma più frequente è la PAP autoimmune, rappresentando più del 90% dei casi, ed è associata alla presenza di autoanticorpi anti-GM-CSF (fattore stimolante colonie granulocitiche macrofagiche). Gli anticorpi anti-GM-CSF determinano un'alterata maturazione macrofagica, impedendo la funzione di clearance del surfactante (2), e potrebbero essere la base delle infezioni ricorrenti associate alla PAP, inibendo l'attività antibatterica dei granulociti neutrofili (3).
La forma congenita è causata dalla presenza di mutazioni a carico del gene codificante per il recettore macrofagico di GM-CSF (4).
La forma secondaria si presenta in associazione a neoplasie ematologiche, esposizione a sostanze inorganiche o tossicità da immunosoppressori.
Le manifestazioni cliniche sono estremamente eterogenee, comprendendo quadri caratterizzati da dispnea da sforzo ad esordio insidioso, tosse e dispnea così come quadri che decorrono asintomatici (31%) (5); inoltre, può essere presente ippocratismo digitale causato dalla compromissione degli scambi e del rapporto ventilazione-perfusione.
La progressione della malattia è molto variabile e spazia dalla risoluzione spontanea all'insufficienza cardio-respiratoria.
I reperti tomografici sono caratterizzati da opacità a vetro smerigliato a mosaico, associate ad ispessimenti interlobulari che in combinazione costituiscono il caratteristico pattern ad acciottolato (crazy paving) delle PAP. La diagnosi si formula in considerazione dell'analisi del lavaggio bronco-alveolare, dei reperti istologici, delle caratteristiche HRTC del torace; nelle forme autoimmuni si basa sulla positività della ricerca di anticorpi anti-GM-CSF.
Il gold standard di terapia è a tutt'oggi il lavaggio polmonare massivo. La metodica, che non è attualmente standardizzata (6,7), consiste nella rimozione fisica del surfactante accumulato ed è gravata da elevata variabilità di risposta clinica (8,9).

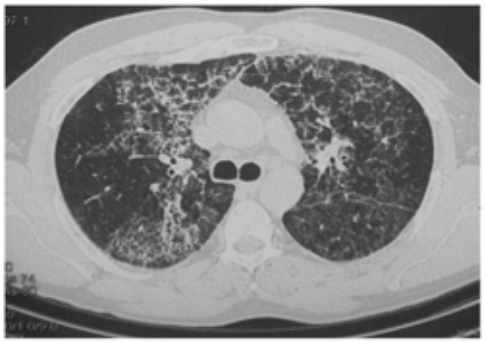
Nella PAP autoimmune, gli anticorpi anti-GM-CSF determinano un'alterata maturazione macrofagica, impedendo la funzione di clearance del surfactante

Fig. 1 **HRCT del torace al momento della diagnosi**



Il reperto tomografico con pattern ad acciottolato è caratteristico della proteinosi alveolare polmonare

Fig. 2 **HRCT del torace dopo il trattamento di plasmaferesi**



Dopo plasmaferesi, è ancora evidente malattia residua con importante coinvolgimento del polmone destro

Caso clinico

Nel 2004 ad un paziente maschio di 40 anni è stata diagnosticata una PAP autoimmune sulla base della biopsia polmonare, delle immagini HRTC del torace e sul riscontro di elevati livelli di anticorpi anti-GM-CSF su siero (Fig. 1).

In considerazione della diffusione bilaterale del tipico pattern HRTC, aggravata dall'insorgenza di insufficienza respiratoria progressiva, il paziente è stato sottoposto a lavaggio polmonare massivo. La procedura è stata svolta in anestesia generale nell'UO di Rianimazione I della Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, infondendo 30 litri di soluzione fisiologica calda in ogni polmone che sono stati poi recuperati a caduta e dopo percussione manuale dell'emitorace. Il beneficio clinico ottenuto dopo il trattamento è stato limitato e di breve durata, infatti nel 2005 il paziente è stato sottoposto ad ulteriori due lavaggi polmonari massivi, rispettivamente a febbraio e ad agosto.

Data la scarsa risposta alla terapia d'elezione, sulla base di un precedente caso clinico riportato in letteratura (10), il paziente è stato sottoposto a plasmaferesi al fine di rimuovere parte degli anticorpi anti GM-CSF circolanti (11). In particolare, tra febbraio e marzo 2006 il paziente è stato sottoposto a 10 sedute di plasmaferesi; ogni seduta prevedeva lo scambio di un volume limitato di plasma (1.5L) in modo da ridurre il rischio di complicanze, quali infezioni e trombofilia.

Anche questo programma terapeutico non ha determinato significativi miglioramenti clinici o tomografici (Fig. 2), mentre si documentava una riduzione dei livelli sierici di anticorpi neutralizzanti GM-CSF, da 250 mcg/ml a 130 mcg/ml.

Dopo il trattamento con plasmaferesi, sono stati effettuati altri tre lavaggi polmonari massivi (marzo 2006, luglio 2006, maggio 2007) ed è stato documento un ulteriore decremento dei livelli di anticorpi anti-GM-CSF fino a 56 mcg/ml mentre i reperti HRTC del torace mostravano la persistenza di malattia residua di grado moderato.

Il paziente ha mostrato stabilità clinica fino al gennaio 2010 quando è stata riportata la ricomparsa di dispnea da sforzo associata ad un sensibile peggioramento dell'ossiemia (da 81 mmHg di luglio 2009 a 64.9 mmHg), nonostante le prove di funzionalità respiratoria non siano peggiorate significativamente. Il paziente è stato quindi sottoposto a controllo HRTC del torace che ha evidenziato la persistenza di infiltrati polmonari associati ad un pattern ad acciotolato.

In seguito all'approvazione del Comitato Etico della Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo di Pavia, il paziente è stato candidato al trattamento con rGM-CSF inalatorio (sargramostim) ad uso compassionevole. Il rGM-CSF inalatorio è stato somministrato in due 2 fasi, utilizzando lo strumento Akita 2 (Vectura), il quale combina un nebulizzatore a vibrazioni ed un compressore a controllo computerizzato del

flusso inalatorio e del volume inalato (12). Alla fase acuta di 12 settimane (250 mcg/die per 5 giorni a settimana) è seguita una fase di mantenimento di 6 mesi (250mcg/die per 2 giorni ogni 2 settimane), con una sospensione di un mese tra le due fasi. Le visite di follow-up sono state eseguite a 3,10,18 e 30 mesi ed in seguito annualmente.

Al termine della terapia il paziente è stato rivalutato con prove di funzionalità respiratoria e HRTC del torace (Fig.3).

E' stato documentato un significativo miglioramento della DLCO% (p=0.013) e di FVC% (p=0.23) ed un trend positivo del FEV1% (Fig.4), mentre gli scambi gassosi sono rimasti stabili.

Il coinvolgimento polmonare, valutato secondo uno score TC di profusione polmonare (13), era significativamente ridotto. In conclusione, dall'avvio della terapia con rGM-CSF inalatorio il paziente non ha mostrato deterioramento clinico funzionale, sia a breve che a medio-lungo termine e non sono stati eseguiti ulteriori lavaggi polmonari massivi. Non sono stati riportati eventi avversi al farmaco.

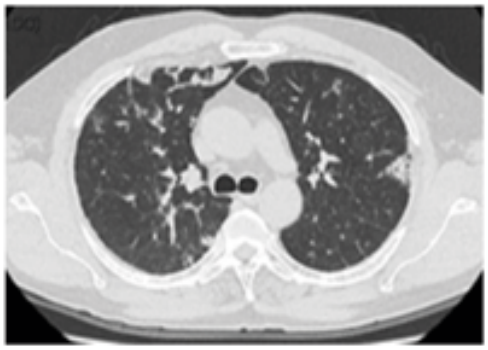
Discussione

Il caso descritto mostra una malattia ricorrente, non controllata dalla reiterata terapia standard. Nonostante il lavaggio polmonare massivo rappresenti ad oggi il gold standard terapeutico per la PAP, il riscontro di livelli elevati di anticorpi neutralizzanti anti-GM-CSF, nel siero dei pazienti affetti da PAP autoimmune, ha posto il razionale per l'impiego del trattamento con plasmaferesi (10). L'ipotesi era che riducendo i livelli sierici di anticorpi neutralizzanti si sarebbe ottenuto un miglioramento del catabolismo macrofagico del surfactante. Tuttavia, nonostante le ripetute sedute di plasmaferesi, non abbiamo ottenuto né un miglioramento clinico né una diminuzione del numero di lavaggi polmonari massivi necessari.

La scoperta del coinvolgimento macrofagico e degli anticorpi neutralizzanti anti-GM-CSF, ha portato all'utilizzo del rGM-CSF come potenziale approccio terapeutico nei pazienti affetti da PAP.

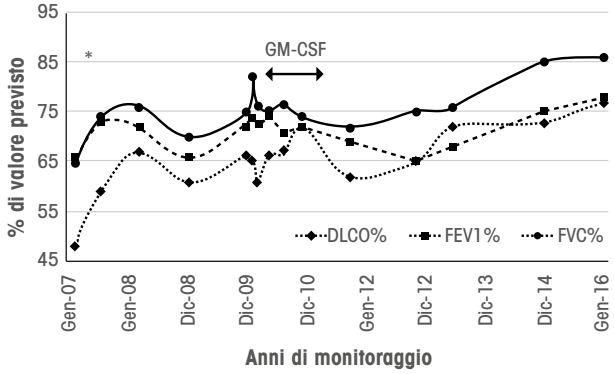
In studi precedenti sono state considerate sia la somministrazione sottocutanea che inalatoria. In un primo studio 14 pazienti affetti da PAP autoimmune sono stati trattati con dosi incrementali di GM-CSF sottocutaneo (5-20 mcg/Kg/die) per 3 mesi (14). In un secondo studio, a 21 soggetti con PAP autoimmune è stato somministrato GM-CSF sottocutaneo, a dosi incrementali (5-18 mcg/Kg/die), per un periodo di 6-12 mesi (15). Le due produzioni scientifiche hanno osservato una

Fig. 3 **HRCT del torace dopo il trattamento con GM-CSF inalatorio**



In seguito a terapia con GM-CSF inalatorio si evidenzia la risoluzione quasi completa degli infiltrati polmonari

Fig. 4 **Monitoraggio della funzionalità respiratoria dall'ultimo lavaggio polmonare massivo**



La freccia nera indica la durata della terapia con rGM-CSF.

Il miglioramento della funzionalità respiratoria si è mantenuto nel medio-lungo termine e il paziente non è più stato sottoposto a lavaggi polmonari massivi

risposta clinica positiva ma transitoria alla somministrazione sottocutanea e un tasso di risposta in meno del 50% dei pazienti trattati.
D'altra parte, per quanto concerne la via inalatoria il tasso di riposta a rGM-CSF riportato dagli studi di Wylam (16) e Tazawa (17) è stato del 68%, con nessun evento avverso al farmaco. Il primo è uno studio retrospettivo condotto su 12 affetti da PAP autoimmune che sono stati trattati con rGM-CSF inalatorio al dosaggio di 250 mcg/die ogni due settimane (un paziente ha necessitato l'incremento della dose a 500 mcg/die ed un diverso periodo di trattamento); nel secondo studio sono stati trattati 35 pazienti affetti da PAP autoimmune secondo uno schema che prevedeva una fase d'induzione (250 mcg/die per 8 giorni su 14 per 6 cicli), seguita da una fase di mantenimento (125 mcg/die per 4 giorni su 14 per 6 cicli).
Poiché nella PAP autoimmune lo spazio alveolare è il luogo deputato in cui avviene l'interruzione del segnale del GM-CSF, con conseguente alterazione della clearance del surfactante, è ragionevole proporre una supplementazione di questa molecola direttamente per via inalatoria.

Sulla base di questi dati ed alla luce del fallimento delle precedenti terapie, abbiamo quindi candidato il paziente alla terapia con rGM-CSF inalatorio. Dall'inizio della terapia inalatoria il paziente non è più stato sottoposto a lavaggi polmonari massivi. Inoltre abbiamo documentato un significativo miglioramento della funzionalità polmonare, in termini di FVC% e DLCO%, e si è evidenziato un trend positivo del FEV1%. Coerentemente con i dati funzionali, l'interessamento polmonare alla HRTC del torace si è gradualmente ridotto durante la terapia con rGM-CSF inalatorio.
La nostra esperienza ha dimostrato per la prima volta la superiore efficacia del trattamento con rGM-CSF inalatorio rispetto al gold standard e alle terapie non convenzionali in pazienti refrattari. Il trattamento eseguito ha, inoltre, determinato un significativo e persistente miglioramento che è durato anni dopo la fine della terapia.
In conclusione, i nostri risultati sembrano indicare che la terapia inalatoria con rGM-CSF sia in grado di aumentare la risposta clinica in caso di malattia refrattaria, riducendo la necessità di effettuare lavaggi polmonari massivi.

Bibliografia

1. Trapnell BC, Whitsett JA, Nakata K. Pulmonary alveolar proteinosis. N Engl J Med 2003; 349(26): 2527-2539.
2. Sakagami T, Uchida K, Suzuki T, et al. Human GM-CSF autoantibodies and reproduction of pulmonary alveolar proteinosis. N Engl J Med 2009; 361(27): 2679-2681.
3. Uchida K, Beck DC, Yamamoto T, et al. GM-CSF autoantibodies and neutrophil dysfunction in pulmonary alveolar proteinosis. N Engl J Med 2007; 356(6): 567-579.
4. Suzuki T, Sakagami T, Young LR, et al. Hereditary Pulmonary Alveolar Proteinosis: Pathogenesis, Presentation, Diagnosis, and Therapy. Am J Respir Crit Care Med 2010; 182(10):1292-304.
5. Inoue Y, Trapnell BC, Tazawa R, et al. Characteristics of a Large Cohort of Autoimmune Pulmonary Alveolar Proteinosis Patients in Japan. Am J Respir Crit Care Med 2008; 177: 752-762.
6. Campo I, Luisetti M, Griese M, et al. WLL International Study Group. Whole lung lavage therapy for pulmonary alveolar proteinosis: a global survey of current practices and procedures. Orphanet J Rare Dis 2016; 11(1):115-124.
7. Campo I, Luisetti M, Griese M, et al. A Global Survey on Whole Lung Lavage in Pulmonary Alveolar Proteinosis. Chest 2016; 150:251-253.
8. Seymour JF, Presneill JJ. Pulmonary alveolar proteinosis: progress in the first 44 years. Am J Respir Crit Care Med 2002; 166(2): 215-235.
9. Beccaria M, Luisetti M, Rodi G, et al. Long-term durable benefit after whole lung lavage in pulmonary alveolar proteinosis. Eur Respir J 2004; 23(4): 526-531.
10. Bonfield TL, Kavuru MS, Thomassen MJ. Anti-GM-CSF titer predicts response to GM-CSF therapy in pulmonary alveolar proteinosis. Clin Immunol 2002; 105: 342–350.
11. Luisetti M, Rodi G, Perotti C, et al. Plasmapheresis for treatment of pulmonary alveolar proteinosis. Eur Respir J 2009; 33(5):1220-1222.
12. Luisetti M, Kroneberg P, Suzuki T, et al. Physical properties, lung deposition modeling, and bioactivity of recombinant GM-CSF aerosolised with a highly efficient nebulizer. Pulm Pharmacol Ther 2011; 24(1):123-127.
13. Akira M, Inoue Y, Yamamoto S, Sakatani M. Non-specific interstitial pneumonia: findings on sequential CT scans of nine patients. Thorax 2000; 55:854–859.
14. Seymour JF, Presneill JJ, Schoch OD, et al. Therapeutic efficacy of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in patients with idiopathic acquired alveolar proteinosis. Am J Respir Crit Care Med 2001; 163:524-531.
15. Venkateshiah SB, Yan TD, Bonfield TL, et al. An open-label trial of granulocyte macrophage colony stimulating factor therapy for moderate symptomatic pulmonary alveolar proteinosis. Chest 2006; 130:227-237.
16. Wylam ME, Ten R, Prakash UB, et al. Aerosol granulocyte-macrophage colony-stimulating factor for pulmonary alveolar proteinosis. Eur Respir J 2006; 27:585-593.
17. Tazawa R, Trapnell BC, Inoue Y, et al. Inhaled granulocyte/macrophage-colony stimulating factor as therapy for pulmonary.



Il riordino della Rete per le Malattie Rare della Regione Friuli Venezia Giulia



Bruno Bembi
Direttore Centro di Coordinamento Regionale per le Malattie Rare
Coordinatore Scientifico Azienda Sanitaria Universitaria Integrata di Udine

Il 1 giugno del 2017 la Regione Friuli Venezia Giulia ha concluso l'iter di revisione della "Rete Regionale per le Malattie Rare".
Si è trattato di una vera e propria riforma del sistema delle cure per i malati rari, a 15 anni di distanza del recepimento delle direttive dalla legge 297/2001, da cui era nato il primo modello di rete nazionale delle malattie rare.
La realtà disegnata nel 2002 aveva individuato 52 presidi di riferimento, situati in 9 differenti aziende sanitarie di un territorio con una popolazione complessiva di 1.216.134 abitanti. Si trattava di presidi che in quella fase pionieristica erano spesso costituiti da un reparto o a volte anche dal singolo professionista, operanti negli ospedali regionali. Realtà individuate sull'autocertificazione di un'expertise specifica dichiarata per una o più patologie inserite nell'elenco nazionale delle malattie rare.
In quest'arco di tempo la realtà è profondamente mutata, sia a livello nazionale che delle Regioni. Le reti regionali si sono strutturate in tutte le Regioni e sono stati realizzati anche i relativi registri regionali, stabilendo una rete di raccolta dati che dal territorio arriva al Registro Nazionale dell'Istituto Superiore di Sanità.
Questo flusso di dati ha delineato un quadro complessivo sempre meno approssimato dell'entità delle malattie rare nel Paese e nei suoi diversi territori. Si sono intensificati i rapporti con le associazione laiche, portando ad uno scambio di punti di vista utile ad identificare le risposte più appropriate ai bisogni dei malati, favorendo la realizzazione condivisa di piani diagnostico-terapeutici dedicati.

> Obiettivo finale del percorso è garantire un'erogazione delle cure il più vicino possibile al domicilio del paziente, nel contesto del modello "hub and spoke"

In Regione Friuli Venezia Giulia, nel contesto della riforma sanitaria regionale approvata del 2014, sono state evidenziate due priorità: la prima di superare un'organizzazione dei presidi di riferimento ormai anacronistica, parcellizzata in "piccoli" centri, spesso in concorrenza tra loro, e la seconda di sviluppare un rapporto di stretta integrazione tra i presidi di ambito ospedaliero ed il sistema di cura territoriale, luogo di vita dei pazienti.
Si è venuta così a configurare una risposta articolata sulle seguenti componenti: a) l'identificazione di una rete di presidi hub di riferimento, incentrata sui 3 ospedali di rilievo nazionale (Trieste, Udine, Pordenone) e sui 2 Istituti di Ricerca e Cura a Carattere Scientifico (l'Istituto Materno Infantile Burlo Garofolo di Trieste e il Centro di Ricerca Oncologica di Aviano) presenti in Regione. (Tab. 1); b) riconoscimento istituzionale dell'integrazione con la rete spoke, costituita dagli ospedali regionali di rete e dai distretti territoriali, comprendente anche i medici di medicina generale ed i pediatri convenzionati; c) l'abbandono della strada

Tab. 1 **Presidi hub di riferimento**

Reti per gruppo di malattie		Pres. Coord.	Struttura	Presidi della Rete
1	M. Infettive	ASUIUD	Clin. M. Inf.	ASUIUD - ASUITS
2	Tumori Rari	IRCCS - CRO	Oncologia	IRCCS - CRO, ASUIUD, IRCCS - B.G.
3-4	M. Ghiandole Endocrine e Metabolismo	ASUIUD	C.C.R.M.R.	ASUIUD, ASUITS, IRCCS - B.G., CRO, ASS 5 PN
5	Malattie Sistema Immunitario	IRCCS - B.G.	Clin. Ped.	IRCCS - B.G., CRO, ASUIUD
6	M. del Sangue	IRCCS - B.G.	Onco-emat.	IRCCS - B.G., ASUIUD, ASUITS, ASS 5 PN, IRCCS - CRO
7	M. del Sistema Nervoso	ASUIUD	Neurologia	ASUIUD, ASUITS, ASS 5, IRCCS - B.G.
8	M. dell'Apparato Visivo	ASS5 PN	Oculistica	ASS 5, ASUIUD, ASUITS, IRCCS - B.G.
9	M. del Sistema Circolatorio	ASUITS	Cardiologia	ASUITS, ASUIUD, ASS 5 PN
10	M. dell'Apparato Respiratorio	ASUITS	Pneum.	ASUITS, ASUIUD, ASS 5 PN, IRCCS - B.G.
11	M. dell'Apparato Digerente	ASUIUD	Gastroent.	ASUIUD, ASUITS, ASS 5 PN, IRCCS - B.G.
12	M. dell'Apparato Genito-Urinario	ASUIUD, ASS5 PN	Nefrologia	ASUIUD, ASUITS, ASS 5 PN, IRCCS - B.G.
13	M. della Cute e Sottocutaneo	ASUITS	Clin. Derm.	ASUITS, ASUIUD, ASS 5 PN, IRCCS - B.G.
14	M. del Sistema Osteomuscolare	ASUIUD	Clin. Reum.	ASUIUD, ASUITS, ASS 5 PN, IRCCS - B.G.
15-	Malformazioni Congenite	IRCCS - B.G.	Clin. Ped.	IRCCS - B.G., ASUIUD
16	M. dell'Osso	IRCCS - B.G.	Ortopedia	IRCCS - B.G., ASUIUD, ASUITS, ASS 5 PN

Configurata per ciascun gruppo di malattie una rete unica, composta dai professionisti dei diversi presidi che, oltre a garantire ai malati i diritti previsti (primo fra tutti la certificazione di malattia), favorisce un approccio omogeneo e multidisciplinare della presa in carico

del riconoscimento di "presidio per malattia" e la creazione di 16 reti regionali riferite ai "gruppi di malattia", previsti dal decreto di riordino LEA del marzo 2017. Quest'ultimo punto rappresenta la vera rivoluzione del sistema, perché stabilisce per ogni gruppo di malattie una rete inter-pares, multidisciplinare, coordinata dal presidio di riferimento regionale con maggior esperienza e casistica.

Per arrivare a questo, momento cruciale è stata la scelta della modalità di selezione dei presidi, che si è basata su un percorso di autovalutazione mediante una griglia valutativa composta da 11 item comprendenti 5 filoni di attività:

1. documentata casistica, esperienza e dotazione di servizi complementari
2. supporto a pazienti e familiari
3. attività di formazione e aggiornamento
4. partecipazioni a reti di malattia nazionali ed internazionali
5. attività scientifica e di ricerca.

Ai presidi candidati è stato richiesto di descrivere l'attività dell'ultimo triennio, prevedendo per ogni item un punteggio variante da 0 a 3. Si è così ottenuta una graduatoria che ha permesso l'identificazione di un presidio coordinatore per ogni rete.

Tab. 2 **Funzioni delle reti hub per gruppo di malattia e dei suoi presidi (Regione FVG)**

- Definizione diagnostica
- Rilascio del certificato di esenzione
- Formulazione dei piani terapeutici e presa in carico dei pazienti
- Interazione con i nodi periferici della rete (spoke)
- Implementazione del Registro Regionale
- Informazione all'utenza e alle associazioni dei malati
- Attività di ricerca
- Mantenimento dei rapporti con il Centro regionale Malattie rare
- Partecipazione ai tavoli tecnici regionali e nazionali in funzione del gruppo nosologico di pertinenza

Con questo percorso abbiamo configurato per ciascun gruppo di malattie una rete unica, composta dai professionisti dei diversi presidi che, oltre al compito di garantire ai malati i diritti previsti (primo fra tutti la certificazione di malattia), ha lo scopo di favorire un approccio omogeneo e multidisciplinare della "presa in carico".

In un'accezione ottimale la "rete" dovrebbe identificare un presidio funzionale unico, articolato sul territorio, dove elemento portante sia la cooperazione e non la concorrenza. L'obiettivo finale del percorso è quello di garantire un'erogazione delle cure il più vicino possibile al domicilio del paziente, nel contesto del modello "hub and spoke".

Di questo sistema il Centro di Coordinamento Regionale per le Malattie è la "cabina di regia", per la sua funzione epidemiologica di raccolta dei dati e gestione del registro delle malattie rare e per l'azione di trade-union e di coordinamento dell'attività delle varie reti.

Un momento cruciale è stato quello dell'attivazione delle reti, che è avvenuta attraverso una serie di incontri programmati con tutti i professionisti coinvolti ed ha portato all'identificazione delle regole di funzionamento e alla definizione degli obiettivi di lavoro per il primo anno di attività.

Le funzioni dei presidi di riferimento e del presidio coordinatore di ciascuna rete sono sintetizzati nelle tabelle 2 e 3, mentre le regole che definiscono le relazioni interne alle reti e che costituiscono il terreno comune su cui iniziare a lavorare sono descritti nella tabella 4. I temi su cui ogni rete sarà chiamata a lavorare nel 2018 comprendono:

a. l'elaborazione di 2 piani diagnostico-terapeutico-assistenziali (PDTA);
b. la preparazione per l'anno 2018 di un evento formativo ECM, rivolto a MMG e PLS;
c. l'attivazione di un percorso di transizione dall'età pediatrica a quella adulta.

Si tratta di obiettivi che prevedono una forte attenzione ai bisogni del territorio e alla costruzione di un'interazione con i suoi servizi, ma che implicano anche la strutturazione di un rapporto persistente con le associazioni dei pazienti, seppure nel rispetto dei differenti ruoli.

Un elemento finale, per molti versi sorprendente nella realtà quotidiana di "aggressività" e inclinazione alla protesta facile in cui oggi viviamo, è stato il riscontro di una predisposizione positiva, di desiderio di collaborazione dimostrati dalla totalità dei medici coinvolti.

"Far rete" non deve essere solo un termine di moda, ma una realtà praticata: è questa la scommessa sulla quale dobbiamo investire e stiamo investendo.

Tab. 3 Ruolo del presidio coordinatore di una rete per gruppo di MR (Regione FVG)

- Garantire il flusso informativo tra presidi della rete
- Recepire, proporre, coordinare proposte e gruppi di lavoro
- Coordinare l'identificazione di laboratori di riferimento
- Coordinare la realizzazione di PDTA
- Convocare le riunioni della rete
- Rapportarsi con il Centro di Coordinamento Regionale MR
- Rapportarsi con la direzione centrale salute

Tab. 4 Regole e obiettivi 2018

Regole di funzionamento delle reti per gruppo di malattia (Regione FVG)

- Ad inizio anno si stabiliscono gli obiettivi da perseguire
- Riunioni quadrimestrali della rete
- Riunione semestrale con il coordinamento MR
- Relazione annuale da inviare a:
  - Coordinamento MR
  - Direzione Centrale Salute

Obiettivi 2018 delle reti per gruppo di malattia (Regione FVG)

- Identificare e sviluppare 2 PDTA per malattia o gruppo
- Attivare un percorso di transizione per malattia o gruppo
- Organizzare un corso di aggiornamento ECM rivolto agli operatori del territorio, MMG, PLS
- Incontro semestrale con il Coordinamento Regionale MR
- Censire le Associazioni di Malati e sviluppare un programma di incontri informativi

Il Centro svolge la funzione di raccolta dei dati e gestione del registro MR e l'azione di trade-union e di coordinamento

La Rivista delle Malattie Rare

ANNO II - N. 1 FEBBRAIO 2018
QUADRIMESTRALE DI ATTUALITA' IN MEDICINA

ISBN: 9788899343392

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)

@ 2018 **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