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. 3 ottobre 2018

MR la Rivista

La Rivista delle Malattie Rare



L'opinione

Stefania Pozzi
La valutazione psicologica nelle malattie rare complesse

review
L'atresia congenita digiuno-ileale complessa. Nuove possibilità di trattamento
D. Falchetti, L. Corasaniti, U. Cavallari, M. Pellegrino

il caso clinico
La crioglobulinemia mista HCV correlata: dalla diagnosi alla terapia
D. Filippini, M. Vinci, S. Jann, L. Belloli, V. Campanella, C. Casu, M. Di Cicco, M. Muscarà, M. Romano, E. Schito, E. Verduci, M. Puoti, O. Epis

pagina dismorfologica
Acondroplasia: e se fossimo ad un passo dal cambiarne la storia naturale?
S. Tajé, C. Colombo, R. Onesimo, G. Zampino, A. Selicorni



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

Percezioni, élite e popolo nelle malattie rare *B. Bembi* 5

review

L'atresia congenita digiuno-ileale complessa: nuove possibilità di trattamento
D. Falchetti, L. Corasaniti, U. Cavallari, M. Pellegrino 7

l'opinione

La valutazione psicologica nelle malattie rare complesse *S. Pozzi, P. Prandoni, M. Mazza* 16

il caso clinico

La crioglobulinemia mista HCV correlata: dalla diagnosi alla terapia *D. Filippini, M. Vinci, S. Jann, L. Belloli, V. Campanella, C. Casu, M. Di Cicco, M. Muscarà, M. Romano, E. Schito, E. Verduci, M. Puoti, O. Epis* 20

La mastocitosi sistemica *E.A. Pastorello, J.W. Schroeder, C. Mirone, M. Chevallard, S. Cantoni* 25

pagina dismorfologica

Acondroplasia: e se fossimo ad un passo dal cambiarne la storia naturale?
S. Tajé, C. Colombo, R. Onesimo, G. Zampino, A. Selicorni 29

ricerca e innovazione

Il ruolo dell'infermiere di ricerca negli studi sulle malattie rare *J. Di Benedetto, S. Baldovino, C. Cadar, V. Oddone, S. Sciascia, D. Roccatello* 36

letteratura

Nuove opportunità terapeutiche per l'amiloidosi ereditaria da transtiretina *L. Obici, G. Merlini* 39

politica sanitaria

Regione Lombardia - Rete regionale per le malattie rare *M. Bersani* 42

highlights

La terapia chaperonica nuova frontiera nelle malattie lisosomiali: l'esempio del migalastat nella malattia di Fabry *B. Bembi* 44

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/richiediRivista** potrete accedere al modulo da compilare per ricevere gratuitamente la rivista al vostro indirizzo.

MR
La Rivista delle Malattie Rare



Percezioni, élite e popolo nelle malattie rare



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

Alcuni mesi fa ho avuto il piacere di scambiare alcune opinioni sul funzionamento della sanità nella regione in cui abito, il Friuli Venezia Giulia, con una signora affetta da una patologia retinica rara. La signora si lamentava del fatto che nella sanità, come nella società, "nulla funziona".
Non stava a me questionare sul "nulla funziona" nella società, ma rispetto alla sanità mi interessava molto cosa voleva intendere con il suo "nulla funziona".
Con passione, lei mi spiegò che i medici "non spiegano", che le infermiere sono scontrose ed irritabili e gli impiegati maleducati. A quel punto insistetti per comprendere quale fosse stata la sua esperienza terapeutico-assistenziale e lei, molto contenta, mi rivelò che stava ricevendo delle terapie molto costose, cui non aveva avuto difficoltà ad afferire in tempi rapidi, che veniva seguita con regolarità presso l'ambulatorio di riferimento, che stava per venir sottoposta ad un intervento chirurgico (dopo un'attesa di 20-30 giorni) ed infine di non avere speso un euro di tasca sua! In conclusione mi stava illustrando un'ottima sanità, ma maleducata: tra la sua espressione "niente funziona" e la realtà non vi era alcun legame.
Ora non sempre è così, ma il clima negativo in cui è oggi immersa la nostra società è certamente il prodotto di una distorsione della realtà. Dal punto di vista psichiatrico la distorsione della realtà è un sintomo, non raro, che rientra in determinati quadri di malattia mentale. Nel caso di cui parliamo, fa parte di una sofferenza sociale che avrebbe bisogno di cure importanti e non di venir fomentata.
Perché ne parliamo su questa rivista? Perché nel nostro piccolo possiamo contribuire, attraverso la buona cura delle malattie rare, a curare una patologia che, come dimostra la storia, rara non è.
Da esperti di settori iper-specialistici abbiamo il dovere di comprendere e spiegare la realtà in cui operiamo, per realizzare noi stessi e far capire ai cittadini che il livello di cure ed assistenza cui oggi siamo abituati e a cui possono afferire tutti non è scontato. Anzi è un bene che va gelosamente custodito ed è il risultato di un progresso sociale lungo e faticoso che può finire. Nello stesso tempo è il risultato degli studi e dei sacrifici di ricercatori e clinici, che sono parte dell'élite scientifica che il Paese produce e di cui deve essere orgoglioso. Triste e povera moralmente è una società che contrappone "popolo ad élite", la storia ce lo dovrebbe insegnare.
A noi professionisti della sanità il compito quindi di completare la nostra cultura tecnico-scientifica maturando attenzione olistica ai bisogni dei malati, ai cittadini il compito di maturare e sostenere un'educazione civica che abbia fiducia nei suoi esperti, ricordando che essi sono il risultato del sistema educativo di una società e del suo popolo.

Bruno Bembi

MR la Rivista

La Rivista delle Malattie Rare



raddoppia e diventa anche FAD

La proposta educazionale di MR aumenta:
ogni numero della rivista è 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

MR La Rivista delle Malattie Rare

L'atresia congenita digiuno-ileale complessa: nuove possibilità di trattamento



Diego Falchetti[1], Lucia Corasaniti[1], Ugo Cavallari[2], Maristella Pellegrino[1]
[1]S.C. Chirurgia Pediatrica, Grande Ospedale Metropolitano Niguarda, Milano; [2]SS Genetica Medica - S.C. Analisi Chimico-Cliniche e Microbiologia, Grande Ospedale Metropolitano Niguarda, Milano

Definizione, incidenza ed epidemiologia

L'intestino tenue nel suo tratto libero nella cavità peritoneale, fra il legamento di Treitz e la valvola ileo-cecale, durante la fase dell'organogenesi può subire anomalie e alterazioni di calibro in forma di atresia o di stenosi. Per atresia congenita digiuno-ileale si intende la completa ostruzione del lume del piccolo intestino in uno o più tratti. Le ostruzioni incomplete o parziali - stenosi intestinali - riconoscono gli stessi fenomeni causali delle atresie, sono molto meno frequenti e fenotipicamente danno origine a manifestazioni cliniche meglio tollerate e più tardive.

L'atresia rappresenta la quasi totalità di questi casi, ed ha una incidenza di circa 1:1500 nati vivi, senza sostanziale differenza fra i sessi.

L'atresia digiuno-ileale è quindi tra le più comuni anomalie congenite del piccolo intestino e la causa principale di ostruzione intestinale nei neonati. La prematurità è riconosciuta come un fattore di rischio per lo sviluppo di atresia digiuno-ileale.

Si definisce pretermine un neonato che nasca prima della 37ma settimana di età gestazionale. Le cause di nascita pretermine sono numerose e complesse, la sua fisiopatologia è per lo più sconosciuta, ma è noto il coinvolgimento di fattori predisponenti materni, fetali e placentari. Tra questi i principali includono: emorragia ante-partum, fattori meccanici correlati all'utero, alterazioni ormonali, infezioni batteriche e stati infiammatori.

Anche il basso peso alla nascita costituisce un fattore di rischio importante: un terzo dei pazienti con atresia digiunale, un quarto di quelli con atresia ileale e più della metà di quelli con atresia multipla presentano un peso alla nascita nettamente inferiore alla media.

Cenni storici

Goeller nell'anno 1683 fu probabilmente il primo a fornire una descrizione di atresia ileale. Altri casi sono stati riportati rispettivamente nel 1773 e nel 1779 da Calder e da Osiander.

> L'atresia digiuno-ileale è tra le più comuni anomalie congenite del piccolo intestino e la causa principale di ostruzione intestinale nei neonati

Nei primi anni del 1800, Voisin confezionò una enterostomia in un'atresia ileale e Meckel ne pubblicò una revisione accennando a possibili fattori eziologici della malformazione. Nel 1889 Bland-Sutton propose una classificazione dei vari tipi di atresia e avanzò l'ipotesi che tali difetti potessero avvenire in sede di eventi obliterativi embriologici come ad esempio un'atrofia del dotto vitellino. Nel 1894 Wanitschek tentò, con esito infausto, la prima resezione e anastomosi per atresia intestinale. Nel 1902 Tandler propose la prima teoria eziopatogenetica. Il primo caso trattato con successo mediante anastomosi è quello descritto da Fockens nel 1911.

Genetica

I casi di atresia digiuno-ileale sono solitamente unici nella famiglia. Sono state tuttavia descritte alcune famiglie con più soggetti colpiti da atresia del digiuno o dell'ileo, come riportato ad esempio nella prima segnalazione di Mishalany e Najjar con 4 individui affetti in una fratria di diciotto (1). In tali casi, la presenza di due o più fratelli o sorelle colpiti da atresia, figli di genitori sani spesso consanguinei, supporta l'ipotesi di una trasmissione di tipo autosomico recessivo (2), con

rischio riproduttivo per i genitori pari al 25% ad ogni concepimento. I casi familiari descritti sono clinicamente eterogenei, ma corrispondono prevalentemente ai tipi IIIb (*apple-peel syndrome*) e IV della classificazione di Grosfeld (3).

Tra le forme familiari, esiste una rara condizione di atresia multipla che può interessare ogni punto del tratto gastrointestinale, definita atresia intestinale multipla ereditaria (*Hereditary Multiple Intestinal Atresia* - HMIA). Si tratta di una patologia genetica a trasmissione autosomica recessiva con maggior prevalenza in popolazioni di origine franco-canadese, che determina lesioni intestinali atresiche multiple con calcificazioni omogenee intraluminali in associazione con un'immunodeficienza combinata. Il decesso si verifica nella maggior parte dei pazienti entro i due anni di età. La patologia è causata da mutazioni bi-alleliche nel gene TTC7A (Tetratricopeptide Repeat Domain 7A) che codifica per una proteina espressa nelle cellule epiteliali del timo e dell'intestino (4). Il deficit di TTC7A sembra determinare un aumento dell'attività delle Rho-chinasi, con conseguente alterazione della polarità, della crescita e della differenziazione delle cellule epiteliali intestinali ed alterazione dell'omeostasi delle cellule immunitarie (5).

Altra condizione sindromica rara caratterizzata da atresia digiuno-ileale è la sindrome di Strømme: gli individui affetti presentano atresia intestinale di tipo IIIb, anomalie oculari, microcefalia e talvolta il coinvolgimento di altri apparati (renale, cardiovascolare). In alcuni casi la condizione è letale in epoca precoce, mentre altri pazienti presentano una normale sopravvivenza, con o senza disabilità intellettiva. La trasmissione è anche in questo caso autosomica recessiva e la patologia è stata associata a mutazioni di CENPF, gene centrosomico già implicato in altre ciliopatie fetali (6).

Nei casi di riscontro prenatale e postnatale è necessario considerare l'ipotesi diagnostica di fibrosi cistica con approfondimenti sul gene CFTR ed eventuale consulenza genetica per la famiglia

Ad eccezione delle rare forme sindromiche citate, l'atresia digiuno-ileale tende a presentarsi come malformazione isolata, se non quando secondaria ad altro difetto (es. gastroschisi), e si riscontrano ulteriori anomalie congenite solo in una piccola percentuale di casi a carico dell'apparato gastrointestinale, del distretto genitourinario, del cuore o del sistema nervoso centrale (7). Manifestazioni extra-intestinali tendono ad essere più frequenti nelle atresie digiunali piuttosto che nelle atresie ileali.

È inoltre noto che il 9-11% dei soggetti con atresia digiuno-ileale è affetto da fibrosi cistica. Il meccanismo di insorgenza dell'atresia è legato all'ileo da meconio. In tutti i casi di riscontro prenatale e postnatale di atresia digiuno-ileale è pertanto necessario prendere in considerazione l'ipotesi diagnostica di fibrosi cistica ed avviare il bambino ad approfondimenti diagnostici sul gene CFTR ed eventuale consulenza genetica per la famiglia (7-8). Tale associazione ha infatti rilevanti implicazioni diagnostiche e prognostiche.

Patogenesi e classificazione

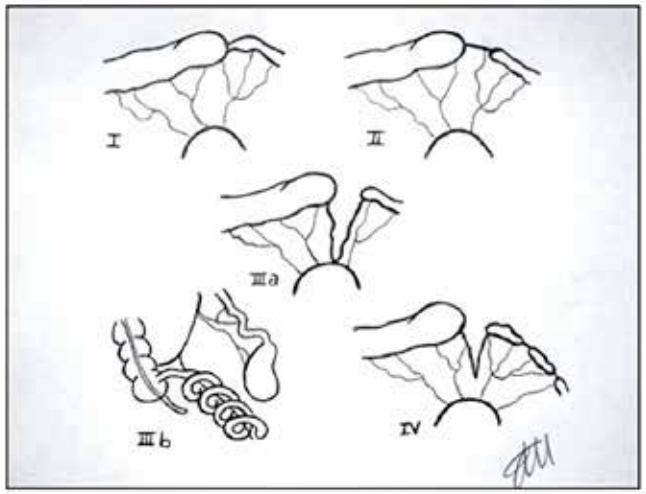
La prima teoria eziopatogenetica proposta da Tandler (1902) sulla genesi delle atresie digiuno-ileali sostiene, quale evento patogenetico caratteristico, la mancata ricanalizzazione del lume intestinale al termine dello stato "solido" dello sviluppo dell'organo.

Nel corso delle prime settimane dell'embriogenesi, il lume intestinale diviene progressivamente più piccolo e temporaneamente si oblitera per la proliferazione delle sue cellule epiteliali. Normalmente avviene una vacuolizzazione per la degenerazione delle cellule epiteliali; ne consegue che l'intestino regolarmente torna ad essere canalizzato alla fine del periodo embrionale, verso la 12ma settimana di gestazione. Dalla mancata formazione di un numero adeguato di vacuoli durante la ricanalizzazione dell'intestino possono derivare anomalie determinanti un'occlusione parziale (stenosi) o completa (atresia) del lume intestinale.

In seguito hanno avuto un ruolo sempre più importante le teorie che riconoscono quale genesi di un'atresia digiuno-ileale, un insulto ischemico intrauterino dell'intestino medio con coinvolgimento di singoli o multipli segmenti dell'organo già pienamente sviluppato. L'interruzione del flusso vascolare ne determina la necrosi ischemica e asettica con successivo riassorbimento del segmento o dei segmenti coinvolti.

Uno studio condotto da Komuro e collaboratori ha chiaramente dimostrato l'associazione tra anomalie vascolari della placenta e la presenza di atresie digiuno-ileali complesse quali atresie multiple o atresie apple-peel.

Fig. 1 **Tipi di artresia digiuno-ileale (classificazione secondo Grosfeld)**



La classificazione più seguita distingue quattro tipi di atresia digiuno-ileale, di cui il tipo III è ulteriormente suddiviso in due sottotipi

Fra le varie classificazioni proposte, la più seguita è quella di Grosfeld (9), in cui si distinguono quattro tipi di atresia digiuno-ileale di cui il tipo III è ulteriormente distinto in due sottotipi (Fig. 1):

TIPO I (23%) detta anche atresia membranosa (diaframma): ostruzione secondaria alla presenza di una membrana o di un diaframma mucoso completo con parete intestinale intatta e mesentere integro. L'intestino prossimale è dilatato, quello distale è collabito. Con l'aumento della pressione intraluminale nella porzione prossimale si può verificare uno sfiancamento del diaframma all'interno dell'intestino distale, che viene a sua volta disteso, creando un effetto cosiddetto a "manica a vento".
Nell'atresia di tipo I non vi è riduzione della lunghezza intestinale.

TIPO II (10%): l'atresia si estrinseca come un cordone fibroso che unisce le due tasche intestinali a monte e a valle, senza interruzione del mesentere. L'aumento della pressione al livello del moncone intestinale prossimale, che si presenta dilatato e ipertrofico, può aggravarne le condizioni determinando ischemia focale. Il moncone distale collabito può assumere un aspetto a bulbo, solitamente suggestivo degli esiti di un'invaginazione. Anche in questo tipo di atresia la lunghezza intestinale è praticamente normale.

TIPO III

- **III a** (16%): è presente una soluzione di continuità tra i due segmenti intestinali ed un difetto del mesentere di dimensioni variabili. Il tratto intestinale prossimale, dilatato, a fondo cieco è spesso aperistaltico e frequentemente può andare incontro a torsione o divenire iperdisteso, con successiva necrosi e perforazione quale evento secondario. In questo tipo di atresia la lunghezza totale dell'intestino è variabile ma solitamente inferiore alla normalità.
- **III b** (19%) nota anche come atresia *apple-peel* o *Christmas-tree*: è caratterizzata da un'atresia digiunale alta, vicino al legamento di Treitz, con lunghezza ridotta dell'intestino ed un ampio difetto mesenterico in cui è coinvolta la radice dell'arteria mesenterica superiore, che resta pervia distalmente, alimentata in senso retrogrado dalla circolazione nella arteria ileocolica.
Il tratto intestinale distale collabito si presenta libero in addome e presenta uno sviluppo elicoidale su di un breve e precario supporto vascolare derivato dal ramo ileocolico alimentato dall'arcata colica destra o dalla mesenterica inferiore. Questa disposizione dell'intestino distale può ricordare appunto la buccia di una mela appena sbucciata o l'abete natalizio. Questo tipo di atresia comporta sempre una lunghezza totale dell'intestino inferiore alla norma.

TIPO IV (6-20%): coesistenza di multiple atresie intestinali, soprattutto di tipo I e tipo II (Fig. 2).
L'atresia di tipo IV si associa molto spesso a prematurità e determina sempre una ridotta estensione del tratto intestinale. I neonati affetti da questa forma presentano lunghi segmenti di piccolo e grosso intestino completamente occlusi senza un lume riconoscibile. Un incidente vascolare prenatale responsabile di un così esteso coinvolgimento del tratto

Fig. 2 **Atresia digiuno-ileale di tipo IV**



Evidenza del moncone dilatato a monte, delle multiple atresie nel moncone a valle e dell'ampio difetto mesenterico

Nella gestione multidisciplinare dell'insufficienza intestinale la chirurgia svolge un ruolo fondamentale e ogni scelta va considerata con lungimiranza

gastrointestinale ha fatto supporre il ruolo determinante di un fattore genetico a trasmissione autosomica recessiva anche se la maggior parte dei casi con atresia intestinale multipla sono sporadici e non presentano altri difetti gastrointestinali associati.
E' descritta l'associazione tra atresia di tipo IV e immunodeficienze severe le cui conseguenze compromettono la sopravvivenza della maggior parte dei pazienti oltre i due anni di età (10).

Le atresie del piccolo intestino sono equamente distribuite fra digiuno e ileo: statisticamente la sede più coinvolta è l'ileo terminale (36%), seguita dal digiuno prossimale (31%), dal digiuno distale (20%) e dall'ileo prossimale (13%).
L'atresia digiuno-ileale è un'entità per lo più isolata (>90%), sebbene il 6-20% dei casi possa presentarsi con atresie multiple per lo più coinvolgenti il digiuno prossimale. Rarissima l'associazione con quadri sindromici e, se si escludono le malformazioni dell'apparato digerente (malrotazioni intestinali, volvolo intestinale, invaginazione, malformazioni ano-rettali) e della parete addominale (onfalocele, gastroschisi), eccezionali sono le anomalie associate di altri organi e/o apparati (anomalie vertebrali, cardiopatie congenite, difetti del tubo neurale), sia poiché l'atresia si sviluppa tardivamente nel corso della vita fetale sia in quanto il danno vascolare è circoscritto.

Terapia

La terapia dell'atresia digiuno-ileale è chirurgica. Mentre le forme di tipo I e II richiedono solo il ripristino della continuità intestinale, è evidente che le atresie di tipo III e di tipo IV sono più complesse per il coinvolgimento più esteso del canale alimentare, e pongono quindi i maggiori problemi per gli esiti riguardo alla lunghezza dell'intestino residuo.
La tecnica operativa utilizzata per ciascun paziente affetto da atresia digiuno-ileale va individualizzata a seconda della severità del difetto da correggere e della eventuale coesistenza di complicazioni o altre patologie associate quali malrotazione, volvolo, ileo da meconio o peritonite meconiale, che possono modificare l'indicazione terapeutica. Anche la presenza di un difetto della parete addominale (gastroschisi, onfalocele) e le contestuali caratteristiche dell'intestino, nonché le condizioni generali e la stabilità emodinamica del paziente influenzano la scelta chirurgica.
Storicamente è noto che l'utilizzo del moncone atresico prossimale dilatato per confezionare una anastomosi termino-terminale fra monconi incongruenti spesso esita in un'ostruzione funzionale, mentre un'anastomosi intestinale latero-laterale, ampiamente utilizzata in età adulta per ovviare al problema, esita sia in un'ostruzione funzionale che in una sindrome dell'ansa cieca.
L'ampia discrepanza di calibro tra il segmento atresico prossimale e quello distale, la dismotilità e la distrofia del tratto dilatato spiegano il motivo per cui spesso un'anastomosi primaria non è funzionale ed i pazienti manifestano intolleranza alimentare, ostruzione intestinale funzionale e aumento della proliferazione batterica con conseguente scarso adattamento dell'intestino e segni di malassorbimento (18). Per rimediare alla discrepanza di lume e ottimizzare la funzionalità intestinale, sono state proposte varie tecniche chirurgiche:

- resezione in toto del tratto prossimale più dilatato;
- enteroplastica longitudinale (*tapering*) mediante sezione della parete intestinale a tutto spessore o del solo strato siero muscolare sul versante antimesenterico;
- plicatura intestinale con introflessione del tratto dilatato all'interno del lume intestinale.

Mentre la plicatura è gravata da un'alta percentuale di insuccesso, sia la resezione intestinale che l'enteroplastica causano una perdita della superficie mucosa assorbente, già congenitamente ridotta nei tipi di atresia complessa (tipo III e IV). In questi casi dunque la terapia stessa può contribuire a determinare una ulteriore grave complicanza dell'atresia digiuno-ileale, ossia la sindrome da malassorbimento per intestino corto, i cui effetti e morbilità possono essere estremamente gravi.

Sindrome dell'intestino corto

La sindrome dell'intestino corto (*Short Bowel Syndrome* - SBS), sinonimo di insufficienza intestinale, è caratterizzata da un malassorbimento intestinale secondario alla perdita massiva di superficie assorbente di piccolo intestino a causa di patologie congenite o acquisite. Manifestazioni cliniche della SBS sono la disidratazione secondaria a diarrea, la mancata crescita e le stigmate della malnutrizione proteico-calorica fino alle conseguenze più estreme (11).
Sebbene modelli animali con SBS sia-

Tab. 1 **Fattori predittivi di nutrizione parenterale a lungo termine (oltre 48 mesi) in neonati con sindrome dell'intestino corto**

	Durata di NP		
	>48 mesi (n=10)	<48 mesi (n=43)	Differenza
Diagnosi di atresia intestinale	80%	30%	p <0.05
Lunghezza piccolo intestino <40 cm*	70%	32%	p <0.05
Assenza di valvola ileo-ciecale	80%	32%	p <0.05
Resezione colon associata	80%	21%	p <0.01
Insorgenza di sepsi gram-negativa	70%	16%	p <0.01
Svezzamento dalla NP dopo (mesi)	79±25	15±11	p <0.01

*Lunghezza del piccolo intestino antimesenterico misurata dall'angolo di Treitz

da Goulet et al. J Pediatr Gastroenterol Nutr, Vol. 38, No. 3, 2004

no definiti da una mancanza di piccolo intestino dell'80% o oltre (32), nell'uomo non si è arrivati a porre una misura limite, e per convenzione la SBS viene correlata direttamente alla dipendenza dalla nutrizione parenterale (NP), unica possibilità di sopravvivenza per questi soggetti. Come riportato da Goulet e collaboratori, l'atresia intestinale è tra i principali fattori predittivi associati a più alta percentuale di dipendenza da NP a lungo termine (Tab. 1).

Normalmente la lunghezza del piccolo intestino è riportata essere di 200-250 cm nei neonati a termine mentre nei prematuri varia da 160 a 240 cm; anche questa variabilità contribuisce a rendere sfumati i limiti della patologia da SBS. Recenti revisioni sull'argomento sostengono che pazienti con meno di 35 cm di piccolo intestino sono ad alto rischio di dipendenza dalla NP a lungo termine, mentre d'altra parte sono stati descritti casi di bambini con circa 10 cm di intestino che hanno potuto essere svezzati rapidamente dalla NP (12). Esistono infatti diversi fattori, oltre alla superficie assorbente, che possono influenzare la dipendenza o meno dalla NP, come una scarsa motilità intestinale, un malassorbimento nell'intestino residuo o anche un transito troppo rapido.

Sotto questo aspetto, la prematurità invece sembrerebbe correlare con una prognosi migliore per i pazienti con SBS da atresia del tenue, per il loro maggiore potenziale di crescita che consentirebbe all'intestino di svilupparsi in lunghezza e quindi di fornire un buon adattamento e un'adeguata funzione di assorbimento a distanza di tempo.

Anche la presenza di una valvola ileo-ciecale, per il suo contributo al mantenimento di una fisiologica ecologia intestinale, è ritenuta un fattore prognostico favorevole in pazienti con SBS in termini di possibilità di svezzamento dalla NP.

La NP a lungo-termine, indispensabile procedura salva-vita per il paziente con SBS, non sempre si dimostra una risorsa percorribile per tempi indefiniti, sia per l'insorgenza di gravissime complicanze, come la colestasi (*Parenteral Nutrition Associated Cholestasis* - PNAC), sia per l'esaurimento degli accessi venosi.

In particolare la colestasi e la malattia epatica correlate alla NP (PNALD) rappresentano le peggiori complicanze e si associano ad alta mortalità (13). In particolare, la malattia epatica, nota anche come IFALD (*Intestinal Failure Associated Liver Disease*), interessa il 40-60% dei pazienti e sino al 16.6% dei casi può progredire verso un'insufficienza epatica irreversibile (14). L'eziologia della PNAC e della PNALD è multifattoriale; fattori di rischio noti includono la prematurità, il basso peso alla nascita, la mancanza di nutrizione enterale, la sepsi, procedure chirurgiche multiple, la durata della NP e, correlata a quest'ultima, la composizione delle soluzioni lipidiche utilizzate. In particolare diversi lavori su modelli animali e, più recentemente, alcuni lavori clinici hanno riportato quale prevenzione e reversibilità della IFALD la sostituzione delle tradizionali emulsioni lipidiche a base di soia contenenti acidi grassi omega-6 (Ω-6), con emulsioni lipidiche a base di olio di pesce ricchi in acidi grassi Ω-3. Queste ultime infatti riducono i processi infiammatori responsabili della progressiva malattia epatica che gradualmente evolve verso l'insufficienza d'organo (15).

Anche se alcune di queste complicanze attualmente sono meglio trattate e prevenute, l'evoluzione clinica dei pazienti con gravi esiti di atresia digiuno-ileale complessa risulta strettamente dipendente dalle limitate

L'evoluzione clinica dei pazienti più complessi dipende dalle limitate possibilità di mantenere un catetere venoso centrale e una NP long term

Fig. 3 **LILT (Allungamento intestinale con splitting longitudinale)**
Schema della procedura chirurgica

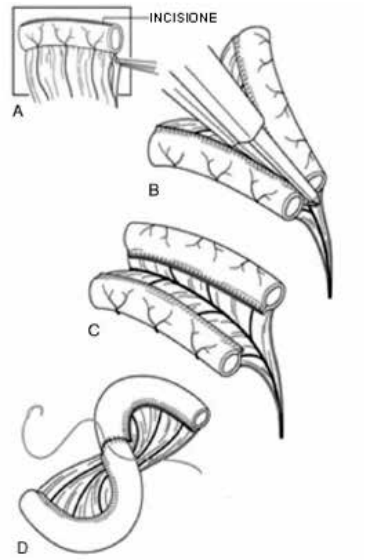
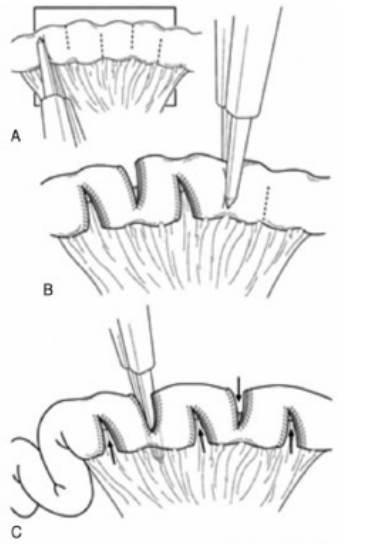


Fig. 4 **STEP (Enteroplastica trasversale seriale)**
Schema della procedura chirurgica



possibilità fisiche di mantenere un catetere venoso centrale e una NP a lungo termine.
Nella gestione multidisciplinare dell'insufficienza intestinale la chirurgia svolge un ruolo fondamentale, e data la severità del percorso di cura che può arrivare al trapianto multiorgano (16), ogni scelta deve essere considerata con lungimiranza, fin dall'iniziale correzione della patologia malformativa in epoca neonatale.

A differenza della LILT, la procedura STEP non richiede una dilatazione intestinale uniforme, preserva l'apporto vascolare naturale dell'intestino e non necessita di enterotomie

Possibilità di trattamento della SBS

Nel trattamento dell'insufficienza intestinale i risultati ancora insoddisfacenti del trapianto di intestino giustificano i vari sforzi terapeutici alternativi che, tuttavia, vengono presi in considerazione solo quando la SBS è conclamata, ben oltre il periodo neonatale.
Fra questi i principali attualmente perseguiti cercano di sfruttare la dilatazione compensatoria del tratto intestinale residuo per rimodellare la superficie disponibile in un canale alimentare di minor diametro e maggiore lunghezza allo scopo di aumentare il tempo di contatto delle sostanze alimentari con la mucosa intestinale assorbente.
Nel 1980 è stato descritto da Bianchi l'allungamento intestinale longitudinale (LILT, *longitudinal intestinal lengthening and tailoring*) (17) (Fig. 3), che prevede il raddoppio della lunghezza di un segmento intestinale a scapito del diametro, separando la vascolarizzazione più terminale del rispettivo mesentere. Questa tecnica non aumenta la superficie mucosa assorbente ma migliora la funzionalità del piccolo intestino residuo.
Nel 2003, è stata proposta una tecnica alternativa di allungamento e rimodellamento intestinale, chiamata STEP (*Serial Transverse Enteroplasty Procedure*) (18) (Fig. 4) e descritta per la prima volta su un modello bovino e successivamente sul bambino.
A differenza della LILT questa procedura non richiede una dilatazione intestinale uniforme, preserva l'apporto vascolare naturale dell'intestino e non richiede la necessità di eseguire enterotomie, evitando quindi il rischio di contaminazione batterica del cavo peritoneale. Per questi motivi l'applicazione della STEP è andata aumentando in ambito chirurgico pediatrico come trattamento rescue in caso di SBS con dilatazione ileale.
L'applicazione di queste nuove tecniche chirurgiche ha permesso un aumento della tolleranza alla nutrizione enterale ed la conseguente riduzione della necessità della NP, contribuendo in molti casi alla risoluzione della insufficienza intestinale da SBS.
In tempi molto recenti la tecnica STEP è stata applicata in casi aneddotici direttamente anche in epoca neonatale, in sostituzione delle enteroplastiche (19).

Caso clinico

Un neonato maschio di 37 settimane di età gestazionale, nato da parto eutocico, con peso alla nascita di 2710 gr, giungeva alla nostra attenzione per vomito biliare comparso in prima giornata di vita. Dall'anamnesi pre-natale emergeva un riscontro ecografico di polidramnios e di distensione di poche anse intestinali, reperti suggestivi per atresia intesti-

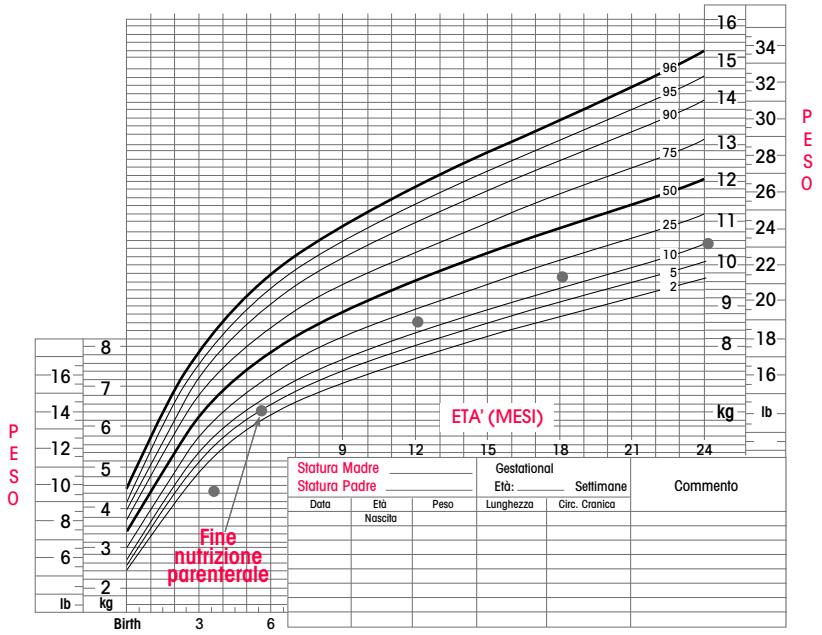
Fig. 5 **STEP su moncone prossimale dilatato in atresia digiunale**



nale digiuno-ileale. L'Rx addome diretto dimostrava una marcata distensione gassosa dello stomaco e di alcune anse del piccolo intestino senza presenza di aria nei quadranti addominali inferiori. Alla luce del quadro clinico-strumentale che supportava il sospetto diagnostico prenatale, si rendeva necessario procedere a laparotomia esplorativa.

Come primo reperto intraoperatorio si riscontrava la presenza di un'ansa digiunale notevolmente dilatata ed ipertrofica con un piccolo moncone efferente non comunicante a fondo cieco. Successivamente a tale riscontro, si constatava, pochi centimetri a valle del digiuno atresico, un segmento intestinale ostruito da membrana e dopo circa cinque centimetri una seconda membrana cui seguiva l'ultimo tratto digiunale quasi completamente atresico con mesentere ipotrofico, mentre l'ileo si presentava interamente pervio. Veniva inoltre individuata una malrotazione intestinale. Si poneva pertanto diagnosi di atresia intestinale digiuno-ileale multipla complessa, associata a malrotazione intestinale.

Fig. 6 **Percentili Peso/Età dalla nascita a 24 mesi**



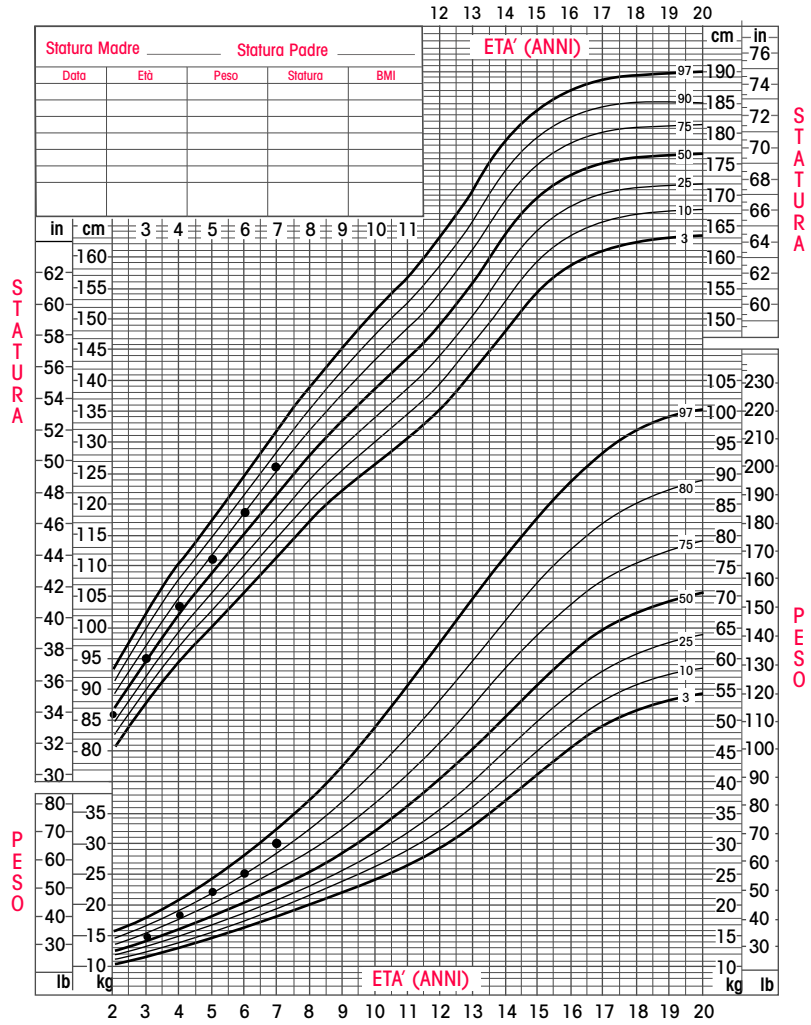
In considerazione della notevole dilatazione del tratto digiunale atresico prossimale e della compromissione anche del tratto a valle della prima atresia, si decideva di eseguire due procedure di STEP, allo scopo di rendere i monconi da anastomizzare più congruenti senza sacrificare una parte del moncone digiunale dilatato (Fig. 5).

Non è stato possibile eseguire ulteriori procedure di STEP sul tratto più prossimale dell'ansa dilatata perché costituito dal duodeno, completamente endoperitoneale per la malrotazione e quindi con il rischio di compromettere l'integrità del coledoco. Si procedeva, inoltre, a sezione delle due atresie di tipo I (membrane digiunali) attraverso piccole enterotomie e a confezionamento di due anastomosi rispettivamente digiuno-digiunale e digiuno-ileale. Infine si posizionava la matassa intestinale a *mesenterium commune*.

Nel periodo post-operatorio persistenti difficoltà del transito intestinale hanno richiesto un secondo intervento per lisi di aderenze intraddominali e revisione delle pregresse membrane endoluminali, mentre l'ansa trattata con STEP non presentava nessun problema di transito. Tra il primo ed il secondo intervento chirurgico il

Per preservare tutto l'intestino disponibile al fine di prevenire la dipendenza dalla NP, è stata applicata direttamente in epoca neonatale la tecnica STEP di allungamento e rimodellamento intestinale, per quanto consentito dalla malrotazione

Fig. 7 **Percentili Statura/Età – Peso/Età da 2 a 7 anni**



A sette anni dall'intervento, peso ed altezza del paziente sono stati rilevati rispettivamente tra il 90° ed il 97° percentile, e al 75° percentile

paziente veniva supportato con NP totale che gli permetteva di mantenere un equilibrio idro-elettrolitico ed uno stato nutrizionale adeguato pur con una iniziale alterazione degli indici di colestasi epatica (bilirubina diretta 4.5 mg/dl e gammaGT 392 U/l).

In seguito alla revisione chirurgica, la rapida ricanalizzazione intestinale ha consentito l'inizio ed il progressivo aumento della nutrizione enterale e la graduale riduzione della NP con normalizzazione della colestasi nell'arco di due mesi (bilirubina diretta 0.19 mg/dl e gammaGT 113 U/l). Il decorso clinico successivo ha confermato una buona tolleranza alla nutrizione per via orale con latte materno misto a latte formulato ed una sostanziale regolarità delle evacuazioni per quantità e frequenza.

Il paziente veniva quindi dimesso all'età di tre mesi e mezzo con un peso di 4490 gr, con integrazione di un modico apporto di nutrizione parenterale domiciliare sospesa definitivamente dopo due mesi dalla dimissione alla luce di una ripresa sicura della crescita ponderale (Fig. 6).

In seguito, il paziente veniva sottoposto a controlli clinici ambulatoriali, con frequenza mensile nel primo anno dalla dimissione, poi ogni tre mesi nel secondo anno, ed in seguito ogni sei mesi negli anni successivi.

Dalla dimissione non si sono mai verificati episodi di occlusione intestinale.

Il paziente ha continuato a presentare buona tolleranza alla nutrizione orale con normale introduzione dello svezzamento e progressivo ampliamento della dieta alimentare, mantenendo sempre un alvo con evacuazioni nella norma per frequenza e consistenza.

La curva di crescita staturo-ponderale, caratterizzata nei primi due anni di vita da percentili sempre compresi tra il 10° ed il 50° (Fig. 6), è arrivata in seguito ad oscillare tra il 50° e il 75° percentile, con la crescita staturale saldamente intorno al 50° percentile. All'ultimo controllo clinico, a sette anni dall'intervento, peso e altezza sono stati rilevati rispettivamente tra il 90° ed il 97° percentile, e al 75° percentile (Fig. 7).

Considerazioni conclusive

L'atresia congenita digiuno-ileale è una patologia rara che si manifesta fin dall'epoca perinatale con un ampio spettro di quadri clinici, in cui le forme più complesse (tipo IIIa, IIIb e IV) possono determinare una SBS

e porre seri problemi di trattamento a lungo termine. La terapia è essenzialmente chirurgica e deve tenere conto di tutte le possibili implicazioni future, fin dal primo atto della correzione in epoca neonatale.

Il caso clinico riportato esemplifica questa complessità per il quadro patologico caratterizzato sia dalla coesistenza di atresie multiple, che implica un deficit della lunghezza intestinale complessiva, che dalla mancata rotazione intestinale.

In questo caso il trattamento tradizionale, concentrandosi sul tentativo di confezionare un'anastomosi congruente, avrebbe comportato una importante ulteriore riduzione della capacità di assorbimento ed il rischio quindi di incorrere in una SBS.

Con lo scopo di preservare tutto l'intestino disponibile al fine di prevenire la dipendenza dalla NP, è stato deciso di applicare direttamente in epoca neonatale la tecnica STEP di allungamento e rimodellamento intestinale, per quanto consentito dalla malrotazione.

Questa procedura, ancora eccezionalmente utilizzata nel neonato, anche per limiti imposti dalla tecnologia, ha permesso di rimodellare l'ansa dilatata ed ipertrofica e contemporaneamente di risolvere la discrepanza di calibro tra i due monconi atresici, con il vantaggio di realizzare un'anastomosi intestinale termino-terminale, di mantenere la funzionalità motoria del tratto prossimale e, eliminando il ristagno, di ridurre la proliferazione batterica. Tutto questo ha dimostrato di riflettersi positivamente sull'assorbimento intestinale e quindi sul contenimento della necessità di supporto NP di lunga durata.

Qualora esperienze analoghe venissero confermate da casistiche più vaste, si potrebbe segnare un passo importante nel trattamento delle atresie digiuno-ileali più severe e nella prevenzione di una delle principali cause di SBS.

La nostra esperienza, come già riportato da alcune segnalazioni in letteratura, indica come l'applicazione senza preconcetti di tecniche chirurgiche innovative possa contribuire a importanti progressi nel trattamento di malformazioni congenite complesse e nella prevenzione delle loro conseguenze ed esiti a più lungo termine.

Bibliografia

1. Mishalany, H. G., Najjar, F. B. Familial jejunal atresia: three cases in one family. J. Pediat. 73: 753-755, 1968.
2. Shorter NA, Georges A, Perenyib A, et al. A proposed classification system for familial intestinal atresia and its relevance to the understanding of the etiology of jejunoileal atresia. Journal of Pediatric Surgery (2006) 41, 1822–1825.
3. Seashore JH, Collins FS, Markowitz RI, Seashore MR. Familial apple peel jejunal atresia: surgical, genetic, and radiographic aspects. Pediatrics. 1987;80:540-4.
4. Samuels ME, Majewski J, Alirezaie N, et al. Exome sequencing identifies mutations in the gene TTC7A in French-Canadian cases with hereditary multiple intestinal atresia. J Med Genet. 2013;50(5):324-9.
5. Bigorgne AE, Farin HF, Lemoine R, et al. TTC7A mutations disrupt intestinal epithelial apicobasal polarity. J Clin Invest. 2014;124(1):328-37.
6. Filges I, Bruder E, Brandal K, et al. Strømme Syndrome Is a Ciliary Disorder Caused by Mutations in CENPF. Hum Mutat. 2016;37(4):359-63.
7. Stollman TH, de Blaauw I, Wijnen MH, et al. Decreased mortality but increased morbidity in neonates with jejunoileal atresia; a study of 114 cases over a 34-year period. J Pediatr Surg 44:217-221, 2009
8. Roberts HE, Cragan JD, Cono J, et al. A Increased frequency of cystic fibrosis among infants with jejunoileal atresia. Am J Med Genet. 1998 6;78(5):446-9
9. Grosfeld JL: Jejunoileal atresia and stenosis. In: "Pediatric Surgery", Year Book Medical Publishers, inc. Chicago, London 1986
10. Notarangelo LD. Multiple intestinal atresia with combined immune deficiency. Curr Opinion Pediatr, 2014; 26 (6): 690-6
11. Vanderhoof JA et al. Short bowel syndrome in children and adults. Gastroenterol 1997; 113: 1767-78
12. Buchman AL. Etiology and initial management of short bowel syndrome. Gastroenterology 2006; 130 (Suppl): S5-15
13. Christensen RD et al: Identifying patients, on the first day of life, at high-risk of developing parenteral nutrition-associated liver disease. J Perinatol. 27:284-290 2007
14. Yang CF et al.: Persistent alanine aminotransferase elevations in children with parenteral nutrition-associated liver disease. J Pediatr Surg. 44:1084-1087 2009
15. Shin JI et al. Could lipid infusion be a risk for parenteral nutrition-associated cholestasis in low birth weight neonates? Eur J Pediatr 2008; 167: 197-202
16. Biren P Modi et al. First report of the International Serial Transverse Enteroplasty Data Registry: indications, efficacy, and complications. J Am Coll Surg, 2007. 365-371
17. Bianchi A. Intestinal loop lengthening- a technique for increasing small intestinal length. J Pediatr Surg, 1980; 15: 145-151
18. Kim H et al. Serial transverse enteroplasty: a novel bowel lengthening procedure. J Pediatr Surg, 2003; 38: 425-429
19. Wales PW et al. Serial transverse enteroplasty as primary therapy for neonates with proximal jejunal atresia. J Pediatr Surg 2005; 40: E31-4



La valutazione psicologica nelle malattie rare complesse



Stefania Pozzi, Paola Prandoni, Umberto Mazza
SSD Psicologia Clinica, ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda, Milano

Le malattie rare costituiscono un insieme di oltre 7.000 differenti patologie. Accanto alla bassa frequenza nella popolazione (in Europa, 5 casi ogni 10.000 abitanti), aspetti comuni sono il frequente coinvolgimento di più apparati, la difficoltà diagnostica, i sintomi talora invalidanti, il decorso cronico o la prognosi infausta, che comportano controlli clinici periodici e terapie non sempre risolutive.

La consulenza psicologica dovrebbe costituire parte integrante del percorso terapeutico rivolto alle persone con malattie rare, specialmente nei casi di elevata complessità

Quando l'esordio avviene ad età avanzata, i pazienti si trovano a fare i conti con importanti vissuti, la cui elaborazione ed accettazione sono cruciali in una gestione efficace della patologia, attraverso la costruzione dell'alleanza terapeutica con i curanti per l'aderenza alle terapie. Frequenti sono i sentimenti di rabbia per l'eventuale dilatarsi dei tempi per la diagnosi, e i vissuti di perdita riferiti al controllo ed alla spontaneità nella vita quotidiana, all'autonomia, all'immagine di sé.
Nei casi di malattie ad insorgenza in età pediatrica, ciò che va accettato non è la perdita di funzioni e qualità di vita precedentemente acquisite, ma la difficoltà ad attraversare le fasi del ciclo di vita familiare che ogni persona si aspetterebbe in condizioni normali. Per i genitori, può significare non poter giocare coi propri figli, domandarsi se potranno frequentare la scuola, se la coppia genitoriale potrà recuperare l'autonomia e l'intimità coniugale, oppure se l'impegno assistenziale saturerà ogni spazio familiare. Per il bambino, può voler dire crescere coniugando lo sforzo di mantenersi proiettato sul suo futuro, cercando di condurre una vita il più "normale" possibile, con il sentimento angoscioso di un corpo fragile e la paura di non farcela a crescere(1).
Con queste premesse, la consulenza psicologica dovrebbe costituire parte integrante del percorso di cura rivolto alle persone con malattie rare, specialmente nei casi di elevata complessità, ed il quesito centrale è "cosa valutare?". La Psicologia della Salute, ossia quella specialità della Psicologia che studia i processi alla base della salute, delle malattie, nonché della diagnosi e cura, sottolinea l'incredibile capacità degli esseri umani di adattarsi e reagire costruttivamente in situazioni difficili. Mutuando il termine resilienza dalla fisica, s'intende con questa la capacità di affrontare eventi avversi tramite un cambiamento evolutivo. La sfida, in sostanza, non è di mantenere una propria impassibilità a fronte dell'evento, ma di cambiare insieme a questo riconoscendo il dolore e senza perdere la capacità di impegnarsi

nella vita in modo attivo e propositivo (2). Durante la consulenza psicologica nel contesto del trattamento delle malattie rare è importante identificare le specifiche risorse che potranno sostenere pazienti e familiari nell'affrontare gli stress e individuare le eventuali aree di criticità che potrebbero ostacolare il processo di adattamento, per poterle affrontare.

Valutare la resilienza

Occorre innanzitutto esaminare le strategie che le persone usualmente adottano per fare fronte allo stress, cioè gli stili di coping. Appare evidente la difficoltà del paziente quando elude i controlli clinici per evitare di confrontarsi con il medico, oppure attiva come "automedicazione" a fronte dell'ansia o di una deflessione dell'umore l'abuso di alcol o altri stili di vita dannosi.

Per ampliare il repertorio di comportamenti disponibili e migliorare l'efficacia degli stessi, comunque, è importante rafforzare o sviluppare risorse positive, quali:

- *la disposizione a vedere la malattia come sfida da affrontare, piuttosto che come sconfitta (hardiness);*
- *la capacità di mantenere un senso di speranza realistica (ottimismo);*
- *la fiducia nella capacità di esercitare un controllo sulla propria vita e salute (convinzioni di autoefficacia);*
- *la capacità di identificare ed elaborare i vissuti dolorosi, riconoscendo l'impatto della situazione e delle proprie reazioni sulle altre persone (consapevolezza emotiva)* (Fig. 1).

Nel contesto familiare, la resilienza aumenta quando i componenti: condividono l'importanza di sentirsi uniti a fronteggiare le difficoltà; riescono ad esprimere e tollerare l'ampia gamma delle emozioni; sono in grado di gestire flessibilmente i ruoli familiari in funzione delle esigenze, senza perdere l'organizzazione complessiva del nucleo familiare; sono parte di una rete di supporto informale (3) (Fig. 2).

Durante la consulenza psicologica è importante identificare le risorse che potranno sostenere paziente e familiari nell'affrontare gli stress e le aree di criticità che potrebbero ostacolare il percorso di adattamento

Per valutare le strategie di coping e le principali aree di resilienza, oltre al colloquio clinico, sono valido strumento alcuni questionari. Il ***Coping Orientations to Problem Experienced (COPE)*** *(4,5) è un questionario composto da 60 item su scala tipo Likert, nei quali si chiede alla persona di indicare la frequenza con cui abitualmente mette in atto un particolare comportamento, nelle situazioni difficili o stressanti, considerando 15 diversi processi di co-*

Fig. 1 **Principali risorse di resilienza personali**



Fig. 2 **Aspetti della resilienza familiare**



ping: Attività per modulare gli effetti dello stress; Pianificazione di strategie per superare il problema; Soppressione di attività competitive (per evitare distrazioni); Contenimento di eventuali azioni impulsive aspettando il momento più propizio per affrontare lo stress; Ricerca di informazioni; Ricerca di comprensione e sostegno morale; Sfogo emotivo; Reinterpretazione positiva dell'esperienza critica; Accettazione della situazione e/o della propria incapacità nell'affrontarla; Dedicarsi alla religione; Umorismo; Negazione; Distacco comportamentale o abbandono di ogni tentativo di affrontare la situazione; Distacco mentale (distrarsi, dormire più a lungo); Uso di droghe o alcol.

In aggiunta al colloquio clinico, questionari come il COPE e la RSA risultano validi strumenti per valutare le strategie di coping e le principali aree di resilienza

*La **Resilience Scale for Adults (RSA)** (6,7) è un questionario a 33 item su differenziale semantico, riguardanti sei dimensioni: Percezione di sé come efficace; Fiducia nella possibilità di pianificare il futuro; Competenza sociale; Orientamento agli obiettivi ed all'organizzazione della vita quotidiana; Coesione familiare; Risorse sociali. Sia il COPE che la RSA sono stati tradotti e validati in numerosi paesi, presentando robuste proprietà psicometriche.*

Valutare le criticità

Durante il processo di adattamento psicologico, transitorie reazioni di rabbia e/o disperazione possono considerarsi fisiologiche. A volte, tuttavia, il paziente può non avere sviluppato le capacità di adattamento necessarie; può risultargli difficoltoso utilizzare risorse di resilienza presenti, ma che non sono accessibili; può arrivare alla comprensione della diagnosi dopo una sequenza di altri fattori traumatici (come variazioni peggiorative del decorso) o in un momento già delicato per altri cambiamenti nel ciclo di vita.

In questi casi, può verificarsi una "rottura della resilienza" e presentarsi un disturbo dell'adattamento talvolta di carattere transitorio ma, se non valutato e trattato, a rischio di cronicizzazione di un quadro psicopatologico. É sempre importante valutare le condizioni di sofferenza psichica, per affrontarle tempestivamente e sostenere pazienti e familiari nel percorso di cura.

*Uno strumento di screening molto agevole nel contesto sanitario è la **Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)** (8,9). L'HADS è un questionario a 14 item su scala tipo Likert a 4 punti, volto a rilevare la percezione di sintomi di ansia (7 item) e depressione (7 item) in pazienti oncologici e di medicina generale. Sono disponibili soglie di cut-off e tabelle normative per la popolazione non clinica e pazienti tumorali, che permettono di suddividere i punteggi, continui, in cluster di differente rilevanza clinica.*

Bibliografia

1. Taruscio D. Malattie rare e medicina narrativa. Atti del convegno "Medicina narrativa e malattie rare". Istituto superiore di sanità, Roma, 2009.
2. Ricci Bitti PE, Gremigni P. Psicologia della salute. Modelli teorici e contesti applicativi. Roma, Carocci, 2013.
3. Walsh F. La resilienza familiare. Milano, Cortina, 2008.
4. Carver CS, Scheier MF, Weintraub JK. (1989). Assessing coping strategies: A theoretically based approach. J Pers Soc Psychol. 1989;56(2):267-83.
5. Sica C, Magni C, Ghisi M, et al. Coping Orientation to Problems Experienced-Nuova Versione Italiana (COPE-NVI): uno strumento per la misura degli stili di coping. Psicoterapia Cognitiva e Comportamentale. 2008;14(1), 27-53.
6. Hjemdal O, Friborg O, Stiles TC, et al. Resilience predicting psychiatric symptoms: A prospective study of protective factors and their role in adjustment to stressful life events. Clinical Psychology and Psychotherapy. 2006; 13, 194-201.
7. Capanna C, Stratta P, Hjemdal O, et al. The Italian validation study of the Resilience Scale for Adults (RSA). Bollettino di psicologia applicata. 2015;63(272), 16-24.
8. Costantini M, Musso M, Viterbori P, et al. Detecting psychological distress in cancer patients: validity of the Italian version of the Hospital Anxiety and Depression Scale. Support Care Cancer. 1999; 7(3), 121-7.
9. Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. Acta Psychiatr Scand. 1983;67(6), 361-370.



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.



La crioglobulinemia mista HCV correlata: dalla diagnosi alla terapia



Davide Filippini[1], Maria Vinci[2], Stefano Jann[3], Laura Belloli[1], Valeria Campanella[1], Cinzia Casu[1], Maria Di Cicco[1], Marina Muscarà[1], Mariaeva Romano[1], Emanuela Schito[1], Elisa Verduci[1], Massimo Puoti[4], Oscar Epis[1]
[1]SC Reumatologia, [2]SC Epatologia, [3]SC Neurologia, [4]SC Malattie Infettive ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda Milano

Nella primavera 2012 il paziente, di 62 anni, veniva avviato a terapia con PEG-interferone (PEG-IFN) e ribavirina (RBV) per epatopatia cronica C, genotipo 1b, nota da 14 anni. Dopo circa 5 mesi di trattamento sono comparse porpora acuta a gambe e piedi, artralgie diffuse, astenia intensa, parestesie a calza agli arti inferiori evolute rapidamente in ipo-anestesia cutanea associata a deficit stenico ingravescente, parestesie e ipoestesia della mano destra e sinistra. Il paziente pertanto veniva ricoverato presso la SC Neurologia del nostro Ospedale. Il quadro EMG/ENG dei quattro arti documentava inevocabilità dei cMAP dei nervi peronei, tibiali e dei SAP surali, mediani e ulnare destro; ridotti in ampiezza gli altri MAP e SAP; denervazione assai marcata distalmente soprattutto agli arti inferiori. Ne derivava l'incapacità di stazione eretta e di deambulazione autonoma, l'impossibilità a compiere autonomamente gli atti comuni della vita quotidiana. Gli esami di laboratorio evidenziavano HCV-RNA 7000 UI/ml, fattore reumatoide 427, C3 83 (=normale), C4 1,7 (=ridotto), crioglobuline presenti criocrito 2,5% componente monoclonale IgM/cappa e IgG policlonali, lieve microematuria all'esame urine. AST e ALT normali.

Il paziente durante trattamento con PEG-IFN + RBV sviluppa porpora e neuropatia periferica e inizia, quindi, rituximab

Nell'ottobre 2012 riceveva diagnosi di sindrome crioglobulinemica HCV correlata. Indirizzato all'ambulatorio di Reumatologia è stato inizialmente sottoposto a 3 sedute di plasmaferesi e avviata terapia steroidea 1 mg/Kg/die per os. Subito dopo è stata effettuata terapia con rituximab 1000 mg ev ripetuti dopo 15 giorni. Inserito pregabalin di supporto.
Dopo 1 mese si osservava scomparsa della porpora e delle artralgie ed iniziale miglioramento della forza agli arti inferiori e superiori, riduzione di estensione delle parestesie/ipoestesia cutanea. Crioglobuline assenti, C4 migliorato (13 = ai limiti inferiori di norma).
Nei mesi successivi lento ma progressivo miglioramento della neuropatia periferica, residuavano deficit della flessione dorsale del piede sinistro e lieve deficit motorio del I e II dito della mano sinistra>destra, ridotte le parestesie a calza bilateralmente, presenti lievi parestesie alla mano sinistra.
Nel febbraio 2013 il paziente deambulava senza stampelle, con l'ausilio di ortesi (molla di codevilla), che rimuoveva a luglio. Fibroscan: fibrosi epatica assente.
Aprile 2013: ritrattamento con rituximab 1000 mg ev ripetuto dopo 15 giorni. Crioglobuline assenti, C4 17, fattore reumatoide 34.
Dall'ottobre 2015 il paziente veniva sottoposto per 12 settimane a terapia antivirale (ledipasvir e sofo-

Si evidenzia un progressivo miglioramento clinico, fino a poter assumere terapia antivirale con DAA con clearance dell'HCV e crioglobuline sempre assenti al follow up

sbuvir associati a ribavirina) secondo indicazione AIFA. Si assisteva a precoce negativizzazione dell'HCV-RNA (1.600.000 pretrattamento). Crioglobuline sempre assenti. Presenti parestesie lievi alle mani e a calza, non deficit stenici ai 4 arti.
Il paziente è tuttora in osservazione clinica reumatologica, epatologica e neurologica. Non è più stato ritrattato con rituximab da aprile 2013. Si mantiene con crioglobuline assenti, C4 ai limiti inferiori della norma ed in risposta virologica sostenuta (SVR).

Crioglobulinemia: definizione, classificazione e clinica

Le crioglobuline sono immunoglobuline circolanti che precipitano quando poste in vitro alla temperatura di 4 °C e sono capaci di ridissolversi a 37 °C. Per evitare risultati falsamente negativi dell'esame, una volta prelevato, il sangue periferico deve essere inviato a caldo in laboratorio, dove il siero estratto a caldo verrà posto a 4°C per 1 settimana. Il risultato sarà espresso in termini di percentuale di precipitato (criocrito) (1). In base alla loro tipizzazione le crioglobuline vengono distinte classicamente in 3 tipi (secondo la classificazione di Brouet) (2): **I tipo**, monoclonale (caratterizzato da una o più componenti monoclonali), **II tipo**, (componente monoclonale, più frequentemente IgM/K + immunoglobuline policlonali, in genere IgG), **III tipo** (una o più immunoglobuline policlonali).
La crioglobulinemia mista può essere di II (più frequentemente sintomatica) o di III tipo. (2)
Questa classificazione permette di definire l'eziologia della crioglobulinemia: **I tipo**, associata più comunemente a disordini linfo o mieloproliferativi (es. macroglobulinemia di Waldenstrom, mieloma multiplo, linfomi, MGUS); **II tipo**, dovuta più frequentemente ad infezione da HCV (fino al 90% dei casi), oppure ad altre infezioni croniche (compresa HBV) o a patologie autoimmuni (soprattutto sindrome di Sjogren, LES, sclerodermia). La crioglobulinemia mista di **III tipo** si associa in genere a patologie autoimmuni. Meno del 5% delle crioglobulinemie miste rimane senza eziologia nota (crioglobulinemia mista essenziale) (1).

Crioglobulinemia mista HCV correlata: quali le dimensioni del problema?

Circa il 50% dei pazienti con infezione cronica da HCV ha crioglobuline miste circolanti, ma solo una piccola percentuale di questi (10-15%) sviluppa una vasculite crioglobulinemica.
Infatti la sola positività delle crioglobuline non significa malattia o presenza di sintomi, e, come tale, non richiede trattamento specifico.
La vasculite crioglobulinemica invece può avere manifestazioni cliniche variamente combinate che realizzano una sindrome crioglobulinemica (1).
Astenia, porpora e artralgie rappresentano gli elementi clinici più frequenti e, insieme, costituiscono la storica triade descritta per la prima volta nel 1966 da Meltzer e Franklin (3) nella prima descrizione della patologia. La porpora, palpabile, ricorrente, che è l'interessamento cutaneo più frequente (70-90% dei casi), tipicamente coinvolge la regione delle caviglie, dei piedi, delle gambe, ma può estendersi alle cosce, alla regione addominale e più raramente al tronco ed agli arti superiori. È caratterizzata da attacchi ricorrenti, asintomatici o avvertiti come sensazione di bruciore, che esitano in discromie cutanee persistenti. Altre manifestazioni cutanee meno comuni sono le ulcere (soprattutto agli arti inferiori), il fenomeno di Raynaud, l'acrocianosi, l'orticaria. Le artralgie (40-60% dei casi) coinvolgono soprattutto le grosse articolazioni (in genere ginocchia e caviglie), l'artrite, molto rara (<10%) è di solito non erosiva.
La sindrome secca oculare ed orale è riportata nel 10-30% dei pazienti con infezione cronica da HCV, ma non ha le caratteristiche della Sindrome di Sjogren.

Circa la metà dei pazienti con infezione cronica da HCV presenta crioglobuline miste circolanti, ma solo il 15% sviluppa vasculite crioglobulinemica

Ottenere l'SVR con la terapia con DAA permette di migliorare i sintomi della vasculite crioglobulinemica e di ridurre i valori di criocrito

Il coinvolgimento più frequente del Sistema nervoso è la neuropatia periferica (50-70% dei casi), con polineuropatia sensitiva (più frequentemente distale degli arti inferiori), che può diventare sensitivo-motoria. Si manifesta con parestesie (e talvolta dolore), inizialmente asimmetriche ma che poi divengono simmetriche (es. parestesie a calza). Il deficit motorio in genere agli arti inferiori, incostante, compare dopo alcuni anni dai sintomi sensitivi. Lo spettro di coinvolgimento comprende anche casi di mononeurite multipla.
L'interessamento del SNC è raro (<10%) e caratterizzato da ictus, epilessia, deficit cognitivi. Sintomi neurologici, sino al coma, sono presenti nella sindrome da iperviscosità.
Il coinvolgimento renale della patologia (20-40%) è rappresentato più comunemente da alterazioni minime del sedimento urinario (microematuria e proteinuria lieve), talvolta da un quadro di sindrome nefritica o nefrosica con vari gradi di insufficienza renale. L'esame istologico in questi casi mostra in genere una glomerulonefrite membrano proliferativa di tipo I con depositi subendoteliali.
Altre manifestazioni cliniche severe sono rare (<5%) e possono coinvolgere il tratto gastro-intestinale (dolori addominali ed emorragie digestive da vasculite mesenterica), il cuore (vizio valvolare mitralico, vasculite coronarica complicata da infarto miocardico, pericardite, insufficienza cardiaca congestizia), il polmone (fibrosi polmonare, versamenti pleurici, emorragie alveolari).

La diagnosi

La diagnosi di crioglobulinemia mista prevede l'insieme di elementi clinici e di dati di laboratorio.
Come già descritto, le manifestazioni cliniche vanno dall'astenia e dalla porpora (più frequente agli arti inferiori) a sintomi e segni di coinvolgimento di altri organi ed apparati.
Gli esami di laboratorio comprendono, oltre alla presenza, confermata da una seconda determinazione a distanza di almeno 12 settimane, di crioglobuline miste nel siero, l'evidenza di bassi valori della frazione C4 del complemento e/o elevati valori di fattore reumatoide e presenza di componente monoclonale. In circa il 90% dei casi sarà positiva la determinazione del HCV-RNA. (1,4,5)

La terapia della vasculite crioglobulinemica HCV correlata

È noto da tempo come le manifestazioni della vasculite crioglobulinemica possono migliorare o scomparire quando viene raggiunta con la terapia antivirale una SVR. Nel corso del decennio 2002-2012 si è visto che la terapia con PEG-interferone e ribavirina conduceva a SVR in circa il 41-54% dei pazienti con vasculite crioglobulinemica associata al genotipo 1 del HCV ed in circa l'80% dei casi con genotipo 2 e 3. Nei pazienti ai quali si ripositivizzava HCV-RNA dopo una risposta iniziale, si riacutizzava anche la vasculite (1,6).
Tuttavia questa terapia si poteva associare ad eventi avversi immunomediati come la comparsa o il peggioramento di una neuropatia periferica sensitivo-motoria, la tiroidite, la poliartrite simil-reumatoide. Pertanto molta cautela veniva usata nell'avviare PEG-interferone a pazienti che già manifestavano una neuropatia periferica. Inoltre alcuni pazienti presentavano controindicazioni al PEG-interferone e/o alla ribavirina, come età avanzata, cirrosi scompensata, sindrome depressiva severa non controllata, cardiopatia ischemica severa, patologia tiroidea non trattata (6).
L'avvento dei farmaci antivirali ad azione diretta (DAA) in varie associazioni, dipendenti dal genotipo virale, ha portato una importante rivoluzione. Sono farmaci che vengono prescritti senza necessità di associazione con l'interferone, hanno alti tassi di SVR (>95%) e tollerabilità molto buona. Si assiste nei pazienti con SVR soprattutto a miglioramento dei sintomi della vasculite crioglobulinemica (raramente ad una scomparsa) ed a riduzione dei valori di criocrito (1,6).
La terapia immunodepressiva rappresenta una terapia fondamentale nei casi severi di vasculite crioglobulinemica (ulcere cutanee, porpora molto ricorrente, neuropatia periferica ingravescente, sopratuttto se presente una componente di danno motorio significativo, grave interessamento renale

In caso di urgenti misure terapeutiche si può valutare caso per caso la terapia antivirale ed immunodepressiva in concomitanza o in sequenza

o gastroenterico, interessamento del SNC) e nei pazienti in cui la terapia antivirale ha fallito o è controindicata. In tali casi rituximab ha dimostrato migliore efficacia rispetto alla terapia immunodepressiva tradizionale (corticosteroidi, ciclofosfamide, azatioprina, plasmaferesi da sola) (6,7). La plasmaferesi può essere indicata in casi selezionati prima di avviare il rituximab.

Dato che il grado di miglioramento clinico dipende dalla reversibilità del danno indotto dal virus HCV, vi è consenso nel raccomandare una precoce eradicazione del virus. La scelta dei DAA dipenderà dal genotipo virale e dalle complicanze della vasculite crioglobulinemica (ad es. interessamento renale grave). In alcuni di questi casi si useranno DAA senza associazione di ribavirina. Nei pazienti che non presentano manifestazioni cliniche severe in atto della vasculite crioglobulinemica (da trattare urgentemente con immunosoppressore per un potenziale rischio per la vita), i DAA rappresentano il trattamento di prima linea (1,8).

Quando la vasculite crioglobulinemica richiede urgenti misure di terapia si può considerare, valutando caso per caso, la concomitante terapia antivirale ed immunodepressiva, oppure la terapia immunodepressiva precederà la terapia antivirale (6).

Anche nelle forme di vasculite crioglobulinemica meno severe, ma persistenti e ingravescenti, nonostante eradicazione dell'HCV (o in caso di controindicazione alla terapia antivirale) la terapia non eziologica (immunodepressiva e dieta a basso contenuto di antigeni) può essere importante.

La scelta del farmaco dipenderà dalla manifestazione clinica principale.

Invece la persistenza di anomalie di laboratorio (criocrito positivo, bassi valori di C4, alti livelli di fattore reumatoide) in assenza di manifestazioni cliniche non sembra giustificare il ricorso ad una terapia immunodepressiva (6).

Come sospettare la diagnosi?

Tre semplici domande rivolte ad un paziente che si presenta nell'ambulatorio del proprio Medico di Medicina Generale possono essere molto utili per sospettare una vasculite crioglobulinemica (9,10):

- Ricorda uno o più episodi di piccole macchie rosse sulla cute, soprattutto degli arti inferiori?
- Ha mai avuto macchie rosse sulla cute degli arti inferiori che nello scomparire hanno lasciato una colorazione bruna?
- Le ha mai detto un Medico che soffre di un'epatite virale?

Una risposta affermativa a due delle domande precedenti dovrebbe indurre il Medico a sospettare una crioglobulinemia mista e pertanto ad inviare il paziente presso i Presidi sanitari di riferimento regionali per completare l'iter diagnostico.

Un esame di laboratorio che viene richiesto spesso dal Medico di Medicina Generale nell'inquadramento di un paziente con artralgie/artrite è il fattore reumatoide. La sua positività dovrebbe indurre il Medico a porre al paziente le 3 domande di screening indicate sopra.

Conclusioni

La crioglobulinemia mista rappresenta uno dei possibili disordini correlati all'infezione da HCV (11). I nuovi DAA ottengono un'altissima percentuale di eradicazione (>95%) indipendentemente dal genotipo virale, misurata in termini di SVR (definita come HCV-RNA non evidenziabile dopo 12 e dopo 48 settimane dalla fine della terapia eradicante) anche nei pazienti con vasculite crioglobulinemica. Si assiste in questi pazienti ad un miglioramento clinico soprattutto di porpora e artralgie, in particolare nelle forme lievi-moderate. Meno evidente è la risposta clinica nella neuropatia periferica e nella sindrome secca. La nefropatia invece ha bisogno di ulteriori studi (12,13).

In generale le manifestazioni cliniche severe richiedono anche altre terapie (es. rituximab, talvolta preceduto da plasmaferesi). Brevi cicli di terapia cortisonica sono indicati in casi selezionati. La dieta ipoantigenica può essere utile in tutti i pazienti, anche in quelli con anomalie di laboratorio senza vasculite crioglobulinemica (6,12). La risposta clinica si associa in genere ad un miglioramento dei parametri immunologici (riduzione

Una risposta affermativa ad alcune semplici domande può indurre il clinico a sospettare una crioglobulinemia mista e pertanto ad inviare il paziente presso i Presidi sanitari di riferimento regionali per completare l'iter diagnostico

criocrito, riduzione valori del fattore reumatoide, aumento C4), mentre solo in una piccola percentuale dei pazienti in SVR dopo 12 settimane scompaiono le crioglobuline, il fattore reumatoide diventa negativo, i livelli di C4 ritornano normali.
La possibile spiegazione è che in questi casi la proliferazione B cellulare e la produzione di crioglobuline diventi indipendente dalla replicazione virale. Inoltre è possibile che occorra più tempo delle 12 o 48 settimane di osservazione della maggior parte degli studi sulla risposta agli antivirali per ottenere anche una risposta immunologica completa.
Sono necessari ulteriori studi che osservino il comportamento clinico e immunologico dei pazienti nel tempo, anche dei pazienti che per la severità della loro vasculite crioglobulinemica vanno incontro a terapia immunodepressiva (in particolare rituximab).

Bibliografia

1. Desbois AC et al. Cryoglobulinemia vasculitis: how to handle. Curr Opin Rheumatol 2017, 29:343–47.
2. Brouet JC et al. Biologic and clinical significance of cryoglobulins: a report of 86 cases. Am J Med 1974;57:775–88.
3. Meltzer M, Franklin EC. Cryoglobulinemia - a study of twenty-nine patients. I. IgG and IgM cryoglobulins and factors affecting cryoprecipitability. Am J Med 1966;40:828–36.
4. Damoiseaux J. The diagnosis and classification of the cryoglobulinemic syndrome. Autoimmunity Reviews 2014;13: 359–62.
5. PDTA Regione Lombardia relativo a Crioglobulinemia mista (RC0110) A cura degli specialisti della Rete Regionale per le Malattie Rare – Lombardia Contenuti aggiornati a Dicembre 2010 Ulteriori revisioni: 01-2018 http://malattierare.marionegri.it/content/view/111/107.
6. Pietrogrande M et al. Recommendations for the management of mixed cryoglobulinemia syndrome in hepatitis C virus-infected patients. Autoimmunity Reviews 2011;10: 444–54.
7. De Vita S et al. A randomized, controlled, multicenter phase III study of the efficacy and safety of rituximab (RTX) monotherapy versus the best available treatment (BAT) in patients with mixed cryoglobulinemia syndrome (MC). Ann Rheum Dis 2010;69 (Suppl 3):93.
8. Ramos-Casals M et al. Multidisciplinary consensus- and evidence-based recommendations on the management of extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C virus infection. J Hepatol 2017; pii: S0168- 8278(17)30105-8. doi: 10.1016/j.jhep.2017.02.010. (Epub ahead of print).
9. DeVita S et al. Preliminary classification criteria for the cryoglobulinaemic vasculitis. Ann Rheum Dis 2011;70:1183–90.
10. Quartuccio L et al. Performance of the preliminary classification criteria for cryoglobulinaemic vasculitis and clinical manifestations in hepatitis C virus-unrelated cryoglobulinaemic vasculitis. Clin Exp Rheumatol 2012;30:S48–52.
11. Ferri C. et al. International diagnostic guidelines for patients with HCV-related extrahepatic manifestations. A multidisciplinary expert statement. Autoimmunity Reviews 2016; 15:1145–60.
12. Mazzaro C. et al. Long-term effects of the new direct antiviral agents (DAAs) therapy for HCV-related mixed cryoglobulinaemia without renal involvement: a multicentre open-label study. Clin Exp Rheum 2018;111(2):107-114.
13. Bonacci M et al. Virologic, Clinical, and Immune Response Outcomes of Patients With Hepatitis C Virus–Associated Cryoglobulinemia Treated With Direct-Acting Antivirals. Clinical Gastroenterology and Hepatology 2017;15:575–583.



La mastocitosi sistemica



Elide Anna Pastorello[1], Jan Walter Schroeder[1], Corrado Mirone[1], Michel Chevallard[1], Silvia Cantoni[2]
[1]U.O. di Allergologia e Immunologia Clinica, Università degli Studi di Milano, ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda, Milano; [2]U.O. di Ematologia, ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda, Milano

La mastocitosi sistemica (MS) è una patologia caratterizzata dalla proliferazione clonale di mastociti in vari organi: midollo osseo, cute, apparato gastroenterico, milza, linfonodi e osso.
L'eterogeneità clinica della MS ha comportato lo sviluppo di una precisa classificazione da parte della World Health Organization in base ad aspetto istopatologico, parametri clinici (B e C findings) e tipo d'organo coinvolto (Tab.1).
La MS ha un'incidenza dello 0,0007% (2 nuovi casi all'anno di MS ogni 300000 ab.) e una prevalenza di 0.5-1 su 10000.
La MS è spesso conseguente a una mutazione, solitamente acquisita, del gene KIT (prevalentemente acido aspartico sostituito da valina o KIT D816V, ma esistono forme di MS causate da differenti mutazioni di KIT); questa provoca una attivazione persistente del recettore di superficie c-kit, responsivo usualmente solo al fattore di crescita SCF (stem cell factor). I mastociti con mutazione KIT D816V presentano un aumentato indice proliferativo, la tendenza a raccogliersi in aggregati di mastociti fusati atipici e un aumento di espressione di marker linfocitari come CD2 e CD25. Tali marker, che rivestono una grande importanza diagnostica, sembrano essere una conseguenza della mutazione di KIT D816V, in quanto solitamente non espressi in mastociti aspecificamente reattivi.
La molteplicità dei quadri clinici e la mancanza di una presentazione unitaria della malattia rendono difficile la diagnosi ad una prima valutazione.
Le manifestazioni dipendono o da infiltrazione mastocitaria con disfunzione d'organo (soprattutto midollo osseo, apparato gastroenterico, fegato, milza) o dalle conseguenze della liberazione dei mediatori come istamina e proteasi neutre (triptasi e chimasi). Tale evento predispone i pazienti con MS a un rischio elevato di reazioni anafilattiche che possono dipendere da meccanismi IgE-mediati (es.anafilassi da punture di imenottero) oppure da attivatori mastocitari aspecifici (es. curari, oppiacei, FANS, alcool).
L'interessamento osseo, caratterizzato da osteoporosi, non appare legato esclusivamente all'infiltrazione mastocitaria ma anche ad un aumento dell'attività osteoclastica indotto dai mediatori mastocitari attivanti la via di RANKL e della WNT/β-catenina.
Allo scopo di illustrare gli elementi paradigmatici del processo diagnostico della MS, descriviamo due casi clinici che sulla base dell'assoluta diversità nella presentazione rendono ragione della

La mastocitosi sistemica è caratterizzata dalla proliferazione clonale di mastociti in vari organi: midollo osseo, cute, apparato gastroenterico, milza, linfonodi e osso

difficoltà della diagnosi, che si basa sia sul riconoscimento dei quadri cutanei tipici di MS, sia sulla presenza in anamnesi di anafilassi ripetute indotte da stimoli differenti (insetti, alimenti, farmaci, anafilassi idiopatiche).

Caso clinico 1

DP, uomo di 39 anni, valutato per ipersensibilità a ibuprofene; nella storia clinica si sottolinea la presenza di splenomegalia (∅ 17 cm), orticaria e di sindrome dell'intestino irritabile. Alla prima visita l'osservazione di un rash cutaneo bruno/violaceo a chiazze (Fig. 1) ha suggerito la presenza di mastocitosi cutanea, confermata da prelievo bioptico.
Data l'età adulta del soggetto è stata sospettata una MS poi diagnosticata sulla base di livelli basali di triptasi sierica di 226 ng/ml (V.N. <5 ng/ml), di una BOM con aggregati di mastociti atipici fusati CD25+ costituenti il 25% della cellularità midollare e presenza su sangue periferico di mutazione D816V del gene cKIT.
Un'endoscopia successiva mostrava infiltrazione mastocitaria gastroduodenale diffusa forse alla base dei bassi livelli di 25OHvitD e vitB12. Una MOC è risultata nella norma ma alla risonanza magnetica vertebrale sono stati riscontrati segni di infiltrazione mastocitaria ossea.
E' stata avviata terapia con cetirizina e ranitidina a lungo termine, con buona risposta sulla sintomatologia dispeptica ed orticarioide del paziente. E' stato eseguito test di tolleranza con celecoxib, senza comparsa di reazioni avverse, ed è stato ammesso inoltre utilizzo di paracetamolo.

Tab. 1 Classificazione delle mastocitosi

Varianti	Diagnosi
Mastocitosi Cutanea • Mastocitosi cutanea maculopapulare^ • Mastocitosi cutanea diffusa • Mastocitoma solitario	• Aggregati di mastociti con più di 15 cellule o più di 20 mastociti per campo microscopico ad alto potere (x40) alla biopsia cutanea • Assenza di mastocitosi sistemica
Mastocitosi Sistemica (MS) • MS Indolente (con o senza coinvolgimento cutaneo)	• Criteri per MS • Assenza di C-Findings* od altre malattie ematologiche • <20% di mastociti alla biopsie midollari
• MS smoldering	• Criteri per MS • Assenza di C-Findings* od altre malattie ematologiche, ma presenza di 2 o più B-findings*
• MS aggressiva	• Criteri per MS • C-findings*
• MS con associata neoplasia ematologica	• Criteri per MS • Dimostrazione di una patologia ematologica clonale non mastocita-correlata
• Leucemia mastocitaria	• Criteri per MS • >20% di mastociti alla biopsie midollari
Sarcoma mastocitario	Infiltrazione di organi extracutanei da parte di mastociti indifferenziati con pattern distruttivo

^ un tempo denominata orticaria pigmentosa, è la forma più comune di mastocitosi cutanea

* sono considerati B-Findings: (i) infiltrazione midollare mastocitaria >30% e triptasi sierica >200 ng/mL, (ii) dismielopoiesi, (iii) organomegalia senza disfunzione d'organo. Sono invece considerati C-Findings le disfunzioni d'organo causate da massiccia infiltrazione mastocitaria quali: citopenie, osteolisi, malassorbimento, organomegalia con segni d'insufficienza d'organo (ipersplenismo, ipertensione portale, ascite)

L'eterogeneità clinica della MS ha portato allo sviluppo da parte della WHO di una classificazione in base ad aspetto istopatologico, parametri clinici e tipo d'organo coinvolto

Fig. 1 **Osservazione di un rash cutaneo bruno/violaceo a chiazze**



L'esordio di un'orticaria pigmentosa monomorfica nell'adulto è frequentemente associata a MS come nel primo paziente

Caso clinico 2

S.E., uomo di 37 anni, agricoltore, valutato per ripetute reazioni anafilattiche. I primi due episodi sono avvenuti dopo consumo di pesci e crostacei e concomitante assunzione di vino e in un caso anche di ketoprofene 30 minuti prima del pasto. Le indagini allergologiche successive hanno escluso sensibilizzazione agli alimenti coinvolti e ad anisakis.

Tab. 2 **Criteri per la diagnosi di mastocitosi sistemica** 1 CRITERIO MAGGIORE+ 1 criterio minore oppure 3 criteri minori

Maggiori	Infiltrati multifocali densi di mastociti (>15 in aggregato) nel midollo osseo (MO) e/o in organi extracutanei, con immunoistochimica positiva per triptasi (o altri marcatori)
Minori	1. Presenza >25% di mastociti di forma fusata in infiltrati mastocitari rilevati in MO e/o altri organi extracutanei, oppure presenza di >25% di mastociti atipici in MO 2. Positività della mutazione puntiforme del codone 816 di cKIT(D816V) nel MO, sangue o altri organi extracutanei 3. Positività per CD2 e/o CD25 in mastociti cKIT+ del MO o di altri organi extracutanei 4. Persistenti livelli basali di triptasi >20 ng/ml

Un'ulteriore reazione anafilattica si è verificata dopo puntura di vespide (giallone) sul luogo di lavoro. Gli accertamenti successivi hanno mostrato positività delle IgE specifiche per veleno di giallone, livelli aumentati di triptasi (34,8 ng/ml) ed una modesta splenomegalia (∅ 14,4 cm). La BOM mostrava aggregati di mastociti atipici CD25+/CD2+ costituenti una quota del 15% delle cellule midollari. Il gene cKIT non è risultato mutato. Sono stati comunque soddisfatti i criteri diagnostici di MS.
E' stata posta indicazione ad immunoterapia specifica con veleno di giallone.
Gli episodi di anafilassi dopo i pasti sono stati attribuiti all'assunzione di FANS e/o alcoolici. E' stato controindicato uso di FANS, salvo paracetamolo già tollerato. Sono stati esclusi dalla dieta gli alcoolici, non poste limitazioni al consumo di pesce e crostacei.

Commento ai casi clinici

Entrambi i pazienti hanno soddisfatto i criteri diagnostici per MS (Tab. 2) presentando livelli di triptasi basale nettamente aumentati compatibili con i valori tipici di MS (>20 ng/mL). Allo stesso modo i referti istologici delle BOM sono risultati sovrapponibili, con infiltrati di mastociti con fenotipo anomalo CD2+/CD25+.
Nel **paziente 2** l'analisi genetica dei mastociti non ha dimostrato la classica mutazione D816V del gene cKIT, presente nel 93% delle MS.
Va sottolineato che le presentazioni cliniche sono risultate assai differenti:

- nel **paziente 1** il sospetto clinico di MS è sorto in considerazione del fatto che l'esordio di un'orticaria pigmentosa monomorfica nell'adulto è frequentemente associata a MS. Nel bambino è, invece, più spesso presente una forma esclusivamente cutanea che si risolve nell'adolescenza;
- nel **paziente 2** gli aspetti clinici più rilevanti sono stati il verificarsi di anafilassi idiopatiche favorite da FANS/alcool e di anafilassi da punture di imenotteri.

Nel secondo paziente gli aspetti clinici più rilevanti sono stati il verificarsi di anafilassi idiopatiche favorite da FANS/alcool o da punture di imenotteri

Il sospetto di MS va posto in tutti gli adulti con mastocitosi cutanee e nei pazienti con anafilassi non spiegabile sulla base del dosaggio delle IgE specifiche per gli altri allergeni sospettati

Dopo la conferma diagnostica mediante BOM, la stadiazione della malattia ha dimostrato nel **paziente 1** splenomegalia, triptasi>200 ng/ml e infiltrazione mastocitaria gastroduodenale (B-findings) con segni sospetti di malassorbimento di 25OH vitD e vitB12, portando alla definizione di MS indolente smoldering. Nel **paziente 2** la splenomegalia (B-finding), ridotti livelli di triptasi e la cellularità mastocitaria midollare <20% sono indicativi di MS indolente.
La terapia con antiH1 e antiH2 ha apportato beneficio su prurito e dispepsia a entrambi i pazienti. In assenza di risposta sarebbero stati indicati brevi cicli di steroidi. Le terapie citoriduttive (interferone-alfa, cladribina) sono riservate a pazienti non responsivi alla terapia convenzionale.
Particolare attenzione è stata posta alla prevenzione di trigger di anafilassi.
Il **paziente 1** è stato sottoposto a test di tolleranza con celecoxib viste le reazioni da ipersensibilità a FANS, poiché i soggetti con MS sono a maggior rischio di anafilassi da tali farmaci che stimolano aspecificamente i mastociti. Si preferisce pertanto l'utilizzo di FANS COX2 selettivi o paracetamolo.
Nel **paziente 2**, viste le reazioni dopo FANS, alcool e imenotteri, sono state escluse allergie IgE mediate agli alimenti mediante esami mirati, quindi ci si è limitati a raccomandare l'astensione dal consumo di alcool o FANS, possibili trigger di degranulazione mastocitaria. Per la sensibilizzazione al giallone, il paziente ha intrapreso immunoterapia specifica (ITS) per tale insetto (i pazienti con MS e ipersensibilità a imenotteri devono proseguire l'ITS indefinitamente ed evitare schemi di induzione ultrarush), mentre è stata resa libera la dieta.
Sono state fornite indicazioni sui farmaci da utilizzare in caso di anestesia generale. Si è raccomandata l'esecuzione di premedicazione con steroidi e antiH1 prima di anestesie ed esami con mezzi di contrasto.
In conclusione la MS è una patologia dai molteplici aspetti che rendono difficile la diagnosi. Va sospettata in tutti gli adulti con mastocitosi cutanea e nei pazienti con anafilassi non spiegabile sulla base del dosaggio delle IgE specifiche per gli allergeni sospettati.

Bibliografia

1. Da Silva EZ, Jamur MC, Oliver C. Mast cell function: a new vision of an old cell. J Histochem Cytochem. 2014;62(10):698-738.
2. Gülen T, Hägglund H, Dahlén B et al. The puzzling clinical spectrum and challenging diagnostic aspects of an enigmatic disease. J Intern Med. 2016;279(3):211-28.
3. Abid A, Malone MA, Curci K . Mastocytosis. Prim Care. 2016;43(3):505-18.
4. Pardanani A. How I treat patients with indolent and smoldering mastocytosis (rare conditions but difficult to manage). Blood. 2013 18;121(16):3085-94.
5. Bonadonna P, Pagani M, Aberer W, et al. Drug hypersensitivity in clonal mast cell disorders: ENDA/EAACI position paper. Allergy. 2015;70(7):755-63.
6. González de Olano D1, Alvarez-Twose I, Esteban-López MI, et al. Safety and effectiveness of immunotherapy in patients with indolent systemic mastocytosis presenting with Hymenoptera venom anaphylaxis. J Allergy Clin Immunol. 2008;121(2):519-26.
7. Valent P, Akin C, Hartmann K, et al. Advances in the Classification and Treatment of Mastocytosis: Current Status and Outlook toward the Future. Cancer Res. 2017;5;77(6):1261-1270.
8. Teodosio C, García-Montero AC, Jara-Acevedo M, et al. Mast cells from different molecular and prognostic subtypes of systemic mastocytosis display distinct immunophenotypes. J Allergy Clin Immunol. 2010;125(3):719-26.
9. Valent P, Akin C, Hartmann K, et al. Advances in the Classification and Treatment of Mastocytosis: Current Status and Outlook toward the Future. Cancer Res. 2017;15;77(6):1261-1270.



Acondroplasia: e se fossimo ad un passo dal cambiarne la storia naturale?



Silvia Tajè[1], Carlotta Colombo[1], Roberta Onesimo[2], Giuseppe Zampino[2], Angelo Selicorni[1]
[1]UOC Pediatria ASST Lariana, Como, [2]Istituto di Clinica Pediatrica, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

L'acondroplasia (ACH) è la principale causa di bassa statura disarmonica nota. E' presente in entrambi i sessi, con un'incidenza di 1 su 25.000. Il difetto genetico di base è rappresentato da una mutazione di una copia del gene FGFR3, sul braccio corto del cromosoma 4p16.3. Nella maggioranza dei casi la mutazione insorge "de novo" nel patrimonio genetico della persona affetta, mentre in misura minore viene trasmessa da un genitore, altrettanto affetto, attraverso una trasmissione autosomica dominante.
La mutazione comporta un'iperattivazione di FGFR3, con conseguente inibizione dell'ossificazione encodrale, fondamentale per la crescita ossea. Si avranno, pertanto, ripercussioni a carico di tutte le strutture scheletriche, con maggior coinvolgimento delle ossa lunghe.
Il sospetto clinico può essere posto già in epoca neonatale, per la presenza di sproporzione arti-tronco, con arti brevi e tozzi, macrocefalia relativa, dita corte con frequente conformazione a tridente del 2°-3°-4° dito.
Successivamente il quadro clinico si rende via via più manifesto; la totalità dei bambini infatti presenta bassa statura con sproporzione tronco-arti, macrocefalia, bozze frontali prominenti e profilo del viso piatto, naso insellato, limitata estensione del gomito, iperlordosi lombare che si accentua con la crescita, cifosi toraco-lombare e iperlassità articolare (Fig. 1,2).
All'Rx scheletro è possibile osservare ossa tubulari corte e robuste, riduzione della distanza interpeduncolare fra i corpi delle vertebre lombari, ossa iliache rotondeggianti, aspetto a tridente dell'acetabolo, ridotte dimensione del forame sacro-ischiatico, parte prossimale del femore ovoidale e traslucida, lievi alterazioni di tutte le metafisi.

La mutazione di una copia del gene FGFR3 sul braccio corto del cromosoma 4p16.3 inibisce la crescita ossea

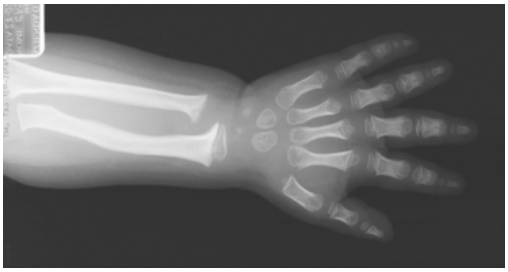
Pathway biologico

Il gene del recettore 3 per il fattore di crescita dei fibroblasti (FGFR3) svolge fisiologicamente un'azione repressiva nei confronti della proliferazione

Fig. 1 **Caratteristiche morfologiche del volto**



Fig. 2 **Mano con conformazione "a tridente"**



dei condrociti attraverso l'attivazione dei pathways di Stat1 e MAPK. Nei pazienti con ACH, la mutazione G380R (in assoluto la più frequente), localizzata nel dominio transmembrana di FGFR3, prolunga la stimolazione del recettore (*mutazione gain of function*) provocando un'eccessiva inibizione della crescita dell'osso.

Pathway auxologico

Il deficit di crescita dei bambini affetti da ACH inizia già durante il periodo prenatale e diventa sempre più significativo con il passare degli anni. Le curve di crescita mostrano una lunghezza da seduto paragonabile a quella dei bambini non affetti durante il periodo infantile e leggermente inferiore (circa 5 cm) durante l'adolescenza. La lunghezza degli arti inferiori, invece, risulta fin da subito significativamente inferiore rispetto alle curve di popolazione non affetta.
Intorno ai 13-16 anni per i maschi e 10-13 per le femmine si osserva un lieve picco di crescita puberale, più significativo nei ragazzi, che interessa quasi esclusivamente la lunghezza del tronco.
La statura finale media è di 131 cm per i maschi e 124 cm per le femmine.
La circonferenza cranica è aumentata sin dai primi mesi di vita accompagnandosi frequentemente al riscontro di idrocefalo non iperteso.

I bambini con ACH presentano ipotonia assiale di grado variabile e cifosi toracolombare per le quali risulta utile un approccio fisioterapico e psicomotorio precoce

È fondamentale monitare, nel contesto dei bilanci di salute previsti per la condizione, la lunghezza/altezza, il peso e la circonferenza cranica di questi bambini attraverso l'uso di tabelle specifiche.

Sviluppo psicomotorio

In epoca infantile i bambini con ACH mostrano un quadro di ipotono di gravità variabile tanto che le principali tappe dello sviluppo motorio vengono in genere raggiunte con un certo ritardo. La maggior parte dei bambini attua delle strategie di pre-deambulazione e deambulazione atipiche rispetto alla popolazione generale: si muovono strisciando sul pavimento invece di gattonare e attuano il passaggio in posizione eretta sfruttando una completa abduzione delle anche.
L'ipotonia assiale causa inoltre lo sviluppo di una cifosi toracolombare, per la quale si raccomanda l'utilizzo di seggioloni verticali durante i primi anni di vita e successivamente sedute senza supporti, per permettere un corretto sviluppo della muscolatura. Utile in questo senso un approccio fisioterapico/psicomotorio precoce. Se invece la cifosi risultasse particolarmente severa, sarebbe opportuna una valutazione ortopedica per un'eventuale indicazione di trattamento chirurgico.
Generalmente le abilità precoci di comunicazione si sviluppano nei tempi previsti. Un eventuale ritardo nell'acquisizione del linguaggio potrebbe essere dovuto ad un deficit uditivo trasmissivo, che andrebbe sempre controllato a causa del maggior rischio in questi bambini di otite media catarrale, evento legato alla peculiare conformazione scheletrica del cranio.
Il restante sviluppo psico-intellettivo risulta essere in genere normale, pur essendoci sporadiche segnalazioni relative alla presenza di cadute relative al QI verbale, attenzione e funzionamento esecutivo.
E' importante fornire supporto fisioterapico ed educativo ai bambini in età pre-scolare e scolare affinché diventino autonomi nelle attività quotidiane: i bambini con ACH, infatti, necessitano spesso di aiuto nel vestirsi, lavarsi, spostarsi e nell'andare in bagno a causa della sproporzione arti-tronco.
La maggior parte dei soggetti affetti hanno una vita autonoma e soddisfacente, ma sono a rischio

di sviluppare problemi psicologici e relazionali da correlare alla percezione della propria fisicità e al condizionamento sociale.

Complicanze mediche

La caratteristica ipoplasia del mascellare superiore e la base corta del cranio predispongono i bambini con ACH allo sviluppo di apnee nel sonno, che nella maggioranza dei casi sono di tipo ostruttivo. In una minoranza dei casi queste stesse possono avere un'origine centrale, dovute alla compressione che si viene ad esercitare sul tronco encefalico, secondaria alla stenosi del forame magno. Le apnee ostruttive severe in sonno possono giovarsi di interventi chirurgici (adeno-tonsillectomia, adenoidectomia, turbinectomia) e medici (riduzione del peso corporeo, presidi posturali notturni e nelle situazioni più gravi ventilazione assistita non invasiva con macchine a pressione positiva).

Anche l'obesità è uno dei potenziali problemi di questi bambini e si può manifestare già in età infantile, sebbene le conseguenze più importanti si avranno nell'età più adulta, con problemi osteoarticolari, respiratori e cardiovascolari.

Meno del 5% dei bimbi sviluppa difetti ventilatori di tipo restrittivo durante i primi 3 anni di vita, che possono essere monitorati grazie all'esecuzione di pulsossimetria notturna e successivamente con le prove di funzionalità respiratoria (spirometria).

Fra le complicanze più gravi, l'idrocefalo ostruttivo si verifica con una percentuale inferiore al 5% dei bambini, soprattutto durante i primi 2 anni di vita, e richiede trattamento neurochirurgico quando si associa a segni clinici o neuroradiologici di aumento della tensione liquorale o ha caratteristiche di evolutività.

La stenosi del canale vertebrale è di frequente riscontro nei pazienti con ACH, a causa dello scarso sviluppo vertebrale. Vi sono due sedi anatomiche particolarmente vulnerabili, la regione toraco-lombare e il forame magno.

La prima è più tipica dell'età adolescenziale e adulta, la seconda è l'evenienza chirurgica più temibile e subdola dell'epoca infantile.

La riduzione del flusso liquorale e la compressione delle strutture del SNC in queste sedi provoca sintomi ben distinti. Quando la stenosi interessa il distretto toraco-lombare, si possono riscontrare dorsalgie, difficoltà della deambulazione reversibile e indotta dall'esercizio fisico, zoppia o alterazioni sfinteriche.

L'idrocefalo ostruttivo richiede trattamento neurochirurgico quando si associa a segni clinici o neuroradiologici di aumento della tensione liquorale o se presenta caratteristiche di evolutività

Nel caso in cui la stenosi interessi il forame magno è possibile che insorgano segni e sintomi di disfunzione bulbare con pericolose apnee centrali, ipotonia, clonie e difficoltà alla deglutizione, mielopatia cervicale o morte improvvisa.

A volte in soggetti con segni clinici sfumati o assenti, una RMN encefalo-midollo può evidenziare segni radiologici di compressione midollare cervicale. Da qui la discussione in ambito scientifico, tuttora in corso, riguardante la necessità di proporre o meno uno screening radiologico con RMN della giunzione cranio-cervicale a tutti i lattanti con acondroplasia. Se da una parte la RMN appare l'unico esame strumentale in grado di rilevare con sicurezza l'anomalia, dall'altra espone i piccoli pazienti ad una sedazione e i soggetti asintomatici a un potenziale overtreatment.

In quest'ottica sono state sviluppate diverse ipotesi riguardo alla possibilità di identificare i soggetti con stenosi del forame magno patologica attraverso altri esami strumentali. Riguardo all'utilità in questo senso della polisonnografia completa (per la sua capacità di evidenziare eventuali apnee centrali) i dati della letteratura sono discordanti. Uno studio del 2016 non ha trovato correlazione statisticamente significativa tra presenza di apnee centrali e riscontro di stenosi del forame magno alla RMN.

Una ampia analisi del problema è stata sviluppata da autori americani nell'ambito di una sorta di consensus pubblicato nel 2015 su *AmJMedGenet*. In questo lavoro gli autori non ritengono indicata l'esecuzione routinaria della RMN della giunzione cranio-cervicale per tutti i lattanti con ACH segnalando come la valutazione neurologica (grado di ipotonia) e la polisonnografia rappresentino stru-

Fig. 3 **RMN encefalo di paziente acondroplasico in cui si evidenzia stenosi del forame magno**



Riconoscibile solo sottile film liquorale intorno alla giunzione bulbo midollare, senza alterazioni del parenchima midollare. Ipoplasico il dente dell'epistrofeo.

Fig. 4 **RMN encefalo di paziente acondroplasico in cui si evidenzia un piuttosto netto restringimento del forame magno**



A livello del passaggio bulbo-midollare è presente una pressoché completa obliterazione degli spazi liquorali perimidollari e un aspetto di iniziale impronta sulla giunzione bulbo midollare stessa.

Quando è dimostrata una compressione midollare la terapia di elezione è la decompressione chirurgica con craniectomia suboccipitale

menti idonei atti ad individuare chi necessiti di questo approfondimento e chi no. L'esperienza maturata da più specialisti attraverso l'analisi di situazioni concrete suggerisce un atteggiamento meno dogmatico di quello proposto nel consensus americano circa l'utilizzo della RMN nel paziente ACH "non sintomatico" in quanto non raramente ci si può trovare di fronte a sorprese inattese.
Va peraltro ricordato come dimensioni ridotte del forame magno sono fisiologiche nei pazienti con ACH e che il quadro tende a miglioramento progressivo con la crescita. Quando invece è dimostrata una compressione midollare, la terapia di elezione è la decompressione chirurgica con craniectomia suboccipitale. (Fig. 3 e 4)

Prognosi

L'aspettativa di vita per i pazienti acondroplasici è buona, anche se si stima che sia mediamente inferiore di una decina di anni rispetto al resto della popolazione, principalmente per il rischio di complicanze neurologiche legate alla riduzione del canale vertebrale e per l'aumentato tasso di patologie cardiovascolari.

Prospettive e trattamento

Vivere con l'acondroplasia significa scontrarsi quotidianamente con i limiti oggettivi legati alla propria statura: difficoltà di accesso a sportelli pubblici, trasporti urbani, servizi igienici. Inoltre, la ridotta lunghezza degli arti superiori, associata alla limitata estensione dei gomiti, limita l'autonomia nelle attività quotidiane, ad esempio nel vestirsi o nell'igiene personale. A tutto ciò si aggiungono potenziali ripercussioni in ambito emotivo -psicologico legati all'immagine di sé.
Per porre rimedio a queste problematiche negli ultimi decenni è stata perfezionata una tecnica chirurgica di allungamento bilaterale degli arti; tale trattamento si pone l'obiettivo di migliorare il deficit staturale e recuperare (anche se solo in parte) proporzioni corporee più simili a quelle della popolazione generale, permettendo un miglioramento funzionale ma anche un possibile aiuto sul piano psicologico ed emotivo nel tentativo di portare ad un miglioramento della qualità di vita delle persone con acondroplasia. Sul piano strettamente ortopedico il trattamento, inoltre, permette una

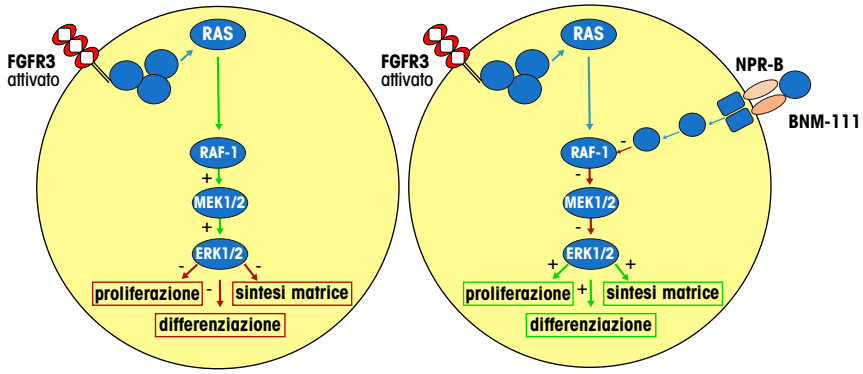
correzione delle deviazioni assiali e articolari degli arti, spesso causa di dolore cronico, danno articolare precoce e limitazione nella mobilizzazione.
Come in ogni ambito terapeutico questo approccio non è immune da possibili complicanze come la rigidità delle articolazioni adiacenti del segmento allungato o le frequenti fratture, l'infezione dei tramiti di inserzione dei fissatori esterni, oltre a potenziali problemi neurologici e/o vascolari della sede sottoposta al trattamento.
La tecnica attualmente più utilizzata, di Ilizarov, consiste in una osteotomia e fissazione esterna con apparato assiale o circolare, a livello della regione metafisaria prossimale della tibia e al terzo distale del perone per la gamba, in regione medio-metafisaria o metafisaria prossimale per il femore.
Il percorso chirurgico varia: si può proporre un approccio simultaneo incrociato che consiste nell'operare prima femore da un lato e tibia controlaterale, e poi viceversa (con differenze nei due arti a livello del ginocchio e nel passo) oppure un approccio simultaneo longitudinale, ovvero femore e tibia di un arto e successivamente dall'altro lato (con notevole discrepanza e difficoltà di compensare con una scarpa con soletta rialzata), oppure una procedura parallela bilaterale prima su tibie e poi sui femori. E' eseguibile anche una procedura di allungamento per l'omero, in genere proposta dopo la procedura agli arti inferiori.
Dopo il posizionamento dei fissatori, l'entità quotidiana di allungamento è di circa 1 mm al giorno, partendo dal terzo giorno post-operatorio.
Il target ottimale, secondo alcuni autori, è un aumento in lunghezza dei segmenti ossei interessati pari al 20% rispetto alla misura di partenza.
Alcuni studi hanno evidenziato che se l'allungamento supera il 50% della lunghezza complessiva del segmento osseo interessato si possono verificare severi disturbi della crescita spontanea dell'osso secondari a danno alle cartilagini di accrescimento, con conseguente blocco della crescita ed eterometria.
Per ottenere un risultato ottimale in termini di guadagno centimetrico, gli studi propongono di iniziare il processo nella seconda infanzia, fra i 6 e gli 8 anni. In questo modo le complicanze sembrano meno frequenti, si riducono le ripercussioni psicologiche date dalla consapevolezza di avere una statura anomala e si riesce a raggiungere una curva di accrescimento più vicina a quella fisiologica; per contro in questa fase della vita difficilmente il paziente riesce a decidere cosa sia meglio per sè in assoluta autonomia. Tuttavia nel corso del periodo post-operatorio e per periodi di tempo che possono arrivare ad alcuni mesi, va gestito il dolore, la limitazione funzionale indotta dalla presenza del fissatore esterno e la limitazione sociale condizionata dal divieto di carico, per questi motivi la scelta dell'intervento va condivisa con il piccolo paziente e con il nucleo familiare.
Di contro posticipare il trattamento, attendendo che il paziente acquisisca una maggiore autonomia decisionale, sembra aumentare il rischio di complicanze venendo meno le ottimali condizioni di riparazione ossea presenti nell'infanzia.

La tecnica chirurgica di allungamento bilaterale degli arti, che si pone l'obiettivo di migliorare il deficit staturale e correggere le deviazioni assiali e articolari, è causa di dolore e di limitazione nella mobilizzazione

Approcci farmacologici sperimentali innovativi

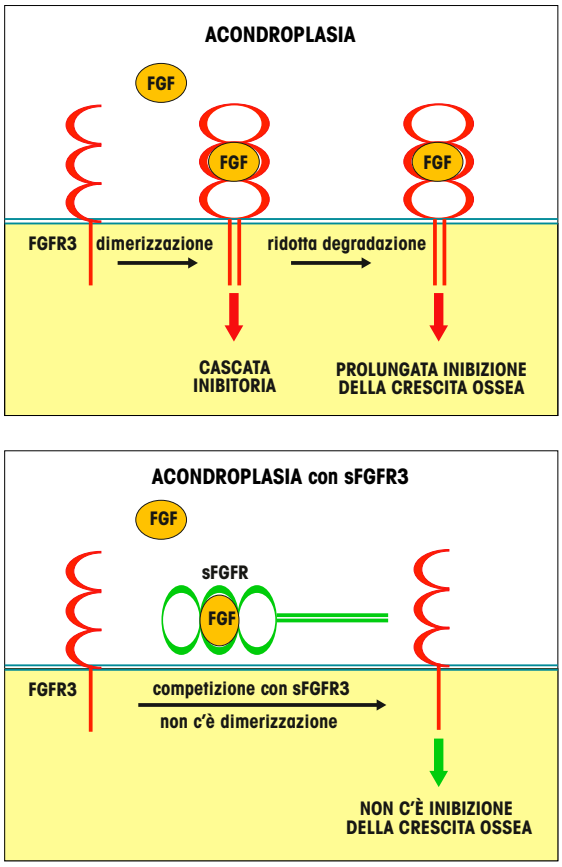
Come precedentemente illustrato, l'acondroplasia è provocata da una mutazione a carico del gene FGFR3 che determina un'ossificazione anormale attraverso una stimolazione prolungata del recettore (*gain of function*) che causa un'inibizione della crescita dell'osso. Sulla base di questo meccanismo patogenetico sono stati ipotizzati diversi potenziali approcci terapeutici basati sul blocco dell'attivazione di FGFR3, sull'inibizione del segnale di membrana o sul blocco dell'iperattivazione di segnale provocata dalla mutazione.
Nel 2014 è stato studiato l'effetto delle statine sulla crescita dell'osso in topi transgenici mutati in FGFR3 (per acondroplasia e displasia tanatofora tipo I), sfruttando l'effetto anabolizzante degli steroidi sui condrociti. *In vivo* la somministrazione di statine al topo provoca un parziale allungamento dell'osso, ma non sono disponibili evidenze riguardo la sicu-

Fig. 5 **Meccanismo di azione di BNM-111**



In modelli murini sia la somministrazione di sFGFR3 che l'infusione continua di CNP mostrano un incremento di lunghezza dell'animale e una possibile riduzione di alcune delle complicanze mediche della condizione

Fig. 6 **Meccanismo di azione di sFGFR3**



rezza del suo utilizzo nell'uomo.

E' stato poi evidenziato come il peptide natriuretico tipo C (CNP) abbia un'azione a valle della iperattivazione della mutazione del gene FGFR3 attraverso il pathway di MAPK e non la cascata di Stat1 (Fig. 5). L'infusione continua di CNP in topi mutati per acondroplasia ha dimostrato di poter ottenere non solo un allungamento della lunghezza delle ossa lunghe ma anche altre positive ripercussioni scheletriche (ad esempio un forame magno più largo) facendo ipotizzare effetti terapeutici potenziali anche nei confronti di alcune complicanze della condizione.

In quest'ottica è stata sviluppata una molecola (vosoritide o BMN-111) un analogo di CNP, che mima gli effetti dell'infusione continua di CNP stesso, che può essere somministrato in un'unica dose quotidiana. Dopo aver superato in modo soddisfacente le fasi inerenti le prove di sicurezza *in vivo*, un primo trial sperimentale su un piccolo gruppo di pazienti ha mostrato un incremento del 50% della velocità annuale di crescita ossea (confrontato con la crescita pre-trattamento) dopo somministrazione sottocutanea giornaliera del farmaco. Attualmente la sperimentazione inerente questa molecola è in atto attraverso due trial. Il primo, di fase 3, controllato con placebo, include circa 110 bambini e ragazzi dai 5 ai 17 anni. I dati preliminari riferiti ai primi 6 mesi di trattamento sembrano confermare i risultati ottenuti nel primo gruppo di pazienti. Un secondo studio, di fase 2, multicentrico, randomizzato, controllato, con placebo e in doppio cieco, è attivo da giugno 2018 e coinvolge circa 70 bambini più piccoli (al di sotto dei 5 anni).

Un ulteriore approccio terapeutico prevede l'uso di una molecola che leghi il recettore di FGFR3 (soluble FGFR3) in modo da impedire l'attacco di FGF,

evitando l'attivazione del segnale intracellulare attraverso FGFR3 mutato, con il risultato di impedire l'inibizione abnorme della crescita dell'osso (Fig. 6). sFGFR3 è stato somministrato per via sottocutanea per 3 settimane a topi mutati FGFR3 (mutazione G380R) ed è stato riscontrato un recupero delle normali proporzioni corporee e della lunghezza degli arti, con uno sviluppo regolare anche per quanto riguarda la cassa toracica e il cranio, e con una riduzione delle problematiche respiratorie e di quelle legate alla stenosi del forame magno. Se l'efficacia del trattamento verrà dimostrata anche nell'uomo ciò permetterebbe non solo un effetto positivo sulla statura, ma anche sulla prevenzione di possibili complicanze dell'acondroplasia.

A febbraio 2018 è stato annunciato l'inizio della fase 1 di uno studio randomizzato, controllato con placebo e a doppio cieco per valutare tolleranza, sicurezza e farmacocinetica di TA-46 (sFGFR3). Al momento lo studio prevede l'arruolamento di circa 70 soggetti adulti, volontari, sani.

Bibliografia

1. Donaldson J, Aftab S, Bradish C. Achondroplasia and limb lengthening: Results in a UK cohort and review of the literature. J Orthop 2015 28;12(1):31-4.
2. Garcia S, Dirat B, Tognacci T, et al. Postnatal soluble FGFR3 therapy rescues achondroplasia symptoms and restores bone growth in mice. Sci Transl Med. 2013;5:203–124.
3. Horton W.A, Rotter J.I, Rimoin D.L. Standard growth curves for achondroplasia. J Pediatri 1978;93(3):435-8.
4. Kim S.J, Balce G.C, et al. Is bilateral lower limb lengthening appropriate for achondroplasia?: midterm analysis of the complications and quality of life. Clin Ortoph Relat Res 2012;470(2):616-21.
5. Noonberg S. BMN 111: vosoritide for achondroplasia. Biomarin R&D Day. 2016:98–135.
6. Ornitz D.M, FGF signaling in the developing endochondral skeleton. Cytokine Growth Factor Rev. 2005;16:205–13.
7. Sanders V.R, Sheldon S.H, Charrow J, Cervical spinal cord compression in infants with achondroplasia: should neuroimaging be routine? Genet Med 2018 Jun 5. (Epub ahead of print)
8. Schedel F, Rodl R, Lower limb lengthening in patients with disproportionate short stature with achondroplasia: a systematic review of the last 20 years. Disabil Rehabil 2012;34(12):982-7.
9. Song S.M, Kim S.E, Agashe M.V, et al. Growth disturbance after lengthening of the lower limb and quantitative assessment of physeal closure in skeletally immature patients with achondroplasia. J Bone Joint Surg Br 2012;94(4):556-63.
10. Suda M, Ogawa Y, Tanaka K, et al. Skeletal overgrowth in transgenic mice that overexpress brain natriuretic peptide. Proc Natl Acad Sci U S A. 1998;95:2337–42.
11. Thompson D, Identifying spinal cord compression in achondroplasia - the role of somatosensory evoked potentials and the need for screening. Dev Med Child Neurol 2017;59(2):120-121.
12. Unger S, Bonafè L, Gouze E, Current Care and Investigational Therapies in Achondroplasia. Curr Osteoporos Rep 2017;15(2):53-60.
13. Wigg K, Tofts L, Benson S, et al. The neuropsychological function of children with achondroplasia. M. Am J Med Genet A. 2016;170(11):2882-2888.
14. White K.K, Pamell S.E, Kifle Y, et al. Is there a correlation between sleep disordered breathing and foramen magnum stenosis in children with achondroplasia? Am J Med GenetA. 2016;170A(1):32-41.
15. White KK, Bompadre V, Goldberg MJ, et al Best practices in the evaluation and treatment of foramen magnum stenosis in achondroplasia during infancy. Am J Med Genet A. 2016;170A(1):42-51.
16. Yasoda A, Kitamura H, Fujii T, et al. Systemic administration of C-type natriuretic peptide as a novel therapeutic strategy for skeletal dysplasias. Endocrinology. 2009;150:3138–44.
17. Yun A.G, Severino R, Reinker K, Attempted limb lengthening beyond twenty percent of the initial bone length: results and complications. J Pediatr Orthop 2000;20:151-159.



Il ruolo dell'infermiere di ricerca negli studi sulle malattie rare



Jessica Di Benedetto[1], Simone Baldovino[1,2], Carmen Cadar[1,2], Valentina Oddone[1,2], Savino Sciascia[1,2], Dario Roccatello[1,2]
[1]Dipartimento di Scienze Cliniche e Biologiche, Università di Torino
[2]CMID, Centro di Coordinamento Rete Interregionale per le Malattie Rare del Piemonte e della Valle d'Aosta, Ospedale S. Giovanni Bosco - ASL Città di Torino

Il contributo di tutti i professionisti della salute, ognuno con le proprie specifiche competenze, è un punto fondamentale per l'avvio, la conduzione e la valutazione di uno studio clinico.
Storicamente, il coinvolgimento degli infermieri nei gruppi di ricerca clinica ha preso l'avvio nei paesi anglosassoni, soprattutto negli USA e in Gran Bretagna. In questi paesi è infatti riconosciuto il titolo di *clinical research nurse*, ovvero di infermiere specializzato in ricerca clinica (1).
Il coinvolgimento di infermieri esperti in ricerca ha dimostrato di poter dare un contributo importante per il successo di uno studio clinico, fin dalle fasi della progettazione. Un adeguato programma di formazione dell'infermiere di ricerca assicura che la conduzione dello studio avvenga secondo il protocollo, incrementa la capacità di arruolamento, aumenta la sicurezza del paziente all'interno del trial, permette la pronta identificazione, segnalazione e l'adeguata gestione di eventuali eventi avversi, e contribuisce al raggiungimento di risultati accurati e validi (1, 2).
In Italia l'importanza dell'attività di ricerca clinica per la professione infermieristica è sottolineata da specifici atti legislativi e dal codice deontologico. Il Decreto del Ministro della Sanità n.739 del 1994 che regolamenta il profilo professionale dell'infermiere richiama il ruolo della ricerca fra le attività peculiari della professione infermieristica (3). Il codice deontologico dell'infermiere afferma che *l'infermiere fonda il proprio operato su conoscenze validate e aggiorna saperi e competenze attraverso la formazione permanente, la riflessione critica sull'esperienza e la ricerca. Progetta, svolge e partecipa ad attività di formazione. Promuove, attiva e partecipa alla ricerca e cura la diffusione dei risultati* (4).

In Italia il ruolo dell'infermiere di ricerca non ha ancora specifiche funzioni e manca una normativa di inquadramento con riconoscimento formale

Nel nostro Paese il ruolo dell'infermiere specializzato in ricerca non ha ancora specifiche funzioni e competenze e manca una normativa di inquadramento con riconoscimento formale. In Italia la formazione avviene a più livelli. Nozioni relative alla ricerca vengono infatti offerte durante tutto il percorso di formazione dell'infermiere a partire dal corso di laurea triennale, durante il quale vengono fornite le prime nozioni di base, fino ai Master di 1° livello e alla laurea specialistica di 2° livello, dove vengono fornite le conoscenze necessarie per una lettura critica dei risultati della ricerca, per collaborare attivamente ai progetti di ricerca e per progettare e pianificare

ricerche su argomenti e problemi infermieristici. La formazione superiore dedicata alla ricerca infermieristica è poi completata dal dottorato di ricerca in scienze infermieristiche ed ostetriche, che prevede che i partecipanti conducano progetti indipendenti di ricerca anche multidisciplinari ed internazionali.
Gli ambiti in cui si trova ad operare l'infermiere di ricerca riguardano:

- l'attività clinica, principalmente collegata all'assistenza alle persone coinvolte negli studi clinici;
- la gestione dello studio;
- il supporto al paziente;
- l'analisi dei dati e la diffusione dei risultati dello studio.

In particolare, le attività dell'infermiere di ricerca sono rivolte a garantire la sicurezza dei pazienti, a gestire i trattamenti e pianificare l'assistenza infermieristica ai pazienti che partecipano allo studio, a contribuire alla raccolta e gestione dei dati, a ottimizzare la comunicazione con il team di ricerca e con i pazienti, a contribuire alla diffusione dei risultati e a favorirne l'impiego nelle scelte assistenziali.
Le principali attività degli infermieri di ricerca sono svolte nell'ambito degli studi clinici soprattutto in ambito oncologico mentre appare poco diffuso e valorizzato il loro ruolo nell'ambito delle malattie rare.
Nell'ambito del Master in Malattie Rare del Dipartimento di Scienze Cliniche e Biologiche – Università di Torino abbiamo ritenuto indispensabile ottenere una fotografia precisa della situazione relativa al ruolo dell'infermiere di ricerca nelle malattie rare sia tramite una revisione sistematica della letteratura internazionale sia mediante interviste a infermieri di ricerca coinvolti in diversi ambiti, includendo le malattie rare al fine di evidenziare le peculiarità del loro percorso e l'importanza del loro ruolo.
La ricerca sistematica della letteratura è stata condotta utilizzando la banca dati PubMed ed usando come termini di ricerca *Nurse research and rare disease* relativamente alle pubblicazioni fino all'anno 2015. La ricerca ha generato 137 risultati, di cui solo 36 sono stati considerati pertinenti dopo una valutazione da parte di due valutatori indipendenti.
Degli articoli analizzati, 25 sono pubblicati in riviste infermieristiche e scritti da infermieri, 11 sono pubblicati su riviste mediche e la figura infermieristica è inserita in un gruppo di lavoro multidisciplinare.
Si può notare un relativo aumento di produzione con un picco nel 2014 (Fig. 1). La maggior parte degli studi sono Review e Studi Descrittivi Osservazionali (Fig. 2), principalmente realizzati in Nord America

Attività clinica, gestione dello studio, supporto al paziente, analisi dei dati e diffusione dei risultati dello studio sono gli ambiti in cui opera l'infermiere di ricerca

Fig. 1 **Analisi per anno di pubblicazione**

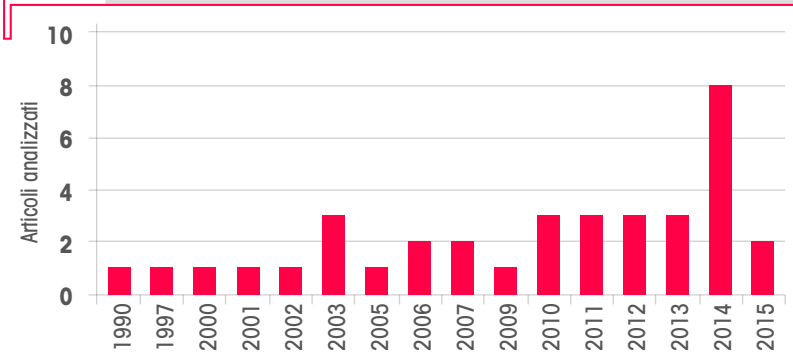
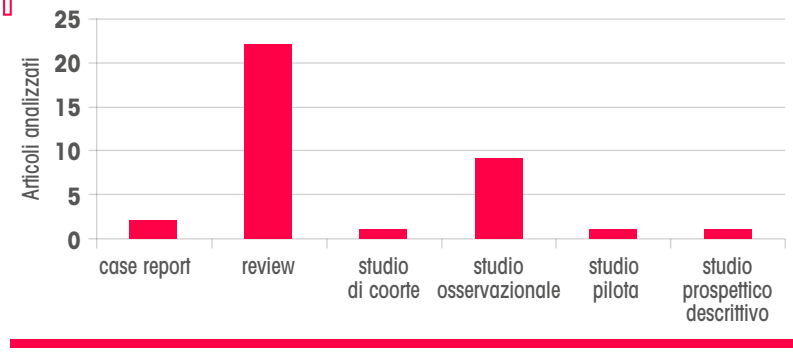


Fig. 2 **Analisi per tipologia di pubblicazione**



(22 studi), cui segue l'Europa, dove la produzione maggiore è quella inglese. Quella italiana è scarsa: solo un articolo realizzato come singolo stato, 2 in collaborazione con altri stati.
Il maggior numero di articoli riguarda l'area oncologica (10 articoli), seguita dalla genetica, dall'immunologia, dalla cardiologia, dalle patologie metaboliche, dai disordini del connettivo, dalla dermatologia, dalla neurologia, dall'endocrinologia, e dall'ematologia; infine un articolo è dedicato alla realizzazione di linee guida. Solo un articolo descrive il ruolo dell'infermiere all'interno dei clinical trial.
Le interviste svolte hanno permesso di evidenziare come in Italia l'infermiere di ricerca risulti ancora poco coinvolto nelle attività pertinenti la sua formazione, soprattutto nell'ambito delle malattie rare.
Un esempio significativo in questo ambito è rappresentato da Sara Gamba, un'infermiera di ricerca che opera presso il Centro di Ricerche Cliniche per le Malattie Rare Aldo e Cele Daccò dell'IRCCS - Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri di Ranica, in provincia di Bergamo. La sua formazione è iniziata frequentando un corso biennale presso il Centro di Ricerche Cliniche per le Malattie Rare di Ranica e ottenendo l'Attestato di Infermiere di Ricerca Clinica rilasciato dall'IRCCS Istituto M. Negri. Successivamente Sara ha conseguito il Master di 1° livello in Ricerca Clinica presso l'Università degli Studi di Milano. Il campo di ricerca clinica in cui svolge la sua attività riguarda le malattie rare oggetto di studio presso il laboratorio. Si occupa inoltre della gestione dei rapporti di collaborazione con le Associazioni italiane dedicate alle malattie rare e coordina l'organizzazione del servizio di documentazione rivolto ai malati, ai loro familiari e agli operatori sanitari. Negli anni più recenti è stata individuata dall'Istituto M. Negri fra i referenti aziendali (tutor) di infermieri e altri professionisti sanitari che partecipavano al Master di 1° livello in Ricerca Clinica organizzato dall'Università Statale di Milano. Inoltre, è stata Professore a contratto per incarico di insegnamento nell'ambito del Master di 2° livello in Malattie Rare dell'Università di Torino (A.A. 2010- 2011).

L'analisi della letteratura mostra una realtà di scarso coinvolgimento degli infermieri di ricerca nello svolgimento degli studi sulle malattie rare

Le evidenze dell'analisi della letteratura e le interviste svolte mostrano una realtà in cui il coinvolgimento degli infermieri di ricerca nello svolgimento degli studi sulle malattie rare è scarso. Si può tuttavia osservare un aumento della produzione scientifica relativa nel corso degli ultimi anni. In particolare, gli articoli scritti da infermieri sono in aumento così come gli articoli di riviste mediche che includono e coinvolgono l'infermiere nel team multidisciplinare di ricerca al pari degli altri professionisti.
Nel nostro Paese il ruolo dell'infermiere specializzato non ha ancora specifiche funzioni e competenze. Il titolo di infermiere di ricerca viene valorizzato formalmente nelle strutture private sanitarie e di ricerca italiane solo per infermieri che svolgono la libera professione, che vedono riconosciuto tale ruolo a livello contrattuale. Nelle aziende pubbliche questo non avviene per la mancanza di una normativa di inquadramento.
L'Italia è tra i pochi Paesi in Europa a non aver ancora riconosciuto la figura dell'infermiere fra quelle fondamentali per la corretta conduzione degli studi clinici. Come dimostra l'esempio di Sara Gamba i tempi sono maturi perché venga istituita a pieno titolo la figura dell'infermiere di ricerca nel nostro paese, voluta e promossa non solo dai Collegi IPASVI, ma anche dall'Agenzia Italiana del Farmaco.

La realizzazione di questo articolo ha visto la partecipazione di tutti gli studenti del Master in Malattie Rare del Dipartimento di Scienze Cliniche e Biologiche – Università di Torino, AA 2014-2014-2015: Cadar Carmen Gabriela, Candrea Cristina, Dagonese Calogero, Di Benedetto Jessica, Guglietta Maria, Porzi Valerio.

Bibliografia

1. Gibss CI, Lowton K. The role of the clinical research nurse. Nurs Stand;2012;26(27):37-40.
2. Isaacman Dj, Reynolds EA. Effect of a research nurse on patient enrollment in a clinical study. Pediatric Emergency Care; 1996;12(5):340-342.
3. GU Repubblica Italiana, Serie Generale n. 6 del 09-01-1995 Decreto del Ministero della Sanità n 739 del 14 settembre 2004, Art. 1, titolo 4.
4. Codice deontologico dell'Infermiere, capo III, art. 11.



L. Obici, G. Merlini
Centro per lo Studio e la Cura delle Amiloidosi Sistemiche, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia

Nuove opportunità terapeutiche per l'amiloidosi ereditaria da transtiretina

La amiloidosi ereditaria transtiretina

Mutazioni missense nel gene della proteina plasmatica transtiretina sono alla base della più frequente forma ereditaria di amiloidosi sistemica, caratterizzata da trasmissione autosomica dominante, esordio in età adulta ed elevata eterogeneità allelica, con oltre 120 varianti patologiche note (per un elenco aggiornato si può consultare il sito www.amyloidosismutations.com). Questa malattia presenta inoltre una notevole variabilità fenotipica, in parte correlata al genotipo ma verosimilmente attribuibile anche a modificatori genetici non ancora identificati. La proteina mutata, sintetizzata e secreta dal fegato, aggrega e forma depositi extracellulari di amiloide che si accumulano ubiquitariamente, mostrando tuttavia particolare affinità per i nervi periferici, il sistema nervoso autonomo, il cuore, i reni e il corpo vitreo. La polineuropatia sensitivo-motoria assonale che domina il quadro clinico della maggior parte dei pazienti causa una progressiva perdita di sensibilità e forza agli arti, con crescente instabilità nella deambulazione autonoma (stadio I), necessità dapprima di un singolo e poi di un doppio sostegno per camminare (stadio II) e infine l'inevitabile ricorso all'uso della carrozzina. La qualità di vita è pertanto rapidamente compromessa, sia per la perdita di autonomia nello svolgimento delle attività quotidiane, sia per l'insorgenza di ipotensione sintomatica e di severe manifestazioni gastrointestinali dovute all'interessamento del sistema nervoso autonomo. E' inoltre frequente una cardiomiopatia infiltrativa di grado severo che determina in ultima istanza la prognosi di questa patologia.

Patisiran, an RNAi therapeutics for hereditary transthyretin amyloidosis

Adams D, Gonzalez-Duarte A, O'Riordan WD, et al. New Engl J Med 2018;379:11-21

Adams et al. hanno condotto uno studio clinico internazionale di fase III, randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo, finalizzato a valutare la efficacia e la sicurezza di patisiran nel trattamento della amiloidosi ereditaria da transtiretina. Patisiran inibisce la sintesi epatica di questa proteina avvalendosi del meccanismo di degradazione dell'RNA messaggero noto come RNA interference. L'esposizione al farmaco riduce stabilmente la concentrazione plasmatica di transtiretina, in media dell'80%. In questo trial 225 pazienti con polineuropatia in stadio I o II sono stati randomizzati in rapporto di 2:1 a ricevere patisiran (0,3 mg/kg ogni tre settimane per via endovenosa) o placebo per un periodo di 18 mesi. 193 pazienti hanno completato lo studio, di cui 138 trattati con il farmaco e 55 con placebo. La risposta al trattamento è stata valutata utilizzando come endpoint primario una scala neurologica composita, denominata Neuropathy Impairment Score +7 (NIS+7), elaborata specificamente per misurare in modo accurato il danno sensitivo, motorio e autonomico

che caratterizza la malattia. La variazione del punteggio NIS+7 rispetto al baseline ha mostrato una significativa differenza nei pazienti trattati rispetto al placebo (-34 punti, p<0,001), indicando un sensibile miglioramento indotto dal farmaco, indipendentemente dalla mutazione e dalla gravità della neuropatia. Coerentemente, tutti gli endpoint secondari, in particolare la qualità di vita, lo stato nutrizionale e la velocità nella marcia, hanno mostrato punteggi significativamente migliori nei pazienti in trattamento rispetto al placebo. Patisiran ha presentato inoltre un buon profilo di sicurezza, senza differenze nella frequenza di eventi avversi seri e non seri rispetto al placebo, ad eccezione di una maggiore incidenza di reazioni associate all'infusione, tutte di entità lieve o moderata, e di edemi declivi, forse correlati al desametasone impiegato nel protocollo di premedicazione.

Inotersen treatment for patients with hereditary transthyretin amyloidosis

Benson MD, Waddington-Cruz M, Berk JL, et al. New Engl J Med 2018;379:22-31

Nello stesso numero del New England Journal of Medicine, Benson et al. riportano i risultati di uno studio clinico internazionale di fase III, randomizzato, in doppio cieco e controllato verso placebo che ha valutato l'efficacia e la sicurezza dell'oligonuclotide antisenso (ASO) inotersen nel trattamento della stessa patologia. Anche inotersen, pur con un meccanismo diverso, lega e induce la degradazione a livello epatico dell'mRNA della transtiretina, riducendone la sintesi e quindi la concentrazione plasmatica. In questo trial 172 pazienti con polineuropatia in stadio I o II, randomizzati in rapporto di 2:1 al trattamento con inotersen (300 mg s.c. una volta alla settimana) oppure al placebo, hanno completato il periodo di studio di 15 mesi.

Entrambi gli endpoint primari, rispettivamente la variazione rispetto al baseline della scala neurologica NIS+7 e della scala di qualità di vita Norfolk QOL-DN, sono stati raggiunti, evidenziando una differenza estremamente significativa nella progressione della neuropatia (p<0,001) tra il gruppo trattato con inotersen e il placebo.

L'effetto terapeutico si è osservato indipendentemente dallo stadio neurologico e dalla mutazione. Il farmaco ha quindi dimostrato di migliorare il decorso della neuropatia e preservare la qualità di vita in questi pazienti. Si sono tuttavia osservati alcuni eventi avversi seri correlati al trattamento. In particolare, è stata segnalata l'insorgenza di piastrinopenia grave in due casi, di cui uno fatale, e di glomerulonefrite in 3 casi. Eventi analoghi non si sono comunque osservati dopo l'implementazione del monitoraggio dei parametri renali ed ematologici. Il meccanismo sottostante questi eventi non è stato, ad oggi, del tutto chiarito.

Commento

La terapia dell'amiloidosi ereditaria da transtiretina si è a lungo fondata unicamente sul trapianto di fegato, con l'obiettivo di arrestare la progressione del danno neurologico e cardiaco attraverso la rimozione della proteina patologica dal circolo. Nel 2011 è stato approvato in Europa tafamidis, il primo trattamento farmacologico per questa patologia, capace di stabilizzare la struttura quaternaria nativa della proteina circolante, ostacolando la dissociazione delle quattro unità monomeriche che la formano. La formazione di monomeri tagliati all'N-terminale è, infatti, l'evento chiave della cascata patogenetica ed è sensibilmente accelerato in presenza di una mutazione. Tafamidis può rallentare significativamente la progressione della neuropatia se iniziato precocemente, quando la neuropatia è in stadio I. L'esperienza maturata negli ultimi anni ha mostrato che l'efficacia di

questo farmaco dipende non solo dallo stadio della neuropatia ma varia anche in rapporto al genotipo e al fenotipo, con maggiore stabilità clinica nei pazienti con mutazione Val30Met associata al fenotipo early-onset.
Il silenziamento selettivo del gene della transtiretina è una strategia terapeutica innovativa e straordinaria che apre nuove prospettive nella cura di questa patologia. I due studi recentemente pubblicati dimostrano l'efficacia e la fattibilità di questo approccio, che costituisce un'opzione terapeutica anche per i pazienti con neuropatia più avanzata e il cui beneficio si è dimostrato indipendente dal genotipo. Lo studio condotto con patisiran ha mostrato, in particolare, una notevole correlazione tra la riduzione della concentrazione di transtiretina e la risposta clinica, con una significativa diminuzione del punteggio di NIS+7, indicativo di un miglioramento della neuropatia rispetto al baseline, nei pazienti che hanno ottenuto la massima soppressione del precursore circolante. Il parallelo effetto ottenuto nel preservare la qualità di vita conferma, per entrambe le molecole, che il beneficio è stato anche percepito dai pazienti.
E' legittimo chiedersi se e quali effetti di medio e lungo termine potranno associarsi alla persistente riduzione della transtiretina circolante, la cui funzione biologica meglio caratterizzata è il trasporto della vitamina A attraverso il legame con la retinol binding protein (RBP). A oggi non sono emersi segni oculari che suggeriscano una carenza clinicamente significativa di vitamina A, ma prudenzialmente entrambi i farmaci devono essere associati ad una supplementazione vitaminica quotidiana. Sia patisiran che inotersen sono stati da poco approvati dall'EMA e patisiran è stato approvato anche dalla FDA. La ricerca nel frattempo continua, ma finalmente anche per questa patologia sono ora disponibili diversi trattamenti efficaci.



Regione Lombardia - Rete regionale per le malattie rare



Maurizio Bersani
U. O. Programmazione Polo Ospedaliero, Struttura Piani e Progetti, Regione Lombardia

Le malattie rare rappresentano un'area di attenzione prioritaria in sanità pubblica in ragione delle dimensioni del fenomeno, della necessità di assicurare tempestività e appropriatezza di diagnosi, del continuo affinamento dei complessi percorsi assistenziali, della limitata accessibilità ad informazioni affidabili e fruibili, dell'impatto psicologico ed economico per le famiglie colpite.

Un'organizzazione a tutela dei pazienti

Per dare una risposta a queste tematiche e in linea con le indicazioni del DM 279/2001, Regione Lombardia ha istituito con DGR n. VII/7328 dell'11 dicembre 2001 la Rete regionale per la prevenzione, la sorveglianza, la diagnosi e la terapia delle malattie rare, individuando:

- i Presidi sanitari che costituiscono la rete per la diagnosi ed il trattamento delle malattie rare
- il Centro di riferimento, con funzioni di coordinamento strutturato tra i Presidi della Rete.

In particolare i Presidi sono individuati tra quelli in possesso di documentata esperienza in attività diagnostica e terapeutica specifica, nonché di idonea dotazione di strutture di supporto e di servizi complementari. L'elenco dei Presidi è continuativamente aggiornato e il più recente atto è la DGR n. XI/344 del 16/07/2018.

Le attività di coordinamento operativo e di condivisione delle strategie comuni in materia di malattie rare sono assicurate dagli uffici della Direzione Generale Welfare di Regione Lombardia, con il supporto dei referenti individuati da ciascun Presidio della Rete regionale, da ciascuna Agenzia di Tutela della Salute (ATS), dal Centro di coordinamento regionale per le malattie rare e da rappresentanti della Federazione Italiana Malattie Rare (FIMR) - UNIAMO e della Federazione Lombarda Malattie Rare (FLMR).

Nello specifico il Centro di Coordinamento - individuato nel Centro di Ricerche Cliniche per le Malattie Rare Aldo e Cele Daccò dell'Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS - svolge le seguenti funzioni:

- gestione del Registro Regionale delle Malattie Rare, coordinata con il Registro Nazionale
- scambio di documentazione sulle malattie rare con gli altri Centri di Coordinamento e con gli organismi internazionali competenti
- coordinamento dei Presidi della Rete, al fine di garantire la tempestiva diagnosi e l'appropriata terapia, qualora esistente, anche mediante l'adozione di specifici protocolli concordati
- consulenza e supporto ai medici del Servizio sanitario nazionale in ordine alle malattie rare

La Rete regionale per le malattie rare della Lombardia è stata istituita nel dicembre 2001 ed è costituita dai Presidi sanitari e da un Centro di riferimento con funzioni di coordinamento

Dal 2009 la Rete regionale della Lombardia ha avviato i lavori di sviluppo e condivisione di 113 PDTA per malattie rare nell'ambito di uno specifico programma di supporto all'attività dei professionisti

ed alla disponibilità dei farmaci appropriati per il loro trattamento
- collaborazione alle attività formative degli operatori sanitari e del volontariato ed alle iniziative preventive
- informazione ai cittadini ed alle associazioni dei malati e dei loro familiari in ordine alle malattie rare ed alla disponibilità dei farmaci.

Le attività della Rete

In termini realizzativi le azioni messe in campo dalla Rete regionale per le malattie rare restituiscono il seguente quadro.
Sono attivi al 31 luglio 2018 n. 54 qualificati Presidi sanitari del Servizio sociosanitario regionale per la gestione di 453 differenti malattie rare o gruppi. Va peraltro considerato che il numero di condizioni attribuite a ciascun Presidio è molto variabile: se da una parte la Rete regionale è composta da Presidi di riferimento per oltre 150 malattie rare o gruppi, dall'altra vi sono Presidi con competenze di nicchia, riconosciuti per un piccolo numero di malattie rare.
Il Registro regionale descrive, prima dell'introduzione dei nuovi codici, circa 65.000 assistiti con malattia rara, con una prevalenza di 648 pazienti su 100.000 abitanti, per le condizioni censite nelle 13 categorie di appartenenza delle malattie rare.
A supporto dell'attività dei professionisti sono stati prodotti 113 Percorsi Diagnostici Terapeutici Assistenziali (PDTA), ampiamente consultati con 9.000 download annui.
L'attività ha avuto inizio nel 2009 nell'ambito di uno specifico Programma di sviluppo della Rete finalizzato a:
- promuovere il confronto tra gli specialisti di riferimento per le malattie rare studiate, in modo da definire criteri diagnostici e di prescrizione farmacologica o riabilitativa assistenziale appropriati e condivisi
- monitorare, per ciascuna delle malattie rare studiate, le modalità di diagnosi utilizzate dagli specialisti di riferimento della Rete regionale, le prescrizioni farmacologiche e riabilitative.

Il Servizio di informazione e documentazione del Centro di Coordinamento effettua in media 1.300 consulenze annue per iscritto o telefoniche.
Infine, in termini di qualificazione negli European Reference Networks (ERNs) - che coinvolgono complessivamente oltre 300 Centri in 25 paesi dell'Unione Europea - per quanto riguarda la Lombardia, 16 Centri della Rete malattie rare hanno ricevuto 49 endorsement dal Ministero per la partecipazione a 21 ERNs.

Le attività del Coordinamento e la documentazione di riferimento sono disponibili presso: http://malattierare.marionegri.it.



La terapia chaperonica nuova frontiera nelle malattie lisosomiali: l'esempio del migalastat nella malattia di Fabry



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

Le malattie lisosomiali

Le malattie da accumulo lisosomiale (ML) rappresentano un gruppo di circa cinquanta patologie ereditarie causate da un deficit enzimatico o di proteine attivatrici e di trasporto intracellulare. Sono patologie ereditarie, per la maggior parte trasmesse con modalità autosomico recessiva ed in alcuni casi legate al cromosoma X (malattia di Fabry, di Donan e MPS II). Il difetto genetico (delezioni, traslocazioni, mutazioni puntiformi) determina un danno funzionale della proteina sintetizzata, influendo sulla quantità di accumulo dei vari substrati (glicosfingolipidi, glicogeno, oligosaccaridi, mucopolisaccaridi, colesterolo, mucolipidi, glicoproteine) e sulla sintomatologia clinica.

Le ML sono malattie multiorgano che coinvolgono in vario modo vasi, muscoli, scheletro, cute, occhio, cuore, polmoni, milza, fegato, reni e nelle forme più gravi il Sistema Nervoso Centrale (SNC). La variabilità fenotipica è ampia e sebbene vengano per comodità classificate in base all'età d'insorgenza dei sintomi (forme infantili, giovanili, adulte) ed alla presenza o meno di sintomi neurologici, presentano in realtà un *continuum* fenotipico che trova ad un estremo le forme severe dell'età perinatale e all'altro quelle paucisintomatiche dell'età avanzata.

Rare singolarmente, le ML hanno un'incidenza complessiva di 1:7-8000 nuovi nati (circa 85-90 nuovi casi/anno nel nostro Paese) e condizionano la qualità e la durata di vita delle persone affette comportando un importante carico assistenziale per le famiglie ed il sistema sanitario.

Terapie farmacologiche disponibili

Per un gruppo di ML è oggi disponibile la terapia sostitutiva (malattia di Gaucher, Fabry, Glicogenosi 2, MPS I, II, VI, Wolman, alfa-Mannosidosi), mentre sperimentazioni di fase III sono in corso per altre: malattia di Niemann-Pick B, Ceroidolipofuscinosi 2, MPS III (Tab.1). La terapia enzimatica sostitutiva (TES) ha cambiato la storia clinica dei malati lisoso-

Le ML sono malattie multiorgano che coinvolgono in vario modo vasi, muscoli, scheletro, cute, occhi, cuore, polmoni, milza, fegato, reni e nelle forme più gravi il SNC

Tab. 1 **Malattie lisosomiali oggi trattabili farmacologicamente**

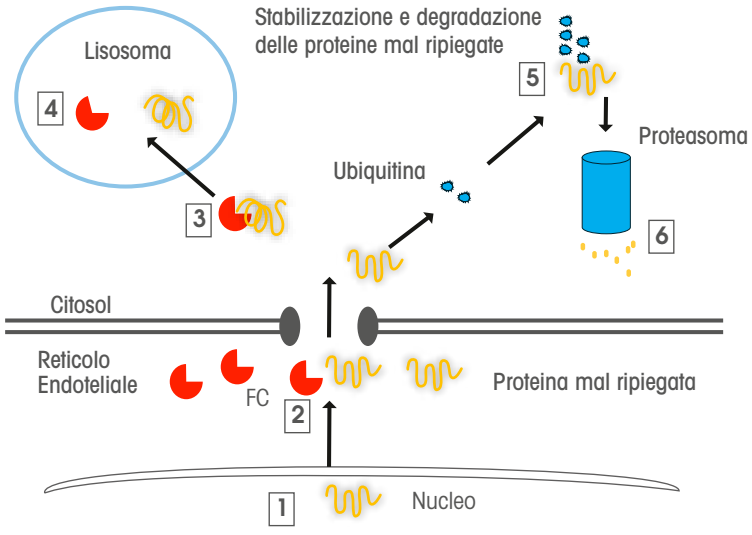
Terapia enzimatica sostitutiva*	
Gaucher	Alfa-Mannosidosi
Fabry	Niemann-Pick B**
MPS I, II, VI	Ceroidolipofuscinosi**
Glicogenosi 2	MPS III**
Wolman	Farber**
Terapia di riduzione del substrato	
Gaucher	
Fabry	
Niemann-Pick C	
Terapia chaperonica	
Fabry	
Gaucher**	

* disponibile anche per l'Ipofosfatasia (non lisosomiale)
**sono in corso studi di fase III

miali. Si è dimostrata efficace nel ridurre/normalizzare l'accumulo negli organi periferici, normalizzare i parametri biochimici e migliorare la qualità di vita dei pazienti. Presenta però alcune criticità che possono influire sulla *compliance* terapeutica: la via di somministrazione endovenosa, l'immunogenicità ed il costo molto elevato. C'è inoltre l'incapacità di raggiungere alcuni *santuari terapeutici* come l'osso ed il SNC.

Una seconda opportunità terapeutica è fornita dall'uso di molecole (iminozuccheri) capaci di inibire le vie metaboliche che portano alla formazione dell'accumulo. E' un concetto interessante, non si potenzia la "degradazione", ma si previene la formazione. Per un perfetto funzionamento è però necessaria un'attività enzimatica residua endogena o una combinazione con la TES. Due farmaci sono oggi disponibili, ambedue sviluppati per il trattamento orale della malattia di Gaucher: miglustat ed eliglustat (1,2). Il primo (capace di diffondersi nel SNC), ha successivamente trovato un'applicazione prioritaria nella malattia di Niemann-Pick C. Un'altra molecola di questa famiglia, il lucerostat, è attualmente in sperimentazione clinica per il trattamento della malattia di Fabry (3). C'è poi la terapia emergente delle *piccole molecole* ad azione chaperonica. In questo caso la modalità d'azione è differente, sono molecole che si legano a siti specifici degli enzimi alterati, stabilizzandone la conformazione ed evitandone la "cattura" da parte del sistema di degradazione cellulare: il proteasoma (Fig. 1). Due sostanze

Fig. 1 **Degradazione proteica intracellulare ed azione delle molecole chaperon**



1. Sintesi di proteine mal ripiegate a livello nucleare
2. Legame con la molecola chaperon a livello del lume del reticolo endotelio
3. Passaggio della proteina stabilizzata nel citosol e veicolazione al lisosoma
4. Dissociazione del legame chaperon-proteina nel lisosoma
5. Legame ubiquitina-proteina "misfolded" nel citosol e veicolazione al proteasoma
6. Degradazione della proteina misfolded nel protasoma

Le molecole ad azione chaperonica si legano a siti specifici degli enzimi alterati, stabilizzandone la conformazione ed evitandone la cattura da parte del proteasoma

Recupero funzionale degli enzimi danneggiati, migliore diffusione tissutale e ridotta o assente immunogenicità sono i principali vantaggi dei farmaci chaperonici

sono oggi studiate nelle ML: un fluidificante delle secrezioni polmonari, l'ambroxolo (4), per la cura della malattia di Gaucher ed un altro iminozucchero, il migalastat (1-deossigalattonoirimicina), disponibile in Italia dal 2017 per il trattamento della malattia di Fabry (5, 6).

Quali sono i vantaggi innovativi dei farmaci chaperonici (FC)?

Il primo è quello del recupero funzionale degli enzimi "danneggiati". C'è poi il vantaggio legato alla migliore diffusione tissutale, che potrebbe permette di arrivare al SNC e all'osso migliorando l'efficacia terapeutica. Altro aspetto positivo è infine quello della ridotta o assente immunogenicità, che evita lo sviluppo di anticorpi neutralizzanti stimolato dall'enzima esogeno. Proprio la combinazione con la TES potrebbe rappresentare nel futuro un'evoluzione terapeutica, in quanto alcuni FC si sono dimostrati capaci di potenziare l'attività dell'enzima sostitutivo (7).

Esistono però degli ostacoli alla terapia chaperonica che devono essere considerati e superati. Si tratta principalmente di aspetti biologici legati alla conformazione della proteina enzimatica ed alla sua attività residua. Essi sono legati a mutazioni genetiche "non rispondenti" ai FC, come le delezioni e i riarrangiamenti cromosomici. Restano *in corsa* le mutazioni puntiformi che provocano la sostituzione di un singolo aminoacido o alterazioni di splicing "favorevoli", con sintesi di enzimi parzialmente attivi. Anche tra le mutazioni puntiformi non tutte sono però sensibili ai FC, come quelle che determinano un'accentuata termolabilità ed instabilità fisica della proteina sintetizzata, favorendo la formazione di aggregati proteici.

Bisogna poi considerare l'effetto di inibizione enzimatica di alcuni FC che si legano ai siti catalitici. Il

Tab. 2 **Efficacia e criticità dei differenti approcci terapeutici nelle malattie lisosomiali**

	Somministrazione	Efficacia	Criticità
Terapia enzimatica sostitutiva	Endovenosa	Riduce/normalizza i parametri biochimici Riduce/normalizza l'accumulo tissutale Migliora qualità ed aspettativa di vita	Santuari inaccessibili: SNC, scheletro Ridotta diffusione tissutale Accesso venoso a lungo termine Induzione di anticorpi neutralizzanti Sostenibilità dei costi
Terapia di riduzione del substrato	Orale	Riduce i parametri biochimici Riduce l'accumulo tissutale Migliora la qualità di vita Migliora la diffusione tissutale Passaggio della Barriera Emato-Encefalica Assenza di risposta anticorpale	Effetti collaterali: dolori addominali, diarrea, tremori Ridotta compliance terapeutica Costo incompatibile per associazione con TES
Terapia chaperonica*	Orale	Riduce i parametri biochimici Maggior diffusione tissutale Assenza di risposta anticorpale	Possibile inibizione enzimatica Possibile riduzione della compliance terapeutica legata a modalità di somministrazione Costo incompatibile per associazione con TES

* l'esperienza limitata non permette una valutazione completa dell'efficacia e delle criticità.

legame FC-enzima avviene a pH neutro nel reticolo endoplasmatico (RE), da qui la proteina stabilizzata passa all'apparato del Golgi dove subisce le modifiche di glicosilazione prima di arrivare al lisosoma. Nell'ambiente acido lisosomiale infine avviene la dissociazione del FC dal sito catalitico e la conseguente attivazione dell'enzima.
E' stata proprio l'osservazione di questa modalità di legame migalastat – alfa galattosidasi (alfa-GAL), *in vitro* e nel modello murino della malattia di Fabry, che ha messo in luce il paradosso della funzione terapeutica dei chaperon inibitori (8). Si è compreso infatti che bisognava dare il tempo necessario alla molecola per staccarsi dal sito enzimatico attivo, in modo da permettere l'interazione con il substrato. Questo è possibile evitando la somministrazione continua del farmaco ed identificando un dosaggio ed un intervallo di assunzione capaci di evitarne l'attività inibitoria. Nel futuro l'individuazione di FC in grado di legarsi a domini non catalitici potrà ampliare la gamma di mutazioni terapeuticamente trattabili. Nella tabella 2 sono schematizzate efficacia e criticità dei differenti approcci terapeutici.

La malattia di Fabry

La malattia di Fabry (MF) è una delle 3 malattie lisosomiali legate al cromosoma X. L'enzima coinvolto è l'alfa-GAL che catalizza la scissione dei residui del galattosio dai glicosfingolipidi neutri, in particolare dal globotriosilceramide (Gb3). Il suo deficit (totale o parziale) determina l'accumulo di Gb3 e altri metaboliti principalmente a livello vascolare, cardiaco, renale e del SNC. Sintomi classici della malattia sono la presenza di angiocheratomi, cornea verticillata, ipoidrosi, dolore neuropatico ad estremità e addome, progressiva insufficienza cardiaca, renale e danni cerebrali (stroke). Nella forma *classica* i sintomi in genere sono precoci, spesso con presenza di crisi dolorose ed angiocheratomi in età infantile ed il successivo progredire verso le altre manifestazioni d'organo. Esiste anche una variante *tardiva* prevalentemente cardiaca. Essendo X-linked, la MF nei maschi si esprime pienamente con un evoluzione più rapida e severa rispetto alle donne, dove dipende dal grado di lyonizzazione presente. Ad oggi sono state descritte 911 mutazioni causative, la maggioranza di tipo familiare. Mutazioni dovute a delezioni, riarrangiamenti o "stop-codon", portano ad assenza di attività enzimatica con fenotipo severo. Le mutazioni puntiformi possono lasciare un'attività residua con ridotta severità clinica.

La dimostrazione dell'attività *in vitro* e nel modello murino di migalastat ha evidenziato le potenzialità della terapia chaperonica anche nella MF

La MF è panetnica con valori d'incidenza contrastanti, che variano da 1:80.000 nati vivi/anno a 1:3000. La discrepanza dipende probabilmente dalla numerosità delle mutazioni private, alcune delle quali sono certamente varianti non patogenetiche.
Dal 2001 per la MF è disponibile la TES ed oggi ci sono sul mercato due preparati: l'agalasidasi beta e l'agalasidasi alfa. Si differenziano per la modalità di produzione (la beta prodotta su CHO, l'alfa su linee fibroblastoidi umane) e per il dosaggio, rispettivamente 1 mg/kg e 0,2 mg/kg/dose. L'efficacia terapeutica dei due farmaci è legata alla precocità dell'intervento e alla severità della compromissione d'organo presente.
Le criticità osservate della TES nella MF sono riconducibili a limitata diffusione, sviluppo di anticorpi neutralizzanti e reazioni allergiche secondarie. Vi sono poi aspetti legati alla cronica necessità di un accesso venoso a al costo elevato dal farmaco, che possono influire sulla *compliance* terapeutica.

Lo sviluppo della terapia chaperonica nella malattia di Fabry

Agli inizi degli anni 2000, dopo il riconoscimento da parte dell'Agenzia Europea del Farmaco della potenzialità terapeutica del miglustat nel ridurre la sintesi di glicosfingolipidi nella malattia di Gaucher, gli studi sull'uso terapeutico delle *piccole molecole* hanno subito un'accelerazione.
Nel 2005 Yam GH et al. (9) dimostrarono l'efficacia *in vitro* di un iminozucchero, il migalastat cloridrato (1-deossigalattonoirimicina), nel far diminuire l'accumulo di Gb3 nei fibroblasti di pazienti con MF. Questi risultati, confermati poi da Germain DP e Fan JQ (10) sempre *in vitro* e da Isii et al. (8) sul modello transgenico murino di MF, hanno aperto la strada alla sperimentazione terapeutica umana.

I risultati degli studi clinici indicano rispetto alla TES una buona diffusione di migalastat nei tessuti renali e cardiaco, con un significativo miglioramento funzionale nei pazienti con MF

Tab. 3 **Efficacia clinica del migalastat nella malattia di Fabry**

- Riduce accumulo renale e stabilizza la funzione
- Riduce accumulo cardiaco, riduce l'ipertrofia, migliora la funzione
- Assenza di effetti collaterali

I risultati nell'uomo

I risultati della prima sperimentazione clinica di fase III di migalastat su un gruppo di 67 pazienti con MF, di età compresa tra i 16 e i 74 anni (64% donne), sono stati pubblicati da Germain DP et al. nel 2016 (5). Si trattava di pazienti con mutazioni potenzialmente responsive alla terapia che non avevano mai ricevuto TES o l'avevano sospesa da almeno 6 mesi. L'obiettivo primario dello studio era quello di verificare la riduzione dell'accumulo renale di Gb3 nei pazienti trattati rispetto al gruppo placebo. Altri parametri presi in considerazione erano l'escrezione urinaria del substrato, la funzione renale, quella cardiaca, la qualità di vita e la comparsa di eventi avversi.

Dopo 12 mesi di terapia, si è assistito ad una riduzione media del numero di depositi di Gb3 nei capillari interstiziali renali di -0.25±0.10 nei pazienti sensibili al farmaco verso un valore di 0.07±0.13 nel gruppo placebo (P=0.008). Contemporaneamente l'analisi qualitativa delle biopsie renali in 23 pazienti ha dimostrato la riduzione dell'accumulo nel 23% nei podociti glomerulari, 26% nelle cellule endoteliali e 48% in quelle mesangiali, a testimonianza della capacità di diffusione tissutale del farmaco. La funzione renale valutata a 24 mesi ha mostrato una riduzione del filtrato glomerulare (GFR) su base annua inferiore rispetto al valore stimato su coorti di pazienti esaminati in precedenti studi di follow-up.

A livello cardiaco il trattamento ha portato ad una riduzione complessiva dell'ipertrofia ventricolare sinistra, particolarmente sensibile in quei pazienti in cui era già presente all'inizio della terapia. Contemporaneamente ha evidenziato anche una riduzione del 5.2% dello spessore del setto interventricolare a fine diastole. Le analisi della scala di valutazione dei sintomi gastrointestinali hanno mostrato un miglioramento statisticamente significativo per diarrea e reflusso gastroesofageo nei primi 6 mesi di terapia ($p<0.05$) nel gruppo di pazienti trattati rispetto al placebo (11). Durante la fase di estensione in aperto, un ulteriore miglioramento ($p<0.05$) è stato osservato per la diarrea e l'indigestione. Un miglioramento della qualità di vita era riportato dai pazienti.

Un secondo studio di fase III randomizzato su 57 pazienti (56% donne) aveva l'obiettivo di valutare la funzione renale in pazienti passati da TES a migalastat (6). Lo studio ha valutato anche gli effetti sul cuore, accumulo tissutale, percezione dei pazienti e dati di sicurezza. I risultati hanno evidenziato effetti simili di migalastat e TES sulla funzione renale, mentre l'indice di massa ventricolare sinistra è diminuito significativamente in terapia con migalastat (-6.6 g/m^2), rimanendo invariato nel gruppo rimasto in TES. Complicanze d'organo proprie della MF si sono presentate nel 29% dei pazienti trattati con migalastat rispetto al 44% di quelli in TES. Il livello plasmatico di Gb3 è rimasto basso e stabile dopo il passaggio da TES a migalastat. Studi successivi di estensione in aperto (OLE), hanno confermato i dati di efficacia del trattamento chaperonico a distanza di 4 e 5 anni (12).

In conclusione questi studi sull'efficacia della terapia chaperonica con migalastat nella MF raffrontato con la TES, indicano una buona diffusione del farmaco nei tessuti renale e cardiaco, con un significativo miglioramento funzionale (Tab. 3). I risultati sono in accordo con i dati di biodisponibilità provenienti dagli studi preclinici sul modello animale

Ulteriori studi su fasce più ampie di pazienti daranno indicazioni più precise per l'approccio chaperonico nella MF ma già si delinea una nuova strada anche per le altre ML

e fanno intravedere la possibilità di incrementare l'efficacia terapeutica sui due organi, responsabili della maggior parte degli exitus nella malattia. Altra conclusione importante degli studi riguarda la sicurezza del farmaco che è stato ben tollerato dai pazienti e non ha comportato effetti collaterali di rilievo.

L'allargamento degli studi e dell'esperienza su fasce più ampie di pazienti Fabry darà indicazioni più precise per l'approccio chaperonico in questa malattia, ma già da ora fa intravedere una nuova strada anche per altre ML (13). Infine, la possibilità di associare FC e TES potrebbe consentire di rispondere ai quesiti ancora aperti e di potenziare l'efficacia delle cure nei pazienti con coinvolgimento d'organo avanzato.

Bibliografia

1. Cox TM, Amato D, Hollak CE, et al. Evaluation of miglustat as maintenance therapy after enzyme therapy in adults with stable type 1 Gaucher disease: a prospective, open-label non-inferiority study. Orphanet J Rare Dis. 2012;7:102.
2. Cox TM, Drelichman G, Cravo R, et al. Eliglustat compared with imiglucerase in patients with Gaucher's disease type 1 stabilised on enzyme replacement therapy: a phase 3, randomised, open-label, non-inferiority trial. Lancet. 2015; 385(9985):2355-62.
3. Guérard N, Morand O, Dingemanse J. Lucerastat, an iminosugar with potential as substrate reduction therapy for glycolipid storage disorders: safety, tolerability, and pharmacokinetics in healthy subjects. Orphanet Journal of Rare Diseases. 2017; 12:9.
4. Narita A, Shirai K, Itamura S, et al. Ambroxol chaperone therapy for neuronopathic Gaucher disease: A pilot study. Ann Clin Transl Neurol. 2016;3(3):200-15.
5. Germain DP, Hughes DA, Nicholls K, et al. Treatment of Fabry's Disease with the Pharmacologic Chaperone Migalastat. N Engl J Med. 2016; 375:545-55.
6. Hughes DA, Nicholls K, Shankar SP, et al. Oral pharmacological chaperone migalastat compared with enzyme replacement therapy in Fabry disease: 18-month results from the randomised phase III ATTRACT study. J Med Genet. 2017; 54:288-296.
7. Valenzano KJ, Khanna R, Powe AC, et al. Identification and Characterization of Pharmacological Chaperones to Correct Enzyme Deficiencies in Lysosomal Storage Disorders. Assay Drug Dev Technol. 2011; 9(3): 213–235.
8. Ishii S, Chang HH, Yoshioka H,et al. Preclinical Efficacy and Safety of 1-Deoxygalactonojirimycin in Mice for Fabry Disease. J Pharm Exper Ther. 2009;328(3):723-731.
9. Yam, GH, Bosshard N, Zuber C, et al. Pharmacological chaperone corrects lysosomal storage in Fabry disease caused by trafficking-incompetent variants. Am J Physiol Cell Physiol. 2006; 290: C1076-C1082.
10. Germain DP, Fan JQ. Pharmacological chaperone therapy by active-site-specific chaperones in Fabry disease: in vitro and preclinical studies. Int J Clin Pharmacol Ther. 2009;47 Suppl 1:S111-7.
11. Schiffmann R, Bichet DG, Jovanovic A,et al. Migalastat improves diarrhea in patients with Fabry disease: clinical-biomarker correlations from the phase 3 FACETS trial. Orphanet J Rare Dis. 2018; 13:68.
12. GU 08/03/2017 commercializzazione Galafold Italia.
13. Perenti G. Treating lysosomal storage diseases with pharmacological chaperones: from concept to clinics. EMBO Mol Med. 2009;1: 268–279.

La Rivista delle Malattie Rare

ANNO II - N. 3 OTTOBRE 2018
QUADRIMESTRALE DI ATTUALITA' IN MEDICINA

ISBN: 9788899343484

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

editore medpoint

Med Point srl
Via G.B. Giorgini, 16 - Milano
Tel. 02 3343281 - Fax 02 38002105
e-mail medpointsrl@medpointsrl.it - www.malattierare.eu
www.medpointsrl.it

Direttore Responsabile: Ida Tacconi
Redazione: Luca Annovazzi, 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

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