ISSN: 2612-2588

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 IV - n. 2 giugno 2020

MR la Rivista

La Rivista Italiana delle Malattie Rare



review

Amiloidosi ereditaria da transtiretina: diagnosi precoce e avanzamenti terapeutici

Bassa statura e sindromi rare: le displasie scheletriche

l'opinione

Quale ruolo del genetista clinico nell'era della nuova genomica?

il caso clinico

Pioderma gangrenoso

Sindrome di Gorham-Stout, patologia complessa e assai rara di tipo proliferativo vascolare

pagina dismorfologica

Sindrome di Ehlers-Danlos: un dedalo da chiarire

highlights

Esperienza clinica nell'uso di una terapia orale di prima linea nei pazienti con malattia di Gaucher di tipo 1



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



sommario

editoriale

Fragilità e forza delle malattie rare ai tempi del COVID-19 *B. Bembi* 5

review

Amiloidosi ereditaria da transtiretina: diagnosi precoce e avanzamenti terapeutici
R. Mussinelli, L. Obici 7

Bassa statura e sindromi rare: le displasie scheletriche *G. Scarano, M. Falco, F. Scarano, P. Fontana, F. Lonardo* 13

l'opinione

Quale ruolo del genetista clinico nell'era della nuova genomica? *A. Selicorni, M. Iascone* 22

il caso clinico

Pioderma gangrenoso *C. Moltrasio, M. Zussino, A. Bonometti, A. V. Marzano* 25

Sindrome di Gorham-Stout, patologia complessa e assai rara di tipo proliferativo vascolare
I. Rana, P.S. Buonuomo, G. Mastrogiorgio, D. Barbuti, A. Del Fattore, R. De Vito, M. Crostelli, O. Mazza, M. Callea, M. Pizzoferro, A. Jenkner, A. Bartuli 28

pagina dismorfologica

Sindrome di Ehlers-Danlos: un dedalo da chiarire *M. Castori* 31

il farmaco

Volanesorsen: oligonucleotide antisenso per la sindrome da chilomicronemia familiare
A. Esposito, C. Panico, M. Medaglia 34

letteratura

Somministrazione domiciliare della terapia enzimatica sostitutiva *R. Parini, E. Daina* 36

highlights

Esperienza clinica nell'uso di una terapia orale di prima linea nei pazienti con malattia di Gaucher di tipo 1 *M. D. Cappellini, E. Cassinerio, M. Migone De Amicis* 38

survey

Malattia di Wilson: dal vissuto clinico del paziente la fotografia dei bisogni in termini di diagnosi e terapia *M. Zuin, S. Dilorenzo* 44

la voce delle associazioni

FFC-Onlus: come la ricerca può cambiare una malattia genetica considerata senza speranza
G. Borgo 47

direttore scientifico

Bruno Bembi
Medico Pediatra e Genetista, Trieste

comitato di redazione

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

Massimo Medaglia Direttore S.C. Farmacia, ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda, Milano

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

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

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, Ospedale San Giovanni Bosco e Università di Torino

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

collaboratori

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

norme per gli autori

I contributi spontanei (titolo e scaletta contenutistica) dovranno essere inviati esclusivamente via e-mail, alla Segreteria di Redazione di MR (arianna.nespolon@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 Italiana delle Malattie Rare? Collegandovi alla sezione dedicata del sito **http://www.malattierare.eu/pages/richiediRivista** potrete accedere al modulo da compilare per ricevere gratuitamente la rivista al vostro indirizzo.

MR la Rivista
La Rivista Italiana delle Malattie Rare



Fragilità e forza delle malattie rare ai tempi del COVID-19



Bruno Bembi
Medico Pediatra
e Genetista, Trieste

Non è facile vivere la quotidianità al tempo del coronavirus che, a dispetto del nome, come tutti i virus si comporta in modo "anarcoide", poco interpretabile, senza rispetto per confini, etnie, genere, età. Non è facile per le persone sane, tanto meno per quelle affette da malattie rare. Differenti elementi condizionano la loro vita: aspetti oggettivi, legati alla paura che l'infezione peggiori un danno esistente o alteri la fragilità di un equilibrio a lungo agognato, e aspetti soggettivi, legati alle restrizioni imposte dalle regole preventive o alle paure intime, inconfessabili.

È un virus che fa paura, anche se molto abbiamo imparato. Sappiamo che l'immunità gioca un ruolo nel contenere l'infezione ma, aihmè, anche nell'aggravarla, con quella tempesta citochinica che anche il grande pubblico ha imparato a conoscere. Abbiamo compreso che può determinare danni irreversibili polmonari e cardiaci, ma anche renali e del sistema nervoso centrale. Abbiamo visto che gli anziani sono i più fragili, anche se alcuni "grandi vecchi" se la sono cavata egregiamente, forse aiutati da un sistema immunitario debole. Resta il mistero della giovane età, prevalentemente asintomatica ma ragionevolmente infettante. Abbiamo assistito agli errori nell'organizzare le cure e alle incertezze per la riapertura, il lavoro, la scuola. Abbiamo capito che la medicina del territorio è essenziale e scoperto la sua carenza in aree insospettabili.

Ma per i malati rari cosa abbiamo imparato? Che devono essere tra i più protetti? Lo sapevamo già. Che soffrono più degli altri l'esclusione sociale? Non è una novità. Che hanno maggiori paure? È la normalità. Per molti di loro è stato un ritorno al passato. La realtà è che da loro potremmo imparare ad aver pazienza, gestire l'ansia, la paura, l'attesa e sopportare anche la mancanza del mojito.

Paradossalmente ci sono anche malattie rare, come quella di Niemann-Pick C, che ci possono insegnare elementi per affrontare la pandemia. Un recente preprint di Rami Ballout ha infatti messo in luce come il malfunzionamento della macchina endosoma-lisosoma, causa delle malattie da accumulo lisosomiale, rappresenti invece un elemento proteggente da SARS-CoV-2. Per entrare nelle cellule il virus ha infatti bisogno di membrane integre, di un ambiente molto acido (come quello del lisosoma) e di un aiuto enzimatico (catepsine L e B lisosomiali). Tutto questo viene alterato dall'accumulo di colesterolo e sfingolipidi nelle membrane, dove interferiscono con il sito recettoriale di ACE2, e nel lisosoma, dove aumentano il pH e interferiscono con l'attività enzimatica. L'accumulo stimola inoltre l'attività del TNF-α converting enzyme e altre molecole (rich surfactant protein A, 25-idrossicolesterolo, 7-chetocolesterolo) ad azione antivirale. Il modello è probabilmente condiviso anche dalle altre malattie lisosomiali e potrebbe essere interessante uno studio epidemiologico su COVID-19 nei malati lisosomiali e nelle loro famiglie.*

Il lavoro porta anche dati importanti sull'azione di farmaci usati per combattere SARS-CoV-2, come idrossiclorochina, azitromicina e remdesivir. Questi agiscono sull'ambiente lisosomiale in modo simile all'accumulo di colesterolo, aumentandone il pH e inibendo l'attività delle proteasi. Sono dati utili su farmaci gestibili a domicilio e apparentemente efficaci per evitare una deriva verso le forme estreme della malattia. Il cerchio si chiude, dalla fragilità impariamo la forza per la vita! Sta a noi farne tesoro.

* Ballout RA: "The lysosome: a potential therapeutic juncture between the COVID-19 pandemic and Niemann-Pick type C disease"; Preprints: doi: 10.20944/preprints202003.0340.v1



L'innovazione è nel nostro **DNA**

La nostra **tecnologia antisenso** ha consentito di sviluppare diversi inibitori dell'mRNA, per trattare patologie ancora prive di soddisfacenti opzioni terapeutiche.

Le nostre principali aree di interesse sono:

- **L'amiloidosi ereditaria da transtiretina (hATTR)**
- **La sindrome da chilomicronemia familiare (FCS)**

Per ulteriori informazioni su Akcea Therapeutics o sui suoi prodotti contattare: medinfoIT@akceatx.com

ISTI-002/20-ITA

AKCEA® THERAPEUTICS

MR La Rivista Italiana delle Malattie Rare

Amiloidosi ereditaria da transtiretina: diagnosi precoce e avanzamenti terapeutici



Roberta Mussinelli, Laura Obici
Centro per lo Studio e la Cura delle Amiloidosi Sistemiche, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia

L'amiloidosi ereditaria da transtiretina (ATTRv) è una malattia genetica rara a trasmissione autosomica dominante e a esordio in età adulta, causata da mutazioni del gene *TTR*. Le varianti amiloidogeniche non compromettono la funzione biologica della transtiretina ma riducono la stabilità della conformazione nativa. La perdita di struttura o misfolding della proteina circolante innesca una sequenza di eventi molecolari che ne determinano la progressiva deposizione, a livello extracellulare, in forma di fibre di amiloide (1). I depositi di amiloide da transtiretina sono sistemici e causano un danno d'organo ingravescente e inesorabilmente fatale se la malattia non viene riconosciuta e trattata tempestivamente. Poiché ogni tessuto può essere potenzialmente colpito, questa patologia è caratterizzata da una notevole variabilità di espressione clinica (2). L'eterogeneità di fenotipo può ostacolarne il riconoscimento e contribuisce al frequente ritardo diagnostico ancora osservato in questi pazienti (3).

Basi molecolari

La transtiretina (o prealbumina) è una proteina di trasporto sintetizzata dal fegato, dai plessi corioidei e dall'epitelio pigmentato retinico. Le sue funzioni biologiche meglio caratterizzate sono il trasporto della tiroxina e il co-trasporto della vitamina A nel plasma attraverso il legame con la retinol binding protein (RBP). Le mutazioni riducono la stabilità della struttura tetramerica nativa della transtiretina e la rendono suscettibile di rimodellamento proteolitico, favorendone la dissociazione in monomeri interi e frammentati (4). Le subunità monomeriche hanno una notevole propensione ad aggregare in forma di fibrille di amiloide.

Sono note oltre 130 varianti amiloidogeniche di transtiretina. La mutazione Val30Met è la più frequente ed è particolarmente prevalente nella popolazione portoghese, svedese e giapponese. In Italia questa variante, pur essendo la più rappresentata, è responsabile della malattia solo nel 25% dei pazienti (5). Nella nostra popolazione vi è, infatti, una notevole eterogeneità di genotipo, con oltre 30 diverse mutazioni identificate. Esiste una significativa relazione tra genotipo e fenotipo clinico: alcune varianti si associano a un prevalente interessamento del sistema nervoso periferico e autonomo (fenotipo neurologico) e altre si caratterizzano per un pressoché esclusivo danno cardiaco (fenotipo cardiaco). Tra i due estremi si colloca peraltro la maggior parte delle mutazioni note, in cui il coinvolgimento neurologico e quello cardiaco sono associati (fenotipo misto). Anche l'età di esordio varia in base al tipo di mutazione. Il fenotipo misto con esordio oltre i 50 anni di età (late-onset) è largamente prevalente nella popolazione italiana.

Nel nostro paese vi è notevole eterogeneità di genotipo con oltre trenta diverse mutazioni identificate

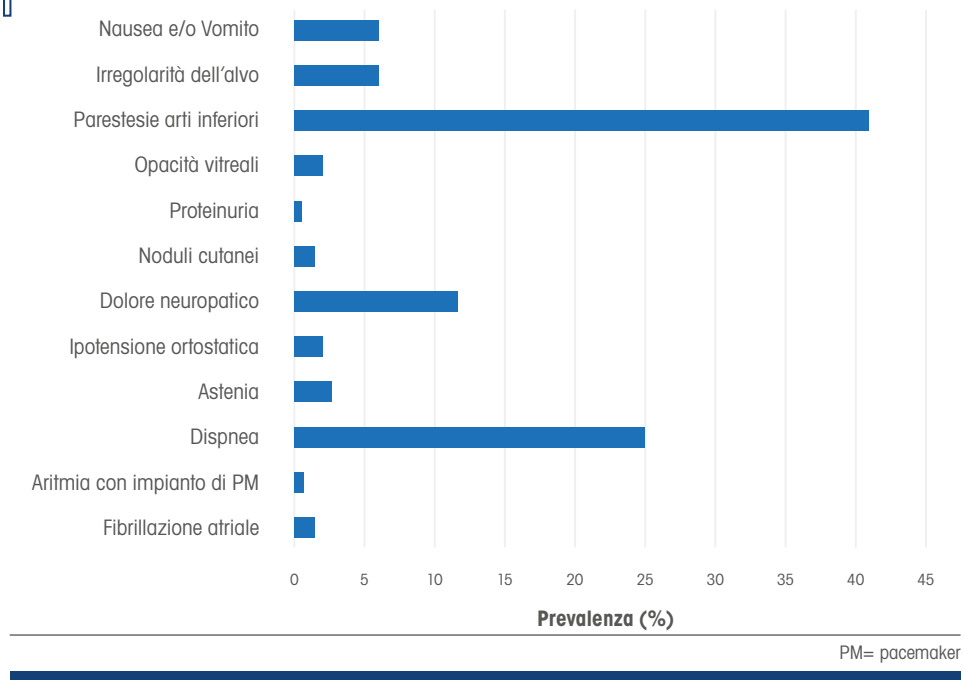
Presentazione clinica

I sintomi di esordio sono molto eterogenei, dipendendo dal tipo di mutazione (Fig. 1).

Tuttavia, la storia clinica spesso evidenzia una sindrome del tunnel carpale, monolaterale o bilaterale, che anticipa anche di anni la comparsa delle altre manifestazioni (6). L'interessamento del sistema nervoso periferico determina una polineuropatia assonale sensitivo-motoria, simmetrica, con distribuzione lunghezza-dipendente, che solitamente esordi-

La ATTRv spesso si manifesta inizialmente con sindrome del tunnel carpale e alterazione della sensibilità degli arti inferiori

Fig. 1 **Principali manifestazioni cliniche all'esordio nei pazienti affetti da ATTRv valutati presso il Centro per lo Studio e la Cura delle Amiloidosi Sistemiche di Pavia**



PM= pacemaker

sce agli arti inferiori. Spesso sono inizialmente colpite soprattutto le fibre nervose di piccolo calibro, causando parestesie, dolore neuropatico e alterazione della sensibilità termica. Gradualmente il danno progredisce anche a carico delle fibre nervose di maggiore calibro, sia sensitive sia motorie, e si estende anche agli arti superiori (2). Sulla base della compromissione motoria, che determina ipostenia e ipotrofia muscolare ingravescente, la neuropatia da TTR viene classificata in tre stadi (Coutinho FAP score). Nello stadio I la deambulazione è autonoma, nello stadio II la deambulazione è possibile con uno o due appoggi, nello stadio III il paziente non è più in grado di muoversi, neanche con il deambulatore e necessita pertanto della sedia a rotelle.

Il coinvolgimento del sistema nervoso autonomo causa disfunzione erettile, spesso precoce, ritenzione urinaria, ipotensione ortostatica e turbe della motilità gastrointestinale come stipsi ostinata, stipsi alternata a diarrea o diarrea cronica, con perdita di peso e malnutrizione.

L'interessamento cardiaco può rappresentare l'unica manifestazione clinica (in Italia il fenotipo cardiaco è molto frequente nelle regioni centro-settentrionali in associazione alla variante Ile68Leu) oppure può essere presente insieme al quadro neurologico. In entrambi i casi, la presenza di danno cardiaco incide sulla prognosi e riduce l'aspettativa di vita dei pazienti con ATTRv, se non trattata. L'infiltrazione miocardica causa ispessimento e rigidità delle pareti ventricolari in assenza di dilatazione della camera. La compliance ventricolare è ridotta con conseguente aumento delle pressioni di riempimento telediastoliche, che si ripercuotono sugli atri causandone la dilatazione. Il pattern che viene a configurarsi è quello di una cardiopatia restrittiva con pseudoipertrofia concentrica. La malattia può esordire con dispnea da sforzo, edemi declivi, astenia ingravescente, progressiva intolleranza a una terapia antipertensiva già in corso oppure con eventi aritmici, come bradiaritmia o fibrillazione atriale. L'elettrocardiogramma può mostrare bassi voltaggi, anomalie di conduzione, pseudonecrosi, alterazioni del tratto ST da sovraccarico e frammentazione del complesso QRS. Le caratteristiche ecocardiografiche sono riassunte in figura 2.

L'unica metodica di imaging che consente di identificare con elevata sensibilità e specificità i depositi di amiloide da TTR nel cuore è la scintigrafia con tracciante osseo (99mTc-DPD, 99mTc-HMDP e 99mTc-PYP) (7). Sebbene molto rare, altre manifestazioni cliniche possono costituire il quadro di esordio, come proteinuria o opacità vitreali (Fig. 1).

Diagnosi

La diagnosi si basa sul riscontro di una mutazione di significato patologico del gene *TTR* e sulla identificazione di depositi di amiloide formati da transtiretina ad un esame istologico. La presenza di depositi di amiloide può essere in prima istanza ricercata mediante una biopsia non invasiva, come l'a-

spirato di grasso periombelicale o la biopsia delle ghiandole salivari minori labiali. La sensibilità di queste metodiche non è tuttavia elevata nell'ATTRv. Pertanto, in alcuni casi, può essere necessario ricorrere alla biopsia d'organo, ad esempio la biopsia endomiocardica. Una biopsia positiva consente di tipizzare le fibrille di amiloide mediante indagine immunoistochimica, preferibilmente ultrastrutturale (8), o mediante analisi proteomica (9), al fine di confermare definitivamente la presenza di depositi di transtiretina. Tuttavia, una franca captazione miocardica (score 2 o 3 di Perugini (7)) alla scintigrafia con tracciante osseo, ad esempio DPD, è oggi accettata come evidenza indiretta del deposito di transtiretina a livello cardiaco e può pertanto sostituire una biopsia positiva (10). Nell'eventualità in cui il paziente, oltre alla mutazione di transtiretina, presenti anche una componente monoclonale nel siero e/o nelle urine, è necessario escludere con certezza una amiloidosi AL. In questi casi l'esecuzione di una biopsia, anche invasiva come quella miocardica, ha un'indicazione assoluta e rappresenta una priorità per giungere a una diagnosi accurata in tempi brevi, garantendo l'accesso alla terapia corretta.

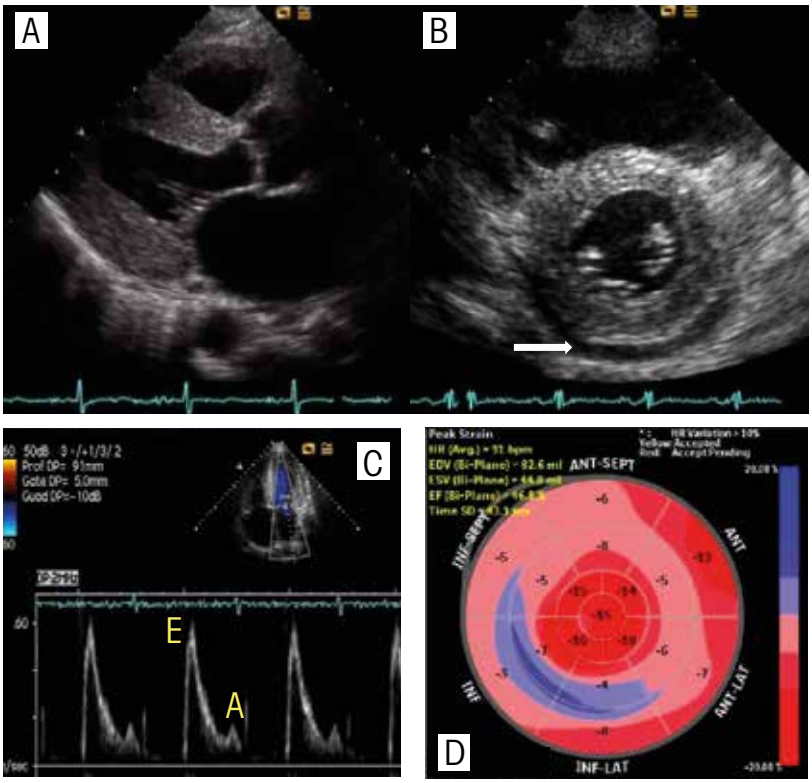
Terapia

L'approccio al paziente con ATTRv deve essere multidisciplinare, avvalendosi dell'intervento di più specialisti in base alla presentazione clinica e al danno d'organo prevalente. Oltre al trattamento specifico finalizzato ad arrestare la deposizione di amiloide, la terapia di supporto è fondamentale per la gestione dello scompenso cardiaco, delle aritmie, del dolore neuropatico, dell'ipotensione e delle manifestazioni gastrointestinali, che impattano drammaticamente sulla qualità di vita.

Le strategie terapeutiche consolidate includono la soppressione della concentrazione di transtiretina circolante con farmaci gene-silencing come inotersen e patisiran e la stabilizzazione del tetramero con tafamidis, che ostacola la dissociazione e il misfolding della transtiretina. Inoltre, dal 1990 fino a tempi recenti, alcuni pazienti hanno beneficiato del trapianto di fegato che, rimuovendo la proteina mutata dal circolo e sostituendola con quella normale, si è dimostrato efficace nell'arrestare la neuropatia periferica prolungando significativamente la sopravvivenza. L'esperienza accumulata in quasi 30 anni ha tuttavia mostrato che i pazienti con fenotipo late-onset e con mutazioni non-Val30Met ottengono un beneficio molto limitato da questa procedura, a causa della progressio-

L'ECG può mostrare bassi voltaggi, anomalie di conduzione, pseudonecrosi, alterazioni del tratto ST

Fig. 2 **Aspetti ecocardiografici**



(A) Proiezione parasternale asse lungo: si può notare l'aumento degli spessori parietali del ventricolo sinistro in assenza di dilatazione della camera (geometria concentrica). (B) Proiezione parasternale asse corto: aspetto "granular sparkling" del miocardio, ispessimento dei lembi valvolari mitralici, lieve versamento pericardico (freccia). (C) Doppler pulsato transmitralico: pattern di tipo restrittivo indicativo di disfunzione diastolica di grado avanzato, E/A>2. (E= onda protodiastolica di riempimento rapido, A= onda secondaria alla sistole atriale). (D) Visione d'insieme della distribuzione dello strain longitudinale dei 17 segmenti del ventricolo sinistro (bull's eye). Lo strain longitudinale globale è ridotto ed è presente il caratteristico "apical sparing", cioè un sostanziale risparmio delle fibre miocardiche apicali (rosso più intenso) a discapito delle fibre basali (rosa e azzurro). In questo caso il rapporto tra strain apicale e basale è pari a 2.3.

ne del danno cardiaco anche dopo il trapianto (11). Poiché nella nostra popolazione questi pazienti sono la maggioranza, in Italia il trapianto di fegato è stato relativamente poco utilizzato e attualmente è limitato a casi isolati.

Inotersen

Inotersen è un oligonucleotide antisenso che lega e degrada negli epatociti l'mRNA della transtiretina mutata e normale. Inotersen sopprime pertanto la sintesi della proteina, la cui concentrazione circolante si riduce quasi dell'80%. L'efficacia e la sicurezza di inotersen nel trattamento della ATTRv in pazienti con polineuropatia in stadio FAP I e II è stata dimostrata nello studio di fase III NEURO-TTR (12), in cui i pazienti randomizzati al trattamento hanno mostrato una significativa riduzione della progressione della neuropatia e un miglioramento della qualità di vita rispetto ai pazienti nel gruppo di controllo con placebo.
I dati dello studio di estensione recentemente pubblicato confermano la persistenza del beneficio clinico (13). La somministrazione è per via sottocutanea una volta alla settimana. Inotersen è stato approvato dalla European Medicines Agency (EMA) per il trattamento della amiloidosi ATTRv con neuropatia periferica in stadio FAP I e II ed è ora prescrivibile anche in Italia.

Patisiran

Analogamente a inotersen, patisiran sopprime la sintesi epatica della transtiretina ma agisce con un meccanismo di silenziamento genico che sfrutta il processo di RNA interference. Patirisan degrada l'mRNA della transtiretina mutata e normale, riducendo la concentrazione circolante di oltre l'80%. Il farmaco si somministra ogni tre settimane per via endovenosa, preceduto da una premedicazione. L'efficacia e la sicurezza di patisiran nel trattamento della ATTRv con neuropatia in stadio I e II sono state valutate in uno studio clinico di fase III (APOLLO) che ha mostrato la significativa superiorità del trattamento rispetto al placebo nell'indurre il miglioramento della polineuropatia periferica e autonomica, preservando la qualità di vita e la capacità funzionale (14). Il farmaco è oggi prescrivibile in Italia con questa indicazione.

> Terapie efficaci in grado di indurre maggiori benefici se precocemente iniziate rendono il test presintomatico un importante strumento per avviare un adeguato monitoraggio

Tafamidis

Tafamidis è il primo farmaco disegnato per stabilizzare la conformazione tetramerica della TTR prevenendone la dissociazione in monomeri amiloidogenici. L'efficacia e sicurezza di tafamidis 20 mg/die nel rallentare la progressione della neuropatia nei pazienti in stadio FAP I sono state dimostrate in uno studio di fase III controllato verso placebo, seguito da due studi in aperto.
La terapia è attualmente approvata in Italia a questo dosaggio e con questa indicazione. Più recentemente lo studio ATTR-ACT ha dimostrato l'efficacia di tafamidis nella cardiomiopatia da transtiretina. Dopo 30 mesi di terapia tafamidis ha ridotto significativamente il rischio di morte e di ospedalizzazioni per cause cardiovascolari rispetto al gruppo placebo (15). Sulla base di questi dati il trattamento con tafamidis al dosaggio di 80 mg/die è stato approvato da EMA ed è in attesa di rimborsabilità in Italia per la cardiomiopatia da transtiretina.

Consulenza genetica e test presintomatico

L'identificazione di un familiare affetto da ATTRv pone agli altri membri della famiglia importanti interrogativi relativi al rischio di ricorrenza della patologia e all'opportunità di sottoporsi al test genetico presintomatico. La crescente disponibilità di terapie efficaci, in grado di indurre un beneficio tanto maggiore quanto più precocemente iniziate, rende il test presintomatico uno strumento importante per impostare un adeguato monitoraggio. D'altra parte le implicazioni emotive, psicologiche, relazionali e sociali di questo esame non devono mai essere sottovalutate. Come per altre patologie neurodegenerative a esordio tardivo, vi è unanime consenso sulla necessità di effettuare sempre il test presintomatico nel contesto di un percorso di consulenza genetica possibilmente multidisciplinare, che garantisca una comunicazione adeguata nella fase pre-test e una presa in carico a lungo termine in caso di esito positivo (16).

Conclusioni

Stiamo vivendo un periodo di grande avanzamento nella gestione clinica e terapeutica dei pazienti con amiloidosi ereditaria da transtiretina, grazie alla crescente disponibilità di strumenti diagnostici accurati e allo sviluppo di terapie efficaci.
La diagnosi precoce è pertanto indispensabile per preservare la qualità di vita, prevenire la disabilità e ottimizzare la prognosi.

Bibliografia

1. Merlini G, Bellotti V. Molecular mechanisms of amyloidosis. N Engl J Med. 2003;349:583-96.
2. Adams D, Koike H, Slama M, et al. Hereditary transthyretin amyloidosis: a model of medical progress for a fatal disease. Nat Rev Neurol. 2019;15:387-404.
3. Cortese A, Vegezzi E, Lozza A, et al. Diagnostic challenges in hereditary transthyretin amyloidosis with polyneuropathy: avoiding misdiagnosis of a treatable hereditary neuropathy J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2017;88:457-458.
4. Marcoux J, Mangione PP, Porcari R, et al. A novel mechano-enzymatic cleavage mechanism underlies transthyretin amyloidogenesis. EMBO Mol Med. 2015;7:1337-1349.
5. Parman Y, Adams D, Obici L, et al. Sixty years of transthyretin familial amyloid polyneuropathy (TTR-FAP) in Europe: where are we now? A European network approach to defining the epidemiology and management patterns for TTR-FAP. Curr Opin Neurol. 2016;29 Suppl 1:S3-S13.
6. Milandri A, Farioli A, Gagliardi C, et al. Carpal tunnel syndrome in cardiac amyloidosis: implications for early diagnosis and prognostic role across the spectrum of aetiologies. Eur J Heart Fail. 2020;22:507-515.
7. Perugini E, Guidalotti PL, Salvi F, et al. Noninvasive etiologic diagnosis of cardiac amyloidosis using 99mTc-3,3-diphosphono-1,2-propanodicarboxylic acid scintigraphy. J Am Coll Cardiol. 2005; 46:1076-84.
8. Fernandez de Larrea C, Verga L, Morbini P, et al. A practical approach to the diagnosis of systemic amyloidoses. Blood. 2015;125:2239-2244.
9. Brambilla F, Lavatelli F, Di Silvestre D, et al. Reliable typing of systemic amyloidoses through proteomic analysis of subcutaneous adipose tissue. Blood. 2012;119:1844-1847.
10. Gillmore JD, Maurer MS, Falk RH, et al. Nonbiopsy diagnosis of cardiac transthyretin amyloidosis. Circulation. 2016;133:2404-12.
11. Ericzon BG, Wilczek HE, Larsson M, et al. Liver Transplantation for Hereditary Transthyretin Amyloidosis: After 20 Years Still the Best Therapeutic Alternative? Transplantation. 2015;99:1847-1854.
12. Benson MD, Waddington-Cruz M, Berk JL, et al. Inotersen treatment for patients with hereditary transthyretin amyloidosis. N Engl J Med. 2018;379:22-31.
13. Brannagan TH, Wang Ak, Coelho T, et al. Early Data on Long-Term Efficacy and Safety of Inotersen in Patients With Hereditary Transthyretin Amyloidosis: A 2-Year Update From the Open-Label Extension of the NEURO-TTR Trial. Eur J Neurol. 2020; e-Pub ahead of print
14. Adams D, Gonzalez-Duarte A, O'Riordan WD, et al. Patisiran, an RNAi Therapeutic, for Hereditary Transthyretin Amyloidosis. N Engl J Med. 2018;379:11-21.
15. Maurer MS, Schwartz JH, Gundapaneni B, et al. Tafamidis treatment for patients with transthyretin amyloid cardiomyopathy. N Engl J Med. 2018;379:1007-1016.
16. Obici L, Kuks JB, Buades J, et al. Recommendations for presymptomatic genetic testing and management of individuals at risk for hereditary transthyretin amyloidosis. Curr Opin Neurol. 2016;29 Suppl 1:S27-35.

MR la Rivista

La Rivista Italiana delle Malattie Rare

Una proposta educazionale a 360°:

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



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



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 Italiana delle Malattie Rare

Bassa statura e sindromi rare: le displasie scheletriche



Gioacchino Scarano[1,2], Mariateresa Falco[1], Francesca Scarano[1], Paolo Fontana[1], Fortunato Lonardo[1]
[1]SSD Genetica Medica, AORN "San Pio", Ospedale "Gaetano Rummo", Benevento
[2]Primario Emerito, già Primario della UOC di Genetica Medica, AORN "San Pio", Ospedale "Gaetano Rummo", Benevento

La bassa statura è uno degli elementi clinici per cui più frequentemente un paziente viene sottoposto all'attenzione del pediatra. La Società Europea di Endocrinologia Pediatrica (ESPE) ha proposto nel 2007 una classificazione della bassa statura, aggiornata nel 2016, che la suddivide in tre grandi categorie: bassa statura primaria, secondaria ed idiopatica. Nella prima categoria sono comprese le condizioni sindromiche su base genetica (*oggetto della prima parte di questa review, MR n.1/2020*), il nato piccolo per età gestazionale con deficit di recupero di crescita e le displasie scheletriche sono oggetto di questa seconda parte.

Le **displasie scheletriche** costituiscono un gruppo ampio ed estremamente eterogeneo di anomalie di crescita e funzione del tessuto osteocartilagineo. La maggior parte è causa di bassa statura disarmonica/sproporzionata. L'**espressività clinica** varia dalla letalità perinatale in alcune condizioni fino al lieve ritardo di crescita in altre. La **caratterizzazione clinica-radiologica** è relativamente semplice ma la definizione pato-molecolare molto complessa.

Nell'ultima revisione del 2019 del gruppo di esperti della ISDS sono classificate 461 condizioni in 42 gruppi

Nell'ultima revisione del 2019 del gruppo di esperti dell'International Skeletal Dysplasias Society (ISDS), sono classificate 461 condizioni in 42 gruppi con criteri clinici, radiografici e/o molecolari. Sono riportati 437 geni causativi di 425 condizioni, pari al 92%. È importante rammentare che la diagnosi è possibile alla nascita o in utero soltanto per il 40% delle condizioni note.

La **prevalenza** varia molto nei diversi studi (da 2.1 a 4.7/10000 nati) a seconda dell'inserimento dei dati sui nati morti e sulle interruzioni di gravidanza. In ogni caso è accettabile una stima pari a 2 casi su 10.000 nati vivi e 20 casi su 10.000 nati morti.

Si rimanda a testi di anatomia e istologia per quanto riguarda la struttura del tessuto osseo ma è necessario comunque ricordare brevemente i due processi di sviluppo del tessuto osseo: l'**ossificazione membranosa** o diretta delle ossa della volta cranica e delle clavicole in cui le cellule progenitrici mesenchimali si differenziano via preosteoblasti in osteoblasti e l'**ossificazione encondrale** (cartilaginea) o indiretta delle ossa lunghe, vertebre e costole, dove le cellule mesenchimali progenitrici si differenziano in cellule pericondriali e condrociti. Il tessuto osseo è dinamico: subisce un continuo e regolare processo di neoformazione e riassorbimento grazie all'equilibrio funzionale di due linee cellulari osteoblasti e osteoclasti.

La diagnosi è possibile alla nascita o in utero soltanto per il 40% delle condizioni note

Un cenno al modello indiretto di ossificazione encondrale: alle estremità delle ossa lunghe abbiamo la cartilagine di accrescimento o **Growth Plate (GP)** dove si distinguono 4 zone cellulari: zona di riserva, zona di proliferazione, zona preipertrofica e ipertrofica in cui si completa il modello cartilagineo che subirà l'apposizione di tessuto osseo e la sua sostituzione con l'invasione contemporanea dei vasi sanguigni.

La crescita in senso latero-laterale è dovuta alle cellule pericondriali che diverrano cellule del periostio nell'osso maturo.

Pathways di segnale

Nello sviluppo del **GP** sono coinvolti numerosi pathways di segnale: Indian Hedgehog e PTHrP, BMPs, WNTs, Notch, CNP/NPR2 e FGFs. Tutti agiscono favorendo lo sviluppo della zona di proliferazione che comporta un allungamento finale dell'osso e inibiscono la differenziazione e maturazione dei condrociti (zone pre e ipertrofica) ad eccezione del pathway FGFs che ha un'azione diametralmente opposta (Fig. 1).

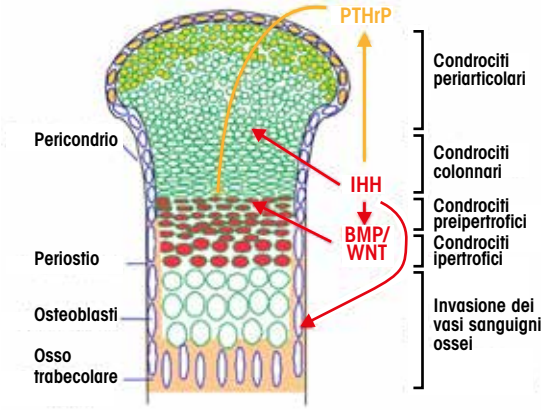
Sono disponibili in letteratura eccellenti review sullo specifico tema a cui si rimanda.

Le tabelle riportano alcuni esempi, distinti da un punto di vista pato-molecolare in due sottogruppi:

- condizioni dovute a anomalie di geni in pathways di segnale coinvolti nello sviluppo del **GP** (Tab. 1);
- condizioni causate da anomalie dei geni coinvolti nella sintesi delle proteine della matrice extracellulare (Tab. 2).

Solo alcune delle condizioni riportate nella tabella sono descritte.

Fig. 1 **Pathways di segnale coinvolti nello sviluppo del GP**



Lo sviluppo del GP è determinato dal controllo di specifici pathway.
Sono riportati: IHH e PTHrP, BMPs, WNT; tutti inducono lo sviluppo della zona di proliferazione dei condrociti e ne inibiscono la maturazione contrastando l'azione contraria del pathway FGFs/FGFr.
Lo stampo cartilagineo verrà riassorbito dall'azione di metalloproteasi (MMP9) e sostituito da osteoblasti e vasi sanguigni e quindi da tessuto osseo maturo.

Mutazioni attivanti di FGFR3 comportano una riduzione dell'accrescimento a livello del GP, causa di un gruppo di condizioni di gravità differente

Pathway FGFs/FGFR

I fattori di crescita dei fibroblasti (FGF) sono alcune decine ma i recettori (FGFR), proteine integrali di membrana, soltanto quattro. Il recettore FGFR3 ha un ruolo fondamentale nello sviluppo del **GP**: agisce come modulatore negativo della condrogenesi inibendo la proliferazione dei condrociti. Mutazioni attivanti di questo gene comportano una riduzione dell'accrescimento a livello del **GP**, causa di un gruppo di condizioni, di gravità differente, diverse a seconda del domain della proteina modificato dalla mutazione.

La **displasia tanatofora**, letale in epoca neonatale, è una delle forme più gravi legate a mutazione in domain diversi del gene escluso il domain transmembrana. E' caratterizzata da micromelia, coste corte, torace stretto, platispondilia: nel tipo 1 sono presenti femori curvi con aspetto definito a cornetta di telefono, mentre nel tipo 2 è presente il cranio a trifoglio.

L'**acondroplasia** è la displasia scheletrica più frequente causa di bassa statura disarmonica. Ha una trasmissione di tipo autosomico dominante ma in oltre il 90% è dovuta a una mutazione *de novo*, che è sempre la stessa: la sostituzione di una glicina con arginina in posizione 380 della proteina (p.G380R) nel segmento transmembrana; sono riportate raramente altre due mutazioni. La ricorrenza dovuta a mosaicismo gonadico è eccezionale. Il fenotipo clinico è caratterizzato da bassa statura disarmonica per prevalenza del tronco sugli arti, brachidattilia con isodattilia, facies caratteristica con macrocefalia relativa, bozze frontali prominenti e radice nasale insellata, iperlordosi lombare e intelligenza normale. Segni radiologici peculiari sono: ossa tubulari corte e tozze, riduzione della distanza interpeduncolare in sede lombare, orizzontalizzazione dell'acetabolo e alterazioni metafisarie; alla nascita è tipico l'aspetto radiologico della pelvi a tridente e l'aspetto ovoidale radiotrasparente dell'estremità superiore del femore.

I pazienti possono andare incontro ad apnee notturne, che possono essere legate ad ipertrofia adenotonsillare oppure a cause centrali da compromissione dei centri del respiro per stenosi del forame magno. E' importante il controllo del peso corporeo, perché questi pazienti hanno una maggiore tendenza all'obesità. Una mutazione specifica nel secondo domain intracellulare del recettore FGFR3, la sostituzione di una lisina in posizione 650 della proteina con una metionina (p.K650M), è responsabile di una forma particolare di acondroplasia con acanthosis nigricans e disabilità intellettiva (SADDAN). La posizione 650 è un Hotspot: sostituzioni della lisina 650 con altri aminoacidi sono causa di ipocondroplasia e displasia tanatofora.

L'**ipocondroplasia** è clinicamente

Tab. 1 **Pathways di segnale**

Condizione	Geni	Ereditarietà	Segni clinico-radiologici	Ref.
FGF signaling				
Acondroplasia	FGFR3	AD	Macrocrania, bozze frontali prominenti, ipoplasia regione media della facies, riduzione rizomelica degli arti, iperlordosi lombare, limitata estensione del gomito, mano a tridente, ginocchio varo. Ossa lunghe corte e curve, pelvi a tridente, ridotta distanza tra i peduncoli vertebrali lombari.	9, 10
Displasia tanatofora tipo I e II	FGFR3	AD	Arti molto corti in forma letale nel periodo perinatale con o senza crani a trifoglio (tipo II), femori a cornetta di telefono, marcata platispondilia.	9, 10
Ipocondroplasia	FGFR3	AD	Ritardo di crescita pre e postnatale; intelligenza normale; ipoplasia della rotula; iperlassità articolare; enfisema, tracheo-laringo-broncomalacia; anomalie genitali; ipoplasia mammaria. Difficoltà respiratorie e nell'alimentazione nei primi anni di vita.	9, 10
BMP signaling				
Brachidattilia A1, A2, C	IHH, GDF5, BMPR1B, BMP2,CDMP1	AD	Anomalie di tutte le falangi medie e fusione con le distali (A1), anomalie della falange media del dito indice e del secondo dito del piede (A2), anomalie falangi prossimali e medie II-III dito mano, solo media V dito. Il IV dito è il più lungo (C).	11
WNT signaling				
Sindrome di Robinow	WNT5A DVL1 DVL3	AD RS1 AD RS2 AD RS3	Bassa statura ad esordio postnatale, brevità acro-mesomelica degli arti, macrocefalia, bozze frontali, occhi prominenti, ipertelorismo, narici anteverse, facies con regione mediana piatta, ipoplasia genitali (M: micropene, ipoplasia scroto, criptorchidismo; F: ipoplasia clitoride e grandi labbra), anomalie denti (malocclusione, ipodontia, ritardo eruzione permanente, denti sovrannumerari).	12,13
	ROR2	AR	Possibili anomalie renali e cardiache, labiopalatoschisi, displasia unghie. Segmentazione vertebrale, riduzione mesomelica degli arti più evidente ai superiori, brachidattilia. Una variante allelica di ROR2 a trasmissione AD causa la brachidattilia B1 che si manifesta con falangi medie corte, falangi terminali rudimentali o assenti, pollice deforme, alluci grandi.	
PTHrP-IHH signaling				
Displasia acrocapitofemorale	IHH	AR	Macrocrania relativa, bassa statura disarmonica, brachidattilia con epifisi a cono alle mani e femore. La brachidattilia tipo A1 caratterizzata da anomalie di tutte le falangi medie e fusione con le distali a trasmissione autosomica dominante è una forma allelica eterogenea perché causata oltre che da IHH anche da GDF5 e BMPR1B.	
Displasia metafisaria tipo Jansen	PTHR1	AD	Bassa statura disarmonica grave, arti corti e curvi, faccia prominente con mandibola piccola, ipercalcemia e ipofosforemia.	14
Condrodisplasia tipo Blomstrand	PTHR1	AD	Displasia letale, polidramnios, idrope fetale, anomalie facciali, arti molto corti, incremento della densità ossea, maturazione scheletrica avanzata.	
CNP/NPR2 signaling				
Displasia acromesomelica tipo Maroteaux	NPR2	AR	Fronte prominente, naso piccolo e largo, bassa statura disarmonica con riduzione segmenti mesomelici e acromelici dei quattro arti, pectus excavatum/carinatum, cifosi dorsale, iperlordosi lombare. Intelligenza normale.	15,16
Bassa statura idiopatica (Dis)armonica	NPR2	AD	Bassa statura moderata, riduzione segmenti mesomelici arti superiori e inferiori.	15,16

Tab. 2 **Difetti delle proteine della matrice extracellulare**

Condizione	Geni	Ereditarietà	Segni clinico-radiologici	Ref.
Aggrecano				
Displasia spondiloepimetafisaria tipo aggrecano	ACAN	AR	Bassa statura armonica nell'infanzia, disarmonica nell'età adulta, macrocefalia relativa, ipoplasia marcata regione mediana della faccia, assenza della cartilagine nasale, prognatismo, collo corto, torace a botte, scoliosi, platispondilia e schisi dei corpi vertebrali cervicali, iperlordosi lombare, riduzione rizo-mesomelica degli arti con epifisi irregolari e metafisi slargate, brachidattilia mani, pollici larghi.	17,18
Displasia spondiloepifisaria tipo Kimberley	ACAN	AD	Bassa statura armonica, habitus tarchiato, grave precoce e progressiva osteoartropatia, irregolarità della cartilagine di crescita, sclerosi corpi vertebrali e anomalie epifisarie con ritardo dell'età ossea.	17,18
Osteocondrite dissecante familiare	ACAN	AD	Bassa statura disarmonica, riduzione degli spazi intervertebrali, frammentazione della cartilagine articolare e dell'osso subcondrale con i frammenti liberi nello spazio articolare, versamento articolare e articolazione a scatto.	17,18
Bassa statura con età ossea avanzata	ACAN	AD	Età ossea avanzata e blocco anticipato della crescita staturale.	17,18
Collagene tipo 1				
Osteogenesi imperfetta	COL1A1 COL1A2	AD AD	Tipo I - lieve: sclere blu, fragilità ossea, ipoacusia; raramente presenti bassa statura e dentinogenesi imperfetta. Tipo II - letale in epoca neonatale: sclere blu, assenza di mineralizzazione; ossa curve per fratture prenatali; insufficienza respiratoria. Tipo III - grave progressiva deformante: marcata fragilità ossea, fratture frequenti, sclere blu, dentinogenesi imperfetta, bassa statura. Tipo IV - moderata: bassa statura e lieve fragilità ossea, fratture frequenti ma meno numerose alle ossa lunghe, mai sclere blu.	19
	IFITM5	AD	Tipo V - moderata: assenza di sclere blu e dentinogenesi imperfetta; fragilità ossea; iperplasia del callo osseo; calcificazione della membrana interossea.	20
Collagene tipo 2				
Displasia spondiloepisaria congenita	COL2A1	AD	Bassa statura disarmonica, con prevalenza tronco corto, collo corto, pectus carinatum, ginocchio valgo, facies piatta, ponte nasale sottile, miopia (50 casi), talora palatoschisi. Quadro radiologico diverso in rapporto all'età ma con ritardata ossificazione con assenza dei centri di ossificazione delle ossa pubiche e delle epifisi del ginocchio nell'infanzia poi platispondilia ipoplasia odontoide, assenza o ritardo ossificazione epifisi superiore femorale, coxa vara, anomalie epimetafisarie ossa lunghe, ritardo ossificazione ossa carpo e tarso.	21
Displasia di Kniest	COL2A1	AD	Regione mediana della faccia piatta, radice del naso depressa, tronco corto, iperlordosi lombare, scoliosi, arti corti con articolazioni prominenti, palatoschisi, miopia, talora ipoacusia. Segni radiografici: platispondilia, corpi vertebrali con aspetto cuneiforme anteriore, cleft coronale lombare, anomalie epifisarie ossa lunghe, collo femorale corto e largo.	21
Collagene tipo 9				
Displasia epifisaria multipla	COL9A1 COL9A2 COL9A3 MATN3 COMP SLC26A2 CANT1	AD AD AD AD AD AR AR	Bassa statura disarmonica con arti corti; dolore e tumefazione articolare; osteoartrite ad esordio precoce, deambulazione dondolante. Sono coinvolte tutte le epifisi ma in particolare articolazioni dell'anca, del ginocchio, caviglia, polsi e mani. Con l'età le epifisi da piccole e rotonde diventano piatte, normali metafisi, lieve riduzione lunghezza ossa lunghe e vertebre con anomalie minime. Uno dei segni particolari è il segno della rotula bipartita.	22,23

Pseudoacondroplasia	COMP	AD	Bassa statura disarmonica, incurvamento delle ossa lunghe, brachidattilia con iperlassità soprattutto interfalangea e carpale, anomalie vertebrali, osteoartrite; assenza delle caratteristiche facciali tipiche dell'acondroplasia. Segni radiologici corpi vertebrali biconvessi con protrusione anteriore linguiformi, corpi vertebrali normali in adolescenza, anomalie epifisarie diffuse specie l'epifisi femorale superiore.	22,23
Sindrome di Stickler tipo 1 tipo 2 tipo 3	COL2A1 COL11A1 COL11A2	AD AD AD	Displasia ossea spondiloepimetafisaria; iperlassità articolare; osteoartrite progressiva. Microretrognatia, anomalie del palato, sequenza di Pierre Robin. Ipoacusia. Miopia grave, distacco di retina e anomalie del corpo vitreo. La tipo 3 AD non ha anomalie oculari.	21
Sindrome di Stickler	COL9A1 COL9A2, COL9A3	AR		24

Tab. 3 Altre condizioni

Condizione	Geni	Ereditarietà	Segni clinico-radiologici	Ref.
Sindrome di Kenny-Caffey	FAM111A	AD	Bassa statura grave, anomalie facciali, mani e piedi piccoli, anomalie oculari, ipoparatiroidsmo, ipocalcemia, possibile ipofosforemia e anemia, calcificazioni renali, dei nuclei della base, possibile epilessia, ispessimento della corticale delle ossa lunghe con stenosi midollare, ritardo nella chiusura fontanella anteriore, voce con timbro acuto. Craniostenosi, intelligenza normale.	25
Bassa statura idiopatica Discondrosteosi (sindrome di Léri-Weill)	SHOX	Aploinsufficienza	Bassa statura, mesomelia (brevità degli arti nella porzione media) e anomalia di Madelung (curvatura dell'avambraccio per disallineamento di radio, ulna e ossa carpali a livello del polso). Intelligenza normale.	26
Displasia mesomelica di Langer		Mut.bialleliche	Bassa statura severa. Brevità delle ossa lunghe, ipoplasia o aplasia di ulna e fibula e incurvamento di radio e tibia. Intelligenza normale. Assente l'anomalia di Madelung.	27

caratterizzata da bassa statura non grave con disarmonia tra tronco e arti per prevalenza del tronco e alcuni segni radiologici peculiari ma non evidenti alla nascita: fibula distalmente più lunga della tibia e corpi vertebrali quadrangolari. Il quadro clinico alla nascita, a differenza dell'acondroplasia, non è immediatamente suggestivo della diagnosi, ma un'accurata valutazione clinica, anamnestica e radiologica permette di porre il sospetto.

Pathway WNT

I geni WNT sono responsabili di meccanismi di trasduzione del segnale e sono coinvolti in numerosi processi di sviluppo embrionale e proliferazione cellulare. Il pathway WNT è un induttore della linea osteoblastica e un inibitore della condrogenesi e della osteoclastogenesi e quindi del riassorbimento osseo. Mutazioni dei geni coinvolti nel pathway di WNT a livello del GP sono responsabili della **sindrome di Robinow** caratterizzata da bassa statura ad esordio postnatale, brevità acro-mesomelica degli arti e anomalie genitali con difficoltà di attribuzione del sesso nei maschi. Sono note una forma dominante, legata ai geni WNT5A, DVL1, DVL3 con anomalie scheletriche meno gravi e anomalie dentarie più importanti rispetto alla forma recessiva, causata da mutazioni nel gene ROR2. I geni responsabili sono tutti coinvolti negli stessi meccanismi molecolari; WNT5A, gene critico per i processi di sviluppo che richiedono la migrazione cellulare, è un corecettore di ROR2, fondamentale per lo sviluppo embrionale, mentre DVL1 e DVL3 sono mediatori a valle nello stesso pathway.

Pathway PTHrP/IHH

Le proteine PTHrP (peptide relato al paratormone) e IHH (Indian Hedgehog) determinano nel GP un feedback negativo che controlla la proliferazione e inibisce l'ipertrofia e la maturazione dei condrociti. Mutazioni nei geni coinvolti in questo pa-

Le proteine PTHrP e IHH determinano nel GP un feedback negativo che controlla la proliferazione e inibisce l'ipertrofia e la maturazione dei condrociti

thway causano quadri clinici diversi.
La **displasia metafisaria tipo Jansen** è una condizione a trasmissione autosomica dominante legata a mutazioni del gene PTHR1, recettore del paratormone. È caratterizzata da bassa statura disarmonica grave, arti corti e curvi, intelligenza normale, faccia prominente con microretrognatia, palato alto ed ipertelorismo, ipercalcemia ed ipofosforemia. La bassa statura, presente già alla nascita, diventa maggiormente evidente negli anni successivi, con marcata sproporzione tra arti e tronco. In età adulta possono comparire iperplasia frontonasale e sovraorbitaria, contratture articolari e sclerosi di alcune ossa craniche con compressione dei nervi cranici e deficit visivi e/o uditivi. La gravità del quadro clinico è variabile in rapporto alla localizzazione della specifica mutazione.

Pathways CNP/NPR2
La **displasia acromesomelica tipo Maroteuax** (AMDM) è una malattia a trasmissione autosomica recessiva caratterizzata da bassa statura disarmonica, normale intelligenza, mani con dita corte e tozze, cute delle mani ridondante e lassa e piedi con dita corte ma alluce largo. Caratteristico aspetto alla radiografia delle mani è la brevità di tutti i segmenti: metacarpi corti, curvi e tozzi, falangi corte e tozze "bullet-like". Il gene responsabile, NPR2, codifica per il recettore tipo B del CNP, Peptide natriuretico tipo C, che è il suo specifico ligando. Si tratta di uno dei tre recettori dei tre peptidi natriuretici: ANP (atrial), BNP (brain) e CNP. Il recettore è un omodimero guanilico-ciclasi che converte GTP in cGMP. La cascata CNP/NPR2 agisce in maniera autocrina/paracrina come regolatore positivo dell'ossificazione encondrale stimolando la proliferazione dei condrociti e la sintesi di proteine della matrice extracellulare. Mutazioni inattivanti del gene sono causa di perdita di funzione e responsabili della AMDM. Mutazioni in eterozigosi di NPR2 causano bassa statura idiopatica senza anomalie scheletriche e mutazioni con guadagno di funzione una overespressione di CNP che causa una sindrome con overgrowth e alta statura.

Difetti delle proteine della matrice extracellulare

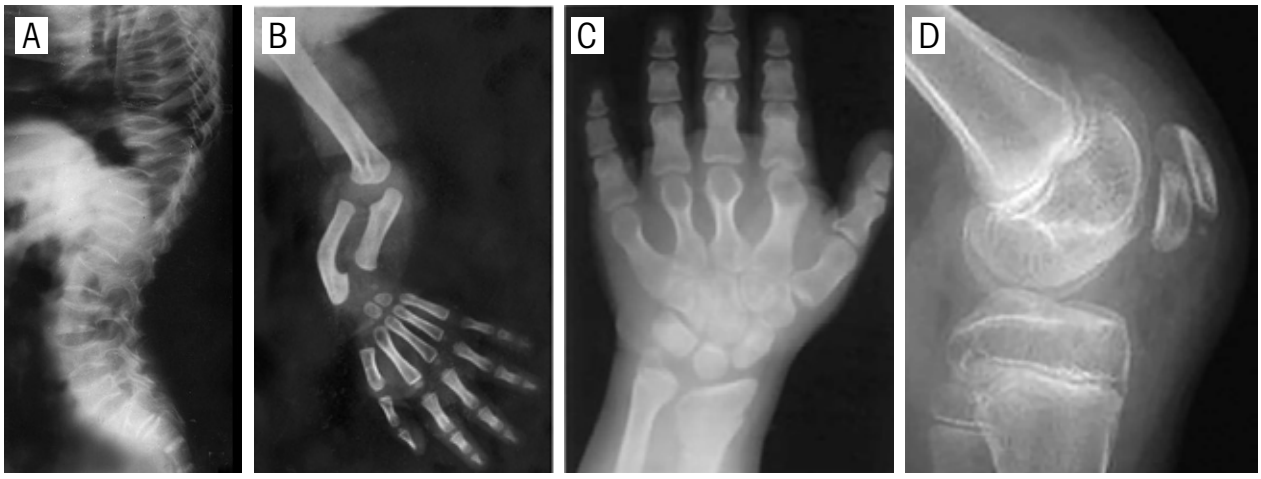
La matrice extracellulare è una struttura dinamica ricca di proteine multimodulari altamente glicosilate e di polisaccaridi che sorreggono meccanicamente e orientano le cellule modulando le loro funzioni fisiologiche. Sono cinque le classi di macromolecole: collageni, elastina, acido ialuronico, proteoglicani, glicoproteine.

Aggrecano
È una proteina della matrice extracellulare codificata dal gene ACAN che ha un ruolo strutturale e funzionale fondamentale nella cartilagine di accrescimento. Costituisce il "core" di un proteoglicano della matrice extracellulare a cui sono legate 100 catene di glicosaminogicani tipo Condroitinsolfato e 30 tipo Cheratosolfato.
Varianti patogenetiche del gene ACAN sono causa di diverse condizioni: una forma autosomica dominante di displasia spondiloepifisaria, tipo Kimberley, una displasia spondiloepimetafisaria autosomica recessiva, una displasia epifisaria multipla con macrocefalia e facies peculiare, autosomica recessiva, una forma autosomica recessiva di ostecondrite dissecante familiare e anche casi di bassa statura idiopatica autosomica dominante.

I collageni, le proteine più presenti nella matrice extracellulare, sono coinvolti nella formazione di un network di fibrille, microfibrille, membrane basali e altre strutture

Collageni
La famiglia di proteine più abbondanti della matrice è rappresentata dal collagene di cui sono stati identificati 28 differenti tipi, coinvolti nella formazione di un network di fibrille e microfibrille, membrane basali e altre strutture della matrice extracellulare. *Collagene tipo 1* ha una struttura trimerica costituita da due proteine A1 (1464 aminoacidi) una A2 (1366 aminoacidi) codificate rispettivamente da due geni COL1A1 e COL1A2. La struttura ha una conformazione a tripla elica: ogni proteina mostra una sequenza che presenta una glicina ogni tre aminoacidi. La biosintesi è un processo molto complesso in quanto la struttura subisce un processo di maturazione con modifiche post-trascrizionali sia intra che extracellulari. Il Collagene di tipo 1 rappresenta il 90% della massa organica dell'osso e tendini ed è il tipo maggiormente presente nella cute, legamenti e cornea. Mutazioni in uno dei due geni

Fig. 2 **Esempi di anomalie radiologiche**



A. Osteogenesi imperfetta tipo III. Corpi vertebrali con forma biconcava e incremento degli spazi intervertebrali, ostepenia.

B. Sindrome di Léri-Weill. Mesomelia grave arti superiori curvatura dell'estremità distale ossea e ritardo maturazione ossea.

C. Displasia acrocapitofemorale. Mano con brachidattilia grave più marcata dei metacarpi, falangi medie e distali con epifisi a cono.

D. Displasia epifisaria multipla. Aspetto peculiare di rotula bipartita.

sono causa di anomalie quantitative con ridotta sintesi o qualitative da alterazioni del processo di maturazione post-trascrizionale causa principale dell'**osteogenesi imperfetta**. Si tratta di una condizione caratterizzata da fragilità ossea, osteopenia, deformità scheletriche e ritardo di crescita con prevalenza di 1 caso su 10.000 nati. Clinicamente si distinguono 4 fenotipi (Tab. 2): *tipo I lieve* da difetti quantitativi mentre difetti qualitativi sono causa del *tipo II letale* in epoca neonatale, del *tipo III deformante* e del *tipo IV moderato*. Mutazioni dei due geni COL1 sono la causa del 90% dei casi e si trasmettono con modalità autosomica dominante. Il 10% di fenotipi II, III e IV sono dovuti ad alterazioni degli altri 14 geni finora identificati, tutti a ereditarietà autosomica recessiva tranne uno a ereditarietà X–linked. Va ricordata la possibilità relativamente rara di casi di mosaicismo gonadico. Infine di recente è stato identificato un fenotipo particolare *tipo V* che oltre alla triade classica di segni ne presenta alcuni clinico-radiografici specifici (Tab. 2) e si trasmette con modalità autosomica dominante.

Collagene tipo 9 ha una struttura eterotrimerica a conformazione a tripla elica costituita da tre proteine codificate da tre geni COL9A1, COL9A2 e COL9A3. Mutazioni in eterozigosi sono causa di **displasia epifisaria multipla** (Tab. 2). Si tratta di una condizione con prevalenza di 1/10.000-1/20.000 persone. E' una condizione geneticamente eterogenea ad ereditarietà autosomica dominante da mutazioni in uno dei tre geni del COL9, o del gene COMP (Cartilage oligomeric matrix protein) o del gene MAT-3 (matrilina-3) o autosomica recessiva da mutazioni del gene SLC26A2 (trasportatore del solfato) o dal gene CANT1 (Calcium activated nucleotidase 1) che è una proteina del reticolo endoplasmatico/apparato di Golgi critica per l'ossificazione encodrale e la biosintesi dei glicosaminoglicani.

La malattia ha un esordio precoce interessando tutte le epifisi fino alla distruzione della cartilagine articolare.

In figura 2 alcuni esempi di anomalie radiografiche.

Di recente è stato identificato un fenotipo particolare tipo V che, oltre alla classica triade di segni, ne presenta alcuni clinico-radiografici specifici

Altre condizioni

La **sindrome di Kenny-Caffey** è una condizione con trasmissione di tipo autosomico dominante ed è dovuta a mutazioni del gene FAM111A, che ha un ruolo nella replicazione del DNA ancora non ben precisato. Il fenotipo è caratterizzato da bassa statura grave ad esordio prenatale, craniostenosi, anomalie oculari (cataratta congenita, ipermetropia mar-

cata, calcificazione retina), anemia, calcificazioni dei nuclei della base, epilessia, ipoparatiroidismo, ipocalcemia, scoliosi, brachidattilia mani e piedi. Facies con fronte bombata, ipertelorismo, costrizione bitemporale, ipoplasia malare, sovracciglia rade, naso piccolo, tip bulboso, labbro inferiore everso, voce con timbro acuto. La RX dello scheletro mostra anomalie diafisarie di tutte le ossa lunghe caratterizzate da ispessimento della corticale con riduzione di spessore della diafisi, più evidente agli arti inferiori rispetto ai superiori. Allelica alla tipo 2 è la osteocraniostenosi (nota anche come Gracile bone dysplasia) ma molto più grave (Tab. 3 e Fig. 3).

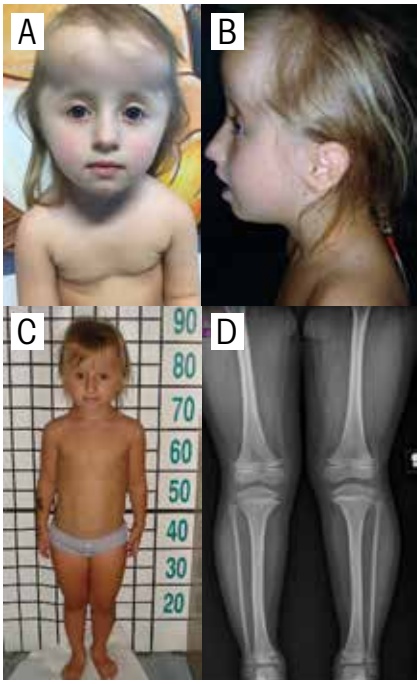
Lo **Spettro associato al gene SHOX**. Si tratta di una serie di condizioni con bassa statura associate a **aploinsufficienza del gene SHOX**, causata da delezioni, mutazioni puntiformi, duplicazioni parziali del gene o delezioni in eterozigosi di enhancer localizzati upstream o downstream al gene. SHOX è localizzato nella regione pseudoautosomica del braccio corto del cromosoma X e del cromosoma Y che nello sviluppo embrionale è espresso soprattutto a livello degli arti; codifica per un fattore di trascrizione che agisce come inibitore della proliferazione cellulare ed è coinvolto nella regolazione di diversi pathway implicati nei meccanismi della GP.

Le manifestazioni cliniche legate all'**aploinsufficienza di SHOX** comprendono uno spettro che va da quadri più severi (**discondrosteosi di Léri-Weill**) alla bassa statura non sindromica. La Léri-Weill è caratterizzata dalla triade bassa statura, mesomelia degli arti e deformità di Madelung (curvatura dell'avambraccio per disallineamento di radio, ulna e ossa carpali a livello del polso). La bassa statura isolata senza anomalia di Madelung presenta un'ampia variabilità clinica sia inter- che intra-familiare. L'aploinsufficienza del gene SHOX è causa della bassa statura nelle pazienti con sindrome di Turner. Il riscontro di una variante patogenetica in SHOX è una delle indicazioni ad effettuare terapia con GH, molto efficace, senza necessità di praticare test da stimolo per identificare il deficit dell'ormone.

Varianti **bialleliche di SHOX** sono causa della **displasia mesomelica di Langer**, caratterizzata da bassa statura grave con brevità marcata delle ossa lunghe, ipoplasia o aplasia di ulna e fibula e incurvamento di radio e tibia; non è presente la deformità di Madelung (Tab. 3).

La s. di Kenny-Caffey è una condizione con trasmissione di tipo autosomico dominante dovuta a mutazioni del gene FAM111A

Fig. 3 **Paziente con sindrome di Kenny-Caffey**



A. Facies a 5 anni, statura:79 cm.
B. Facies in laterale a 7 anni. Fronte alta e bombata, marcata costrizione bitemporale, ipoplasia malare, orbite infossate, orecchie retroruotate e ad impianto basso, capelli radi e sottili, voce acuta, operata a 6 mesi per scafocefalia.
C. Statura a 7 anni: 84 cm.
D. Rx arti inferiori: aspetto peculiare delle ossa lunghe da ispessimento della corticale e riduzione dell'ampiezza delle diafisi.

Conclusioni

Il primo step, indispensabile, del percorso diagnostico è clinico-radiologico: la valutazione accurata dei segni clinici e radiologici può consentire almeno un inquadramento in uno dei 42 gruppi o famiglie e eventuali indagini genetiche mirate.

L'eterogeneità clinica e allelica di diverse condizioni in relazione a mutazioni in domain diversi di uno stesso gene e soprattutto in malattie estremamente rare possono complicare l'iter diagnostico. In questi casi è indispensabile ricorrere ad un'indagine molecolare mediante WES che consente di definire la diagnosi nella quasi totalità dei casi (92%).

È opportuno sottolineare l'importanza di estendere l'analisi mediante WES anche a casi di bassa statura idiopatica come dimostrato, ad esempio, dall'aver identificato mutazioni dominanti del gene NPR2 o del gene ACAN (Tab. 1,2) in casi del genere. In un recente articolo viene riportato che il percorso diagnostico limitato a tecniche di laboratorio senza una prioritaria valutazione clinico-radiologica consente di accertare la causa in circa il 17% dei casi che raggiunge il 33% con l'ausilio del WES.

Il livello di conoscenze attuali ha reso possibile poter diagnosticare con diversi criteri clinici, radiologici e molecolari la maggior parte delle attuali note 437 displasie scheletriche. Nello stesso tempo sono molto migliorate le condizioni di vita dei pazienti grazie ai progressi in campo terapeutico sia chirurgico, per prevenire le deformità, sia farmacologico con il ricorso a farmaci sia nuovi che già in uso per altre indicazioni sia con la terapia enzimatica sostitutiva (ad es. in alcune mucopolisaccaridosi) ma soprattutto con terapie specifiche (i trials già conclusi o in itinere nei casi di acondroplasia) o di recente la disponibilità di un anticorpo monoclonale, il burosumab, per i pazienti con la forma di rachitismo ipofosfatemico X-linked.

Bibliografia

Review generali

1. Wit JM, Ranke MB, Kelnar CJH. ESPE classification of Paediatric Endocrine diagnosis Short Stature. Horm Res 2007; 68 (sup.2):1-6.
2. **Scarano G. L'approccio alle Displasie Scheletriche: istruzioni per l'uso. Focus sulle Malattie Rare non diagnosticate. Il Pediatra 2020, febbraio. 46-51.**
3. Mortier GR, Cohn DH, Cormier-Daire V et al. Nosology and Classification of Genetic Skeletal Disorders: 2019 Revision. Am J Med Genet 2019; 179A:2393-2419.
4. Duarte SP, Rocha ME, Bidondo MP, Liascovich R et al. Bone dysplasias in 1.6 million births in Argentina. Eur J Med Genet 2019, 62 (12):103603.
5. Barbosa-Buck CO, Orioli IM, da Graça Dutra M et al. Clinical epidemiology of skeletal dysplasias in South America. Am J Med Genet 2012, 158A:1038-1045.
6. Baldridge D, Shchelochkov O, Kelley B and Lee B. Signaling Pathways in Human Skeletal Dysplasias. Annu Rev Genomics Hum Genet 2010, 11:9.1–9.29
7. Tsang KY, Tsang SW, Chan D, Cheah KSE. The Chondrocytic Journey in Endochondral Bone Growth and Skeletal Dysplasia. Birth Def Res (Part C) 2014, 102:52–73.
8. Geister KA and Camper SA. Advances in Skeletal Dysplasia Genetics. Annu Rev Genomic Hum Genet 2015, 16:199-227

Articoli specifici

9. Ornitz DM and Marie PJ. Fibroblast growth factor signaling in skeletal development and disease. Genes Dev 2015; 29:1463-86.
10. Pauli RM. Achondroplasia: a comprehensive clinical review. Orphanet J Rare Dis. 2019;14(1):1.
11. Salazar VS, Gamer LW, Rosen V. BMP Signalling in Skeletal Development, Disease and Repair. Nat Rev Endocrinol 2016; 12:203-21.
12. Bacino CA. ROR2-Related Robinow Syndrome. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA et al. ed.s GeneReviews Seattle (WA): Univ. of Washington, 1993-2019.
13. Roifman M, Brunner H, Lohr J et al. Autosomal Dominant Robinow Syndrome. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA et al. ed.s GeneReviews. Seattle (WA):Univ of Washington, 1993-2019.
14. Schipani E, Langman CB, Parfitt AM et al. Constitutively activated receptors for parathyroid hormone and parathyroid hormone-related peptide in Jansen's metaphyseal chondrodysplasia. New Eng J Med 1996, 335:708 -714.
15. Bartels CF, Bükülmez H, Padayatti P et al. Mutations in the transmembrane natriuretic peptide receptor NPR-B impair skeletal growth and cause acromesomelic dysplasia, type Maroteaux. Am J Hum Genet 2004; 75:27-34.
16. Miura K, Kim OH, Lee HR et al. Overgrowth syndrome associated with a gain-of-function mutation of the natriuretic peptide receptor 2 (NPR2) gene. Am J Med Genet 2014;164A:156-63.
17. Thompson SW, Merriman B, Funari VA et al. A recessive skeletal dysplasia, SEMD aggrecan type, results from a missense mutation affecting the C type lectin domain of aggrecan. Am J Hum Genet 2009; 84: 72-79.
18. Gibson BG and Briggs MD. The aggrecanopathies; an evolving phenotypic spectrum of human genetic skeletal diseases. OJRD 2016; 11:86-93.
19. Van Dijk FS, Sillence Do. Osteogenesis Imperfecta: Clinical Diagnosis, Nomenclature and Severity Assessment. Am J Med Genet 2014, 164A:1470-81.
20. Clewemar P, Hailer NP, Hailer Y et al. Expanding the phenotypic spectrum of osteogenesis imperfecta type V including heterotopic ossification of muscle origins and attachments. Mol Genet Genomic Med 2019;7:e723.
21. Gregersen PA, Savarirayan R, Adam MP et al. Ed.s. Type II Collagen Disorders Overview. In: GeneReviews. Seattle (WA): Univer. of Washington, Seattle; 1993–2020. 2019 Apr 25.
22. Posey KL, Coustry F, Hecht JT. Cartilage oligomeric matrix protein: COMPopathies and beyond. Matrix Biol 2018, 71-72:161-173.
23. Anthony S, Munk R, Skakun W, Masini M. Multiple Epiphyseal Dysplasia. J Am Acad Orthop Surg 2015; 23:164-172.
24. Hanson-Kahn A, Li B, Cohn DH, Nickerson DA, Bamshad MJ, et al. Autosomal Recessive Stickler Syndrome Resulting From a COL9A3 Mutation. Am J Med Genet 2018; 176A:2887-2891.
25. Unger S, Gorna MW, Le Bechec A et al. FAM111A Mutations Result in Hypoparathyroidism and Impaired Skeletal Development. Am J Hum Genet 2013; 92:990-5.
26. Blaschke RJ, Rappold G. The Pseudoautosomal Regions, SHOX and Disease. Curr Opin Genet Dev 2006; 16:233-9.
27. Bunyan DJ, Baffico M, Capone L et al. Duplications Upstream and Downstream of SHOX Identified as Novel Causes of Leri-Weill Dyschondrosteosis or Idiopathic Short Stature.Am J Med Genet 2016, 170A:949-57.
28. Hauer NN, Popp B, Shoeller E et al. Clinical relevance of systematic phenotyping and exome sequencing in patients with short stature. Genet Med 2018; 20:630-8.



Quale ruolo del genetista clinico nell'era della nuova genomica?



Angelo Selicorni[1], Maria Iascone[2]
[1]UOC Pediatria ASST Lariana, Como
[2]Laboratorio di Genetica Medica, ASST Papa Giovanni XXIII, Bergamo

La genetica clinica ha certamente affrontato in un breve volgere di tempo una evoluzione e, possiamo dire, una rivoluzione vera e propria sul piano clinico, conoscitivo e metodologico. Solo l'obiettivo del nostro lavoro è restato invariato: fornire al bambino ed alla sua famiglia una diagnosi accurata e convincente ben sapendo che l'inquadramento diagnostico ottenuto avrà conseguenze significative in ambito prognostico, di counselling genetico personale e familiare, di impostazione di un piano di follow-up clinico internistico e, ove necessario, di un percorso riabilitativo mirato. Last but not least la diagnosi eziologica lascia ampio margine e speranza di poter usufruire di eventuali percorsi terapeutici innovativi e mirati che venissero messi a disposizione dal mondo della ricerca.

La formulazione di una diagnosi richiede responsabilità verso il paziente, la famiglia e anche verso i colleghi che prenderanno parte al percorso di cura

La formulazione di una diagnosi è un atto che richiede un'assunzione di responsabilità da parte del professionista, sia clinico che di laboratorio, verso il paziente, i suoi genitori, il contesto familiare, ma anche verso i colleghi che hanno in carico o che incontreranno il paziente nel suo percorso di cura. È esperienza comune la difficoltà di smentire una diagnosi formulata come "definitiva" rivelatasi invece scorretta.

Si è sempre discusso molto, in ambito metodologico clinico, quale fosse la strategia migliore per raggiungere l'obiettivo. Come ben sottolineato da J. Aase nel suo testo "Diagnostic Dysmorphology" agli albori della sindromologia, il percorso metodologico univoco era rappresentato dalla direttrice "analisi del fenotipo → diagnosi clinica" in un momento in cui le possibilità di validazione molecolare delle diagnosi stesse erano estremamente limitate ed in cui il maggior peso specifico della conferma della diagnosi era rappresentato dal parere concordante di più esperti clinici.

Nel corso degli anni successivi abbiamo assistito ad una espansione delle potenzialità di conferma diagnostica di ipotesi specifiche, sia in ambito citogenetico, grazie all'introduzione delle tecniche FISH, sia in ambito molecolare, con l'incremento dei geni malattia noti e delle possibilità di testarli. In questa fase, il rapporto tra clinico e laboratorio, nella maggior parte dei casi, veniva considerato monodirezionale: il clinico formulava un'ipotesi diagnostica sulla base della quale richiedeva al laboratorio un test mirato il cui risultato avrebbe portato a una conferma o esclusione della diagnosi.

L'introduzione dell'analisi array-CGH ha successivamente portato a un primo cambiamento dell'approccio metodologico: per la prima volta il

clinico si è trovato a dover interpretare un dato genomico non precedentemente ipotizzato, dovendo attribuire a questo un significato in relazione al quadro del paziente. Con grandi difficoltà, si sono quindi definiti criteri condivisi per interpretare il significato delle diverse varianti quantitative rilevate e si sono creati database internazionali per supportare questo processo interpretativo. Ciò ha imposto nuove relazioni tra clinico e laboratorio in cui il confronto è diventato l'elemento cardine di un rapporto bidirezionale. L'ulteriore concetto nuovo introdotto dall'utilizzo nel percorso diagnostico di un'analisi wide è quello di VOUS (variante di significato clinico incerto) e la conseguente possibilità che un test genetico possa generare ulteriore incertezza piuttosto che fornire un risultato che possa concludere un percorso diagnostico.

Nel frattempo si è verificata una crescita conoscitiva esponenziale in tre diversi ambiti strettamente correlati:

- *aumento notevole del numero dei "fenotipi" sindromici noti*
- *aumento altrettanto significativo della scoperta del difetto molecolare di base di questi fenotipi*
- *maggiore consapevolezza della notevole variabilità di espressione clinica dei fenotipi stessi, anche di quelli ritenuti più classici (es. sindrome di Cornelia de Lange).*

Questa fondamentale evoluzione delle conoscenze ha avuto come ricaduta la definizione di due concetti di assoluta importanza: l'eterogeneità genetica della gran parte dei fenotipi clinici noti e l'esistenza dei cosiddetti "overlapping phenotypes" cioè la consapevolezza dell'esistenza di spettri fenotipici sovrapposti che abbracciano più condizioni cliniche in passato apparentemente separate, che riconoscono come difetto di base mutazioni di geni appartenenti allo stesso pathway biochimico e/o funzionale (Cromatinopatie, Coesinopatie, Baffopatie, RASopatie, Ciliopatie). Le stesse classificazioni hanno risentito notevolmente dell'embricatura tra conoscenze cliniche e dati molecolari. Un esempio eclatante è la "Nosology and classification of genetic skeletal disorders: 2019 revision" che definisce l'esistenza di 42 gruppi di condizioni 10 dei quali basati sulla sola definizione biochimico-molecolare.

In questo panorama di grande movimento ed evoluzione concettuale si inserisce l'introduzione di una nuova tecnologia di sequenziamento (Next Generation Sequencing) che ha portato ad una vera e propria rivoluzione in ambito diagnostico e di ricerca.

Le diverse applicazioni dell'NGS introdotte in ambito diagnostico (pannelli di geni, whole exome sequencing) sono certamente strumenti rapidi ed efficienti che hanno permesso un notevole incremento della capacità diagnostica, tuttavia il loro utilizzo richiede un processo che deve essere gestito con cautela. Soprattutto l'applicazione wide di questa tecnologia con l'utilizzo del WES in diagnostica, ha ancor di più messo in evidenza la necessità di un nuovo e diverso approccio concettuale del genetista clinico o di laboratorio.

La definizione dettagliata del fenotipo (deep phenotyping) diventa infatti oggi essenziale non solo per generare ipotesi diagnostiche cliniche più o meno gestaltiche da confermare (dal fenotipo al genotipo), ma, soprattutto, per filtrare ed interpretare in modo proficuo e responsabile i dati genomici generati dall'analisi (dal genotipo al fenotipo). Il deep phenotyping è indispensabile anche per procedere con nuovi test in caso di negatività del WES per ipotizzare quei difetti di base, quali anomalie del pattern di metilazione o piccole delezioni intrageniche, che l'analisi genomica non è in grado di svelare.

Le applicazioni della NGS hanno permesso un notevole incremento della capacità diagnostica ma devono essere gestite con cautela

Per sfruttare tutto il potenziale di queste nuove tecnologie, tutelando il paziente, è indispensabile che la distanza tra clinica e laboratorio, tra lettino di visita e bancone, si riduca fortemente, integrando le diverse competenze per raggiungere l'obiettivo della diagnosi. Il rapporto, quindi, diventa bidirezionale e basato su un continuo confronto: il clinico fornisce al laboratorio una dettagliata descrizione del paziente e, quando possibile, delle ipotesi diagnostiche, il laboratorio esegue l'anali-

si e la interpreta, sulla base dei dati clinici forniti; i dati genomici che ne scaturiscono a volte confermano il sospetto di invio, a volte suggeriscono diagnosi alternative che devono, comunque, essere validate dal clinico prima della comunicazione al paziente e alla famiglia per avviare il percorso di cura successivo.

La possibilità di rivalutare il dato dell'esoma evita la reiterazione dei test riducendo costi e tempi diagnostici nell'interesse del paziente

Anche nei casi in cui non si raggiunge una diagnosi, perché il WES ha dato dei risultati incerti (VUS) o è risultato negativo, il rapporto stretto tra clinico e laboratorio deve continuare. L'utilizzo di network internazionali di condivisioni di varianti a significato sconosciuto, associato a una valida caratterizzazione fenotipica, può portare alla definizione di nuovi geni malattia (gene discovery basata sul genotipo). La rivalutazione a distanza di tempo del dato dell'esoma su indicazione del clinico, che mantiene il follow up del paziente aggiornandone la situazione clinica, può permettere l'identificazione di varianti in geni precedentemente non classificati come geni malattia o la rivalutazione sulla base di nuove ipotesi diagnostiche. Quest'ultimo aspetto rappresenta un'ulteriore grande novità nel percorso diagnostico; infatti, la possibilità di rivalutare il dato dell'esoma evita la reiterazione dei test, riducendo i costi e i tempi del percorso diagnostico, nell'interesse del paziente e della sua famiglia.

Ci sembra giusto quindi concludere con Raoul Hennekam (2007) ed il suo Editorial Comment su Am J Med Genet: "What to call a syndrome?". Pur nella necessità di trovare un equilibrio tra ciò che la clinica suggerisce e le nuove preziose informazioni che arrivano a tambur battente dalla genetica molecolare, la sua proposta conclusiva è chiara: "I propose here to make the patient the central issue… Clinical Genetics would not exist without patients".

Bibliografia

1. Aase JM. Diagnostic Dysmorphology. 1990. New York: Plenum Medical Book Company.
2. Avagliano L et al. Chromatinopathies: A focus on Cornelia de Lange syndrome. Clin Genet. 2020;97(1):3-11.
3. Yuan B et al. Clinical exome sequencing reveals locus heterogeneity and phenotypic variability of cohesinopathies. Genet Med. 2019;21(3):663-675.
4. Gelb BD et al. ClinGen's RASopathy Expert Panel consensus methods for variant interpretation. Genet Med. 2018; 20(11):1334-1345.
5. Mortier G et al. Nosology and classification of genetic skeletal disorders: 2019 revision. Am J Med Genet. 2019;179A:2393–2419.
6. Gordon ES et al. The future is now: Technology's impact on the practice of genetic counseling. Am J Med Genet. 2018;178C:15–23.
7. Stark Z et al. Integrating Genomics into Healthcare: A Global Responsibility. Am J Hum Genet. 2019; 104(1):13-20.
8. Hennekam RC. What to call a syndrome. Am J Med Genet A. 2007;143A(10):1021-4.



Pioderma gangrenoso



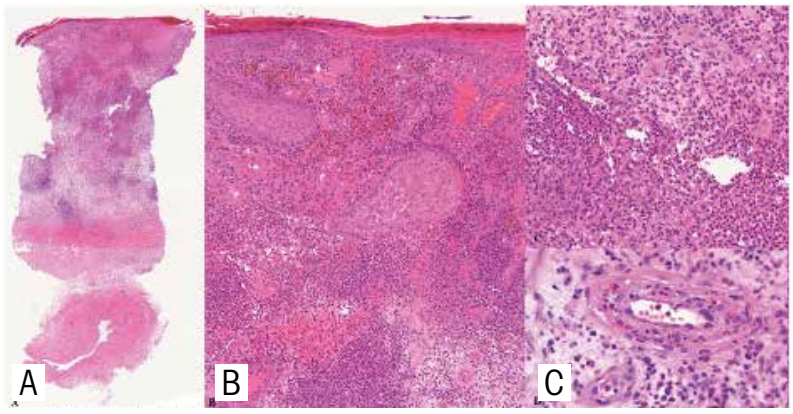
Chiara Moltrasio[1,2], Martina Zussino[3], Arturo Bonometti[4], Angelo Valerio Marzano[2,3]
[1]Dipartimento di Diagnostica Avanzata, IRCCS materno infantile Burlo Garofolo, Trieste; [2]Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milano; [3]Dipartimento di Fisiopatologia e dei Trapianti, Università degli Studi di Milano, Milano; [4]Unità di Anatomia Patologica, Dipartimento di Medicina Molecolare, IRCCS Ospedale San Matteo, Pavia

A marzo 2017, il Sig. SB lamentava la comparsa di lesioni nodulari a superficie eritematosa e dolenti sparse su tutto il soma, contestualmente all'asportazione chirurgica di alcune lesioni pregresse di cui venne eseguito un esame istologico.

A settembre 2017, il paziente veniva nuovamente sottoposto a valutazione dermatologica con riscontro di lesioni ascessuali al volto e lesioni in placca, ulcerate, di aspetto vegetante localizzate alla gamba e all'arto superiore sinistro, per le quali veniva data indicazione a biopsia: il referto istologico mostrava epidermide ulcerata mentre nel derma a tutto spessore densa infiltrazione neutrofilica nodulare e interstiziale, neoangiogenesi reattiva e fibrosi (Fig. 1). Reperti questi, compatibili con diagnosi di pioderma gangrenoso (PG).
Veniva avviata una terapia sistemica con cortisone e ciclosporina 100 mg cp (1cp la mattina e 1 cp la sera) in associazione a terapia topica locale con clobetasolo propionato.
Il paziente ha inizialmente risposto bene alla terapia mostrando, dopo circa un mese dall'inizio della stessa, riepitelizzazione delle lesioni erose, assottigliamento delle lesioni in placca e nodulari, seppur persistenti, e scomparsa della sintomatologia algica associata in precedenza alle lesioni. Si decideva pertanto di continuare la terapia con

Il PG è una dermatosi neutrofilica caratterizzata da ulcere cutanee ricorrenti associate a essudato emorragico o muco-purolento

Fig. 1 **Referto istologico del paziente**



A) Ematossilina Eosina 4X di biopsia cutanea effettuata all'arto superiore sinistro.B) Ulcerazione dell'epidermide. Nel derma a tutto spessore e nell'ipoderma densa infiltrazione neutrofilica nodulare e interstiziale. Neangiogenesi reattiva e fibrosi. C) Edema e infiltrato linfocitico perivascolare.

Fig. 2 **Lesioni presenti al momento della presa in carico del paziente e residui cicatriziali a un anno dall'inizio della terapia**



A) Lesioni in placca, ulcerate, di aspetto vegetante localizzate all'arto superiore sinistro presenti quando il paziente è giunto alla nostra osservazione. B) Residui cicatriziali ipertrofici in sede di pregresse lesioni dopo circa un anno di terapia biologica.

La rivalutazione del paziente a un anno dall'inizio della terapia biologica ha evidenziato una completa remissione dell'attività di malattia

ciclosporina 200 mg a scalare e basse dosi di corticosteroidi.

Per circa un anno il quadro clinico è andato in miglioramento progressivo con la presenza di soli esiti cicatriziali in sede di pregresse lesioni fino ad una rapidissima riacutizzazione delle stesse e comparsa di nuove in sede fronto-temporale destra. La tendenza alla recidiva con riaccensione marcata del quadro clinico poneva le basi per terapia biologica con adalimumab, inibitore del TNF-alfa. Tale trattamento non è attualmente registrato per il pioderma gangrenoso ma diversi lavori della letteratura ne hanno documentato l'efficacia clinica in caso di resistenza alle terapie convenzionali o con marcata tendenza alla recidiva in corso di trattamento con immunosoppressori convenzionali.

Il paziente cominciava ad assumere adalimumab 40 mg settimanalmente in associazione a ¼ cp di prednisolone 25 mg per i primi tre mesi. Successivamente si passava ad una somministrazione di adalimumab 40 mg bisettimanale in associazione a 1 cp di prednisolone 5 mg a giorni alterni ed infine 2 cp la settimana per quattro settimane.

La sola terapia con adalimumab risulta tuttora in corso ed una recentissima rivalutazione dermatologica ha evidenziato una completa remissione dell'attività della malattia (Fig. 2).

Epidemiologia e prognosi

Il pioderma gangrenoso è una malattia infiammatoria ad eziologia sconosciuta attualmente classificata tra le dermatosi neutrofiliche. L'esatta prevalenza non è nota mentre l'incidenza stimata varia tra 1 e 3.3 ogni 330.000 soggetti (1).

Le dermatosi neutrofiliche (ND) comprendono un ampio spettro di condizioni caratterizzate da un accumulo di neutrofili a livello cutaneo e, raramente, negli organi interni.

Il quadro cutaneo che caratterizza queste forme è tipicamente polimorfo, comprendendo pustole, ascessi, papule, noduli, placche, bolle e ulcere. Quasi tutti gli organi possono essere coinvolti dando origine al termine "malattia neutrofilica" (1-3).

Diagnosi e patogenesi

Sono stati definiti criteri maggiori e criteri minori al fine di porre una corretta diagnosi di PG.

I criteri maggiori prevedono:

- presenza di ulcere con bordi sottominati e rilevati di colorito eritemato-violaceo o lesioni nodulari, pustolose, bollose o vegetanti;
- infiltrato neutrofilico nel derma con estensione all'ipoderma con un numero variabile di linfociti e macrofagi contestualmente a ulcerazione/necrosi dell'epidermide;
- colture batteriche negative da lesioni di recente insorgenza.

Nei criteri minori si elenca:

- possibile associazione di neoplasia solida e/o ematologica, di malattie intestinali infiammatorie croniche o forme reumatologiche;
- assenza di diabete mellito e insufficienza venosa cronica;

- risposta alla terapia immunosoppressiva.

La diagnosi di PG richiede la presenza di tre criteri maggiori e almeno un criterio minore (4).

Il PG può presentarsi in forma isolata o associato ad altre manifestazioni cutanee e/o sistemiche che configurano i cosiddetti fenotipi sindromici; varianti sindromiche di PG sino ad ora descritte sono la sindrome PAPA (artrite piogenica sterile, PG e acne), PASH (PG, acne e idrosadenite suppurativa (HS)), PAPASH (artrite piogenica, PG, acne e HS), PsAPASH (artrite psoriasica, PG, acne, HS), PASS (PG, acne, HS, spondilite anchilosante) e la sindrome PAC (PG, acne, colite ulcerativa).

Ad oggi, sono state riscontrate mutazioni puntiformi nel gene PSTPIP1 (15q24.3) che portano a un'incrementata produzione di IL-1β, che innesca il rilascio di TNF-alfa e altri mediatori, e all'infiammazione neutrofilo-mediata (5).

Approcci terapeutici

I trattamenti di prima linea per forme ulcerative localizzate di PG prevedono la sola terapia topica (corticosteroidi di classe III-IV, tacrolimus 0.03-0.1%) mentre per forme disseminate, di grado moderato-severo e/o per altre varianti cliniche si ricorre alla terapia sistemica.

La terapia di seconda linea consiste nella somministrazione di farmaci immunomodulanti come il dapsone o immunosoppressori quali ciclosporina, metotrexato, azatioprina e micofenolato.

Negli ultimi anni ha assunto grande rilievo clinico-terapeutico la terapia biologica: inibitori dell'Interleuchina 1 (anakinra, canakinumab), inibitori del fattore di necrosi tumorale (adalimumab, infliximab, etanercept, certolizumab pegol) e inibitori dell'asse IL-12/23 (ustekinumab) (6).

Sono in corso trial con antagonisti dell'IL-17 e inibitori selettivi dell'IL-23. Un trattamento con immunoglobuline endovena può essere considerato in caso di resistenza alle terapie sopramenzionate e/o in pazienti con sepsi in atto.

Negli ultimi anni ha assunto rilievo la terapia biologica: inibitori dell'IL-1, del TNF-alfa e dell'asse IL-12/23

Conclusione

Il PG così come le sue varianti sindromiche costituisce uno spettro di condizioni nella cui patogenesi è stata di recente dimostrata un'importante componente autoinfiammatoria.

La conoscenza di questi quadri da parte del network degli specialisti delle malattie rare è importante per un precoce sospetto diagnostico, al fine di inviare il paziente al collega dermatologo di un centro di riferimento.

Bibliografia

1. Wallach D and Vignon-Pennamen M-D. From acute febrile neutrophilic dermatosis to neutrophilic disease: Forty years of clinical research. J Am Acad Dermatol. 2006; 55: 1066-1071.
2. Marzano AV, Borghi A, Wallach D, Cugno M. A Comprehensive Review of Neutrophilic Diseases. Clinical Reviews in Allergy & Immunology. 2016; 54: 114-130.
3. Marzano AV, Ishak RS, Saibeni S, et al. Autoinflammatory skin disorders in inflammatory bowel diseases, pyoderma gangrenosum and Sweet's syndrome: a comprehensive review and disease classification criteria. Clin Rev Allergy Immunol. 2013; 45(2): 202-210.
4. Maverakis E, Ma C, Skinkai K, et al. Diagnostic Criteria of Ulcerative Pyoderma Gangrenosum: A Delphi Consensus of International Experts. Jama Dermatology. 2018; 154 (4): 461-466.
5. Cugno M, Borghi A, Marzano AV. PAPA, PASH and PAPASH Syndromes: Pathophysiology, Presentation and Treatment. Am J Clin Dermatol. 2017; 18: 555-562.
6. Garcovich S, De Simone C, Berti E, et al. Drug Management of neutrophilic dermatoses. Expert Rev Clin Pharmacol. 2017; 10 (10): 1119-1128.



Sindrome di Gorham-Stout, patologia complessa e assai rara di tipo proliferativo vascolare



Ippolita Rana[1], Paola Sabrina Buonuomo[1], Gerarda Mastrogiorgio[1], Domenico Barbuti[2], Andrea Del Fattore[3], Rita De Vito[4], Marco Crostelli[5], Osvaldo Mazza[5], Michele Callea[6], Milena Pizzoferro[7], Alessandro Jenkner[8], Andrea Bartuli[1]

[1]Malattie Rare e Genetica Medica, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma; [2]Divisione di Radiologia, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma; [3]Malattie Multifattoriali e Malattie Complesse, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma; [4]Anatomia Patologica, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma; [5]Chirurgia della Colonna, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma; [6]Odontostomatologia; [7]Medicina Nucleare, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma; [8]Immunoinfettivologia Pediatrica, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma.

Un lattante di 3 mesi viene ricoverato in urgenza per la comparsa improvvisa di dispnea ingravescente. All'auscultazione toracica si apprezza ipofonesi estesa in emitorace destro e alla percussione ottusità nella stessa regione. La radiografia del torace (Fig. 1A) mostra un esteso versamento pleurico destro e, in via collaterale, permette di evidenziare lesioni osteolitiche multiple nella scapola destra. La radiografia dello scheletro completo, effettuata a completamento diagnostico, evidenzia analoghe lesioni a carico del sacro, di alcune vertebre (S1, L4, L5), dell'omero sinistro e del femore destro (Fig. 1B).
La valutazione iniziale include una toracentesi, che ha dimostrato fluido pleurico "bianco latte". È stata quindi eseguita una biopsia della parte interessata dell'omero. L'esame istopatologico ha mostrato osteolisi con riscontro di cavità vascolari a parete sottile e tessuto connettivo fibroso ipervascolare. Sulla base dei risultati clinici, radiografici e istopatologici, viene diagnosticata la sindrome di Gorham-Stout.

Sindrome di Gorham-Stout

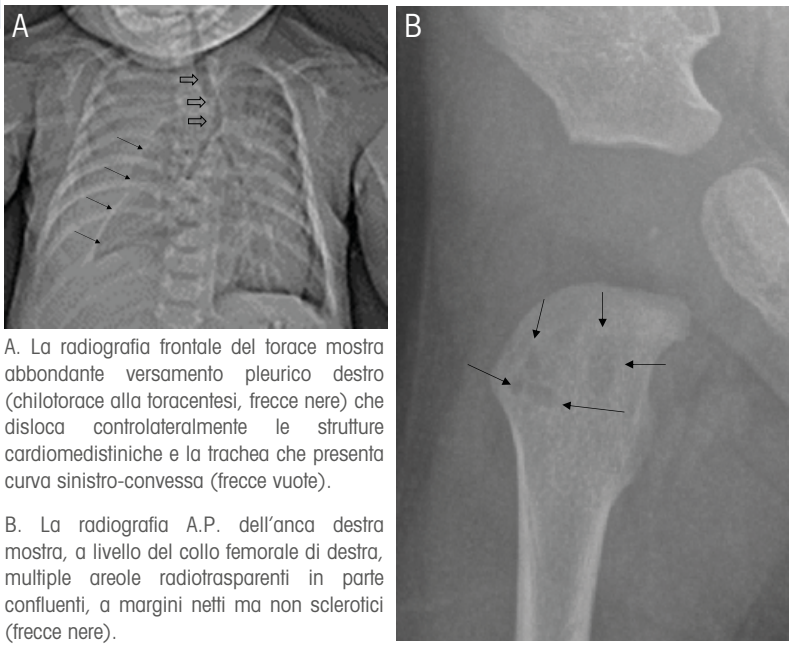
La sindrome di Gorham-Stout (SGS), conosciuta anche come malattia dell'osso fantasma, malattia dell'osso che scompare o osteolisi massiva idiopatica, è una malattia rara (circa 200 casi descritti al mondo). La rarità è probabilmente dovuta anche al fatto che spesso non viene correttamente diagnosticata.
La SGS è caratterizzata da un progressivo riassorbimento dell'osso dovuto a proliferazione vascolare o linfatica intraossea con conseguente scomparsa dell'osso che viene sostituito da tessuto fibroso.
Può interessare qualsiasi segmento osseo ma più frequentemente, nei casi descritti in letteratura, sono coinvolte le costole, le clavicole, le scapole, il bacino, il cranio e la colonna vertebrale.
L'età d'esordio descritta è anch'essa estremamente variabile: prevalentemente vengono descritti bambini e giovani adulti (< 40 anni), tuttavia sono riportati rari casi in età estreme (1 mese - 70 anni), senza predilezione di popolazione o sesso.
La sintomatologia d'esordio è quindi aspecifica, secondaria alla localizzazione: dolore osseo, debolezza muscolare, impotenza funzionale, tumefazione della regione affetta, deformità, fratture patologiche. Quando, come nel caso descritto, la proliferazione interessa aree contigue alla pleura, può determinare versamento chiloso che compare

come sintomo acuto. In caso di coinvolgimento vertebrale può comparire paralisi mentre l'interessamento delle ossa craniche può determinare l'insorgenza di meningiti.
Le complicanze più frequentemente descritte sono osteomielite e dolore cronico.

Diagnosi

La diagnosi di SGS è spesso di esclusione, in assenza di marker biochimici, istologici e genetici patognomonici e perciò può osservarsi una latenza anche di anni tra la comparsa dei sintomi e la diagnosi. In assenza di sintomi può essere addirittura occasionale in concomitanza con esami radiologici effettuati per altre cause.

Fig. 1 **Valutazione radiologica del paziente**



A. La radiografia frontale del torace mostra abbondante versamento pleurico destro (chilotorace alla toracentesi, frecce nere) che disloca controlateralmente le strutture cardiomediastiniche e la trachea che presenta curva sinistro-convessa (frecce vuote).

B. La radiografia A.P. dell'anca destra mostra, a livello del collo femorale di destra, multiple areole radiotrasparenti in parte confluenti, a margini netti ma non sclerotici (frecce nere).

I criteri per la diagnosi a cui ancora si fa riferimento sono effettivamente datati e non prevedono il contributo prezioso dei dati radiologici di nuova generazione, tuttavia sono utili a sottolineare i principali elementi patognomonici (1):

- presenza di tessuto angiomatoso
- assenza di atipia cellulare
- minima o assente risposta osteoclastica ed assenza di calcificazioni distrofiche
- evidenza di progressivo riassorbimento osseo localizzato a livello della lesione
- assenza di lesioni espansive o ulcerative
- assenza di coinvolgimento viscerale (salvo versamento chiloso)
- pattern osteolitico radiologico
- esclusione di cause metaboliche, neoplastiche, immunologiche ed infettive.

Gli esami di laboratorio, generalmente nella norma, possono essere di supporto per escludere altre cause di riassorbimento osseo.
La diagnosi si basa sull'insieme delle caratteristiche cliniche, radiologiche e sugli aspetti istopatologici.
La sindrome di Gorham-Stout è infatti difficilmente diagnosticabile tramite semplice valutazione clinica necessitando comunque di un completamento diagnostico tramite esame istologico e imaging (ecografia, CT e RM, scintigrafia, MOC) che permetteranno di acquisire tutte le informazioni per la definizione delle lesioni.
L'evoluzione clinica è imprevedibile: in alcuni casi il riassorbimento osseo rimane localizzato mentre in altri coinvolge progressivamente altri segmenti ossei anche non contigui.
Le cause che determinano questa condizione clinica così polimorfa non sono chiaramente conosciute. Inizialmente Gorham e Stout hanno ipotizzato che una lesione ipervascolare determinasse una massiva iperemia con successiva prevalenza di fenomeni di riassorbimento (attivazione degli osteoclasti) rispetto a quelli di produzione ossea (2). Più recentemente si è chiarito il contributo di vari fattori sistemici (interleuchine, fattori di cresci-

La SGS è difficilmente diagnosticabile tramite valutazione clinica e richiede completamento diagnostico tramite esame istologico e imaging

La presa in carico comprende approcci chirurgici e radioterapia ma sono in corso studi sperimentali con farmaci che bloccano il riassorbimento osseo e la crescita incontrollata di vasi linfatici e sanguigni

ta) in grado sia di modulare l'attività di osteoclasti e osteoblasti che la proliferazione vascolare (3-4).

Prospettive terapeutiche

Attualmente non è disponibile una terapia risolutiva. Le opzioni terapeutiche prevedono terapie mediche sintomatiche ed approcci di tipo chirurgico. Questi ultimi sono indicati quando si verificano fratture patologiche o nella ricostruzione ossea in caso di riassorbimento osseo massivo.

Anche l'irradiazione - in casi selezionati e soprattutto in età adulta - si è dimostrata efficace, in associazione o meno con la chirurgia, nel ridurre il dolore e nel rallentare la diffusione del riassorbimento osseo. Sono in corso tuttavia promettenti studi sperimentali che utilizzano farmaci che bloccano il riassorbimento osseo e la crescita incontrollata dei vasi linfatici e sanguigni, in particolare inibitori di mTor (repamicina e derivati) in associazione o meno con bifosfonati (5).

Bibliografia

1. Heffez L, Doku HC, Carter BL, Feeney JE. Perspectives on massive osteolysis. Report of a case and review of the literature. Oral Surg Oral Med Oral Pathol. 1983;55(4):331-43.
2. Gorham LW, Stout AP Massive osteolysis: its relation to hemangiomatosis. J Bone Joint Surg Am. 1955; 37 (5): 985-1004.
3. Hirayama T, Sabokbar A, Itonaga I, et al. Cellular and humoral mechanism of osteoclast formation and bone resorption in Gorham-Stout disease. J Pathol. 2001;195(5):624-30.
4. Rossi M, Buonuomo PS, Battafarano G, et al. Dissecting the mechanisms of bone loss in Gorham-Stout disease. Bone. 2020 Jan;130:115068. doi.org/10.1016/j.bone.2019.115068
5. Ricci KW, Hammill AM, Mobberley-Schuman P, et al. Efficacy of systemic sirolimus in the treatment of generalized lymphatic anomaly and Gorham-Stout disease. Pediatr Blood Cancer. 2019;66(5):e27614.



Sindrome di Ehlers-Danlos: un dedalo da chiarire



Marco Castori
U.O.C. Genetica Medica, Fondazione IRCCS-Casa Sollievo della Sofferenza, San Giovanni Rotondo (Foggia).

In ambulatorio giunge E.D., un bambino di 9 anni inviato dal neuropsichiatra infantile, a cui era stato segnalato dal pediatra di libera scelta per sospetti disturbo della coordinazione motoria e deficit di attenzione ed iperattività. Effettivamente, alla valutazione, il neuropsichiatra infantile aveva notato una goffaggine motoria ed il racconto dei genitori era coerente con il sospetto di deficit di attenzione ed iperattività.

Quello che aveva inoltre colpito lo specialista era stata la notevole sofficità della cute e l'ipermobilità delle piccole e grandi articolazioni. Ricordando che tale combinazione di caratteristiche poteva avere una rilevanza clinica, in parallelo agli approfondimenti di branca, egli aveva richiesto una valutazione di Genetica Medica. In questo ambito, l'anamnesi mirata ha fatto inoltre notare che, da sempre, il paziente presentava una spiccata tendenza alla formazione di ecchimosi cutanee. Questo fatto, che era passato una volta anche per l'ipotesi di abuso domestico in occasione di un accesso al pronto soccorso, aveva imposto di sottoporre il piccolo a numerosi accertamenti nel sospetto, mai confermato, di una diatesi emorragica. Inoltre, la coppia genitoriale riferiva di aver dovuto provvedere a delle soluzioni "domestiche" con fasciature preventive ed all'uso di calze spesse fin sopra al ginocchio, per evitare che il figlio tornasse a casa con lacerazioni cutanee alle gambe ogni volta che lo portavano al parco. Infine, era ormai da un paio di anni che il bambino lamentava periodici ed improvvisi "dolori di crescita" alle ginocchia, alle anche ed alle caviglie. All'esame obiettivo, si apprezzavano la presenza di cicatrici atrofiche sulla fronte (Fig. 1A), cute soffice ed iperelastica (Fig. 1B), papule piezogeniche ai talloni (Fig. 1C), svariate ecchimosi permanenti alle ginocchia ed alle regioni pretibiali (Fig. 1D), sclere grigio-bluastre, notevole lassità legamentosa in tutte le stazioni articolari esaminate (salvo i gomiti) con un indice di Beighton di 7/9, piedi piatti flessibili, un accenno a scoliosi, frenulo linguale ipoplasico.

La EDS comprende un gruppo eterogeneo di malattie rare dei tessuti connettivi caratterizzate da iperlassità articolare, cute iperelastica e aumentata fragilità

L'antropometria era nella norma. Sono stati richiesti visita oculistica, valutazione audiologica con esame audiometrico e visita cardiologica con ECG ed ecodoppler cardiaco a riposo. Tale screening strumentale è risultato nella norma salvo per un lieve prolasso del lembo anteriore della valvola mitrale

Fig. 1 **Principali segni clinici del piccolo E.D.**



(A) Cicatrici atrofiche alla fronte. (B) Cute iperelastica al dorso della mano. (C) Papule piezogeniche al tallone. (D) Ecchimosi permanenti alle gambe.

senza evidente rigurgito. Si è quindi proceduto ad analisi molecolare con pannello multigenico per sindrome di Ehlers-Danlos (EDS), che ha portato all'identificazione di una variante missenso *de novo* coinvolgente un residuo di glicina nel gene COL5A1. Questo dato, in assenza di varianti clinicamente rilevanti negli altri geni del pannello, ha permesso di confermare la diagnosi di forma classica di EDS.

Nosologia

Il termine "sindrome di Ehlers-Danlos" si riferisce ad un gruppo geneticamente eterogeneo e clinicamente variabile di patologie ereditarie del tessuto connettivo di natura sistemica e dovute ad alterazioni di geni principalmente coinvolti nella biogenesi delle fibre collagene o dei loro interattori. L'ultima nosologia, pubblicata nel 2017, ha identificato 13 diverse forme cliniche di EDS, associate a mutazioni in 19 geni diversi. Pertanto, ormai da tempo, si preferisce il termine plurale "sindromi di Ehlers-Danlos", a testimoniare la notevole variabilità clinica e molecolare di questa condizione. Le EDS sono malattie rare dominate principalmente da una aumentata estensibilità dei tessuti connettivi non ossificati, in particolare derma, legamenti/tendini/capsule articolari e vasi. Tale aumentata estensibilità può manifestarsi con un'aumentata fragilità. Questo secondo fenomeno ha manifestazioni cliniche variabili a seconda della sede anatomica coinvolta ed include (ma non è limitato a) fragilità della cute con alterato riparo delle ferite, predisposizione ai traumatismi articolari e rotture spontanee di organi cavi e di vasi di piccolo, medio e, più raramente, grande calibro. Pertanto, le EDS possono esporre chi ne è affetto a forme di disabilità cronico-intermittente o anche, in casi altamente selezionati, a morte improvvisa.

Diagnosi

Il sospetto di sindrome di Ehlers-Danlos è sempre clinico e, benché spesso origini dall'osservazione di un singolo segno, dovrebbe sempre basarsi sulla coesistenza di un insieme di caratteristiche rilevabili all'esame obiettivo. In altre parole, al momento, non è ragionevole persistere nel sospetto di una EDS qualora alla visita non sia presente un "set" minimo di caratteristiche obiettive in accordo con i criteri diagnostici riportati nella corrente nosologia. È, infatti, importante sapere che attualmente gran parte dei soggetti sui quali viene posto il sospetto di sindrome di Ehlers-Danlos risulta, in realtà, affetto da disturbi più comuni con un coinvolgimento sistemico più funzionale che strutturale ("disturbi dello spettro ipermobile"), oppure dalla variante ipermobile di EDS. Tali condizioni, al momento, non dispongono di alcun test strumentale o di laboratorio di conferma e la loro diagnosi è esclusivamente clinica e, pertanto, da far formulare al medico esperto. L'eventuale sospetto di una forma a gene noto di EDS dovrà sempre essere confermato con un test genetico. L'accesso sempre più diffuso alle tecniche di sequenziamento massivo parallelo ha agevolato molto la diagnostica molecolare in tutti i settori della medicina, incluse le sindromi di Ehlers-Danlos. Tuttavia, questo argomento rivela numerose complessità come, ad esempio, l'elevato tasso di mutazioni di *splicing* non canoniche e geni ad alta omologia con pseudogeni, pertanto difficili da analizzare con tecniche di sequenziamento di nuova generazione basata su *short reads*. A questo si aggiunge la complessità interpretativa che spesso richiede

una caratterizzazione fenotipica a priori molto dettagliata. Per tutte queste ragioni, la formulazione definitiva del sospetto e l'accertamento molecolare dovrebbero sempre trovare sede presso strutture altamente specializzate.

Diagnosi differenziale

La principale diagnosi differenziale delle sindromi di Ehlers-Danlos sono i disturbi dello spettro ipermobile. Questo termine si riferisce ad un gruppo assai eterogeneo ed al momento poco compreso di quadri clinici, presumibilmente comuni, i cui sintomi essenzialmente muscoloscheletrici cronico-ricorrenti si associano a varie forme di ipermobilità articolare (generalizzata, periferica, localizzata, storica). La diagnosi di disturbo dello spettro ipermobile solitamente rappresenta l'etichetta diagnostica che viene applicata ai soggetti che giungono a valutazione specialistica per sospetta EDS a seguito della combinazione di ipermobilità articolare e sintomatologia reumatologica non meglio definita ed in cui l'esperto non trova gli elementi per formulare una ipotesi sindromica.
La gestione clinica delle problematiche muscoloscheletriche dei disturbi dello spettro ipermobile è la medesima delle sindromi di Ehlers-Danlos. Le EDS possono entrare in diagnosi differenziale con la sindrome di Marfan ed altre TGFβ-patie, le sindromi con *cutis laxa*, la malattia di Fabry, le neuropatie ereditarie sensitivo-autonomiche, l'osteogenesi imperfetta, la sindrome di Stickler ed, occasionalmente, le altre displasie ossee (molte delle quali condividono l'ipermobilità articolare con le EDS). Da non dimenticare il non raro riscontro di una non trascurabile ipermobilità articolare in alcune sindromi genomiche emergenti.

Quadro clinico

Le principali manifestazioni cliniche includono il coinvolgimento della cute, dell'apparato muscoloscheletrico, dei vasi e degli organi interni. Il coinvolgimento mucocutaneo è più spiccato nelle forme classica sia dominante che recessiva (tipo 1 e 2), dermatosparassi e parodontopatica.
Il coinvolgimento muscoloscheletrico, in forma variabile, è prevalente nelle forme ipermobile, artrocalasica, cifoscoliotica, muscolocontratturale, miopatica e spondilodisplastica. Il coinvolgimento dei vasi e degli organi interni è dominante nelle forme vascolare e cardiaca-valvolare, ma può riscontrarsi anche in quelle classica e cifoscoliotica. Più raro, ma se presente caratteristico, è il coinvolgimento oculare nella forma cifoscoliotica e nella sindrome della cornea fragile.

> Il sospetto è sempre clinico e, benché spesso origini dall'osservazione di un singolo segno, dovrebbe sempre basarsi sulla coesistenza di un insieme di caratteristiche rilevabili all'esame obiettivo

Conclusioni

Le sindromi di Ehlers-Danlos sono un gruppo emergente di condizioni genetiche di non raro riscontro in ambulatori ultraspecialistici dedicati alla dismorfologia ed alla genetica clinica.
Il recente aumento di interesse sull'argomento nella letteratura medica ha incrementato l'attenzione in vari ambiti specialistici, ma le EDS restano comunque malattie rare e, pertanto, confermabili solo in una piccola percentuale di individui sospetti. Il raggiungimento di una diagnosi definitiva è rilevante sia per comunicare una prognosi al paziente ed alla famiglia, sia per indirizzare il paziente verso un adeguato percorso di monitoraggio e, in casi specifici, di trattamento.

Bibliografia

1. Baban A, Castori M. Pharmacological resources, diagnostic approach and coordination of care in joint hypermobility-related disorders. Expert Rev Clin Pharmacol 2018;11:689-703.
2. Blackburn PR, Xu Z, Tumelty KE, et al. Bi-allelic Alterations in AEBP1 Lead to Defective Collagen Assembly and Connective Tissue Structure Resulting in a Variant of Ehlers-Danlos Syndrome. Am J Hum Genet 2018;102:696-705.
3. Castori M, Tinkle B, Levy H, et al. A framework for the classification of joint hypermobility and related conditions. Am J Med Genet C Semin Med Genet 2017;175:148-157.
4. Malfait F, Francomano C, Byers P, et al. The 2017 international classification of the Ehlers-Danlos syndromes. Am J Med Genet C Semin Med Genet 2017;175:8-26.



Volanesorsen: oligonucleotide antisenso per la sindrome da chilomicronemia familiare



Anna Esposito, Claudia Panico, Massimo Medaglia
S.C. Farmacia – ASST GOM Niguarda Milano

Inquadramento della patologia

La sindrome da chilomicronemia familiare (FCS) è una malattia genetica autosomica recessiva, ultra-rara e grave con alterazione del metabolismo lipidico, dovuta a mutazioni che inibiscono l'attività della lipoproteina lipasi (LPL) e caratterizzata da un livello estremamente elevato di trigliceridi (TG) sierici.

Si stima che la prevalenza globale della FCS si attesti intorno a 1-2 casi per milione di individui e che colpisca 3.000-5.000 pazienti in tutto il mondo.

L'aumento dei TG e della chilomicronemia può determinare conseguenze acute e complicazioni a lungo termine e può influire negativamente sulla vita quotidiana dei pazienti affetti da FCS.

La pancreatite acuta rappresenta il rischio più significativo con esiti che possono essere mortali e con altre complicanze significative.

La lipotossicità durante la pancreatite acuta è causata dalla degradazione dei TG in acidi grassi liberi tossici (FFA) da parte delle lipasi pancreatiche. La gravità della pancreatite dipende da due aspetti:

- la risposta infiammatoria causata dalla pancreatite stessa
- l'ipoperfusione dovuta all'elevata viscosità plasmatica nonché all'aggregazione eritrocitaria indotta dalle elevate concentrazioni plasmatiche di chilomicroni e VLDL.

Volanesorsen è un ASO innovativo modificato e di seconda generazione che regola il metabolismo dei trigliceridi per via dipendente e indipendente

Registrazione di volanesorsen

Il 28 febbraio 2019, il Comitato per i medicinali per uso umano dell'EMA (CHMP, Committee for Medicinal Products for Human Use) ha espresso parere favorevole "condizionato" all'autorizzazione all'immissione in commercio per volanesorsen, medicinale orfano indicato in pazienti adulti affetti da FCS confermata geneticamente e ad alto rischio di pancreatite.

Volanesorsen attualmente non risulta essere registrato in Italia, pertanto una delle possibilità di accesso al trattamento è il ricorso al Fondo AIFA 5% (Legge 326/2003), non essendoci in corso programmi di uso compassionevole o uso nominale (NPP, Named Patient Program).

Meccanismo d'azione

Volanesorsen è un AntiSense Oligonucleotides (ASO) innovativo modificato e di seconda generazione che regola il metabolismo dei trigliceridi per via dipendente e indipendente.

La sua azione è quella di ridurre la sintesi epatica

Poiché i maggiori eventi avversi riguardano alterazione della conta piastrinica, reazione nel sito di iniezione e immunogenicità è essenziale garantire il monitoraggio clinico

e i livelli circolanti di apo CIII. L'apo CIII è una proteina di sintesi epatica che svolge un ruolo centrale nel controllare i livelli circolanti di trigliceridi, chilomicroni e lipoproteine ricche di trigliceridi mediante diversi meccanismi.
In modelli animali dati preclinici indicano che volanesorsen riduce la sintesi di apo CIII, riducendo l'mRNA del 66-98%, e riducendo i livelli dei trigliceridi fino all'89%.
Nel controllo della patologia la riduzione dei livelli plasmatici di apo CIII si associa ad una riduzione del rischio cardiovascolare.

Posologia e somministrazione

La dose raccomandata di volanesorsen è di una somministrazione settimanale di 285 mg per via sottocutanea.
Dopo i primi tre mesi di terapia, la posologia di 285 mg viene somministrata ogni due settimane.
La durata del trattamento e la posologia sono correlati alla risposta clinica, ossia al livello dei trigliceridi sierici raggiunto.

Monitoraggio e farmacovigilanza

È essenziale garantire un monitoraggio clinico e di sicurezza relativamente alla somministrazione del farmaco in quanto i maggiori eventi avversi riportati riguardano: alterazione della conta piastrinica, reazione nel sito di iniezione e immunogenicità.
Il controllo dei livelli piastrinici deve essere effettuato prima e dopo il trattamento con volanesorsen.
In merito alla immunogenicità i dati raccolti non indicano implicazioni sulla sicurezza e sulla risposta al trattamento.

Aspetti economici

Ad oggi il trattamento può essere richiesto mediante accesso al Fondo AIFA del 5%, fondo nazionale istituito per garantire l'accesso a farmaci orfani per il trattamento di malattie rare nonché per terapie che rappresentano una speranza di terapia. Si tratta di un farmaco di importazione il cui costo ad oggi per singola confezione, fiala siringa da 285 mg, è di 16.500 euro iva esclusa.

Conclusioni

Volanesorsen si colloca come farmaco orfano innovativo nella cura della FCS affiancandosi a trattamenti farmacologici tradizionali quali statine, fibrati, niacina. In attesa della approvazione definitiva da parte di AIFA ai fini della rimborsabilità, l'accesso al Fondo AIFA rappresenta uno strumento clinico ed economico essenziale al trattamento di patologie rare.
Importante è la valutazione del rapporto rischio/beneficio delle richieste autorizzate mediante accesso al Fondo AIFA, così da essere un riferimento dei dati di sicurezza ed efficacia post marketing.



Somministrazione domiciliare della terapia enzimatica sostitutiva



Rossella Parini[1], Erica Daina[2]
[1]Clinica Pediatrica, Centro Malattie Metaboliche Rare, Fondazione MBBM, presso ASST - Ospedale San Gerardo, Monza
[2]Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS, Centro di Ricerche Cliniche per le Malattie Rare Aldo e Cele Daccò, Ranica (Bergamo)

Home infusion with elosulfase alpha in a UK paediatric setting

Niamh Finnigan, Jane Roberts, Jean Mercer, Simon A. Jones. Molecular Genetics and Metabolism Reports 2018; 14: 15-18.

Riassunto

Finnigan et al descrivono in questo articolo la loro esperienza di somministrazione domiciliare (home therapy) della terapia enzimatica sostitutiva (enzyme replacement therapy-ERT) in pazienti pediatrici, tra 4 e 16 anni, con malattia di Morquio. La malattia di Morquio è una malattia da accumulo lisosomiale (LSD) che fa parte del gruppo delle mucopolisaccaridosi, dovuta al deficit di N-acetilgalattosamina-6-solfatasi. La ERT consiste nella somministrazione periodica settimanale per via endovenosa lenta (4-5 ore) dell'enzima ricombinante.

Questa terapia, denominata Elosulfase alfa, è stata registrata in Europa nel 2014 dopo la dimostrazione di efficacia data dai trial di fase II e III. Come è già stato riportato per altre LSD la ERT domiciliare ha molti vantaggi ed è richiesta dalla maggior parte dei pazienti. I criteri utilizzati in questo studio per l'ammissione del paziente al trattamento domiciliare, oltre ad una valutazione clinica completa, sono i seguenti:

- *almeno 12 infusioni in ospedale senza reazioni avverse associate alle infusioni;*
- *catetere venoso tipo port-a-cath inserito e famiglia informata dei rischi correlati (infezioni, traumi);*
- *il team responsabile della somministrazione domiciliare deve avere, prima di iniziare, un contatto diretto in ospedale con il paziente e la famiglia oltre che con il medico responsabile della terapia, per prendere atto di tutti gli aspetti e le modalità di trattamento. Il team domiciliare farà anche preventivamente una visita a casa per verificare che l'ambiente sia adatto a preparare l'infusione;*
- *il medico di famiglia deve essere coinvolto;*
- *il team infermieristico deve essere esperto: conoscere le malattie lisosomiali e la ERT e aver fatto da meno di un anno un corso di rianimazione cardiopolmonare e conoscere il primo soccorso per anafilassi;*
- *il team home-care sottopone ogni settimana un report al centro di riferimento riportando eventuali effetti collaterali o difficoltà incontrate;*
- *deve essere sempre disponibile una linea diretta telefonica con il centro per suggerimenti/consigli.*

Seguendo questo protocollo, solo 2 pazienti su 14 sono ritornati in ospedale per difficoltà di acces-

so venoso, poi risolto con ritorno a home therapy. Un'altro bambino è tornato ad essere trattato in ospedale a causa di una reazione associata all'infusione: in ospedale sono stati modificati premedicazione e velocità di infusione e, dopo due infusioni è tornato alla home therapy. In media il trattamento domiciliare è stato di 109 settimane. Da notare che 6 bambini sono stati infusi a scuola.

Commento

La ERT domiciliare è praticata in tutti i Paesi del Nord Europa e negli Stati Uniti e in alcune regioni italiane per altre malattie lisosomiali quali malattia di Gaucher e di Fabry e MPS tipo I e tipo II. I primi lavori sulla terapia domiciliare per queste patologie sono usciti più di 10 anni fa e tutti riportano buoni risultati seguendo sempre criteri per l'inclusione molto simili a quelli adottati da Finnegan et al.

L'esperienza in Italia in particolare dimostra un gradimento dei pazienti, una migliore compliance e una assenza di effetti collaterali gravi. Mentre nel nord Europa questo tipo di servizio è più spesso messo in atto dai servizi sanitari nazionali, in Italia prevalentemente è supportato economicamente dalle aziende farmaceutiche attraverso una agenzia infermieristica di trattamento domiciliare, rispettando i criteri della privacy. Per la malattia di Morquio questo servizio in Italia non è ancora stato autorizzato.

Una recente determinazione AIFA (n.341/2020), nata per fronteggiare l'emergenza epidemiologica di SARS-CoV-2, raccomanda eccezionalmente la somministrazione domiciliare della ERT per tutti i pazienti che rispondano a certe caratteristiche (molto simili a quelle indicate da Finnigan et al ma un po' più restrittive). Sarebbe questa una buona occasione per mantenere tutti i pazienti in terapia domiciliare anche quando sarà conclusa l'emergenza SARS-CoV-2 che ci ha fatto capire quanto sia importante evitare inutili accessi ospedalieri quando lo stesso trattamento può essere domiciliare.

Nonostante gli abitanti dei Paesi Europei siano sempre più uniti dal punto di vista culturale, ci rendiamo conto del fatto che in Italia siamo ancora lontani dal poter arrivare al trattamento infusionale somministrato a scuola durante le lezioni (non in infermeria!!), ma pensiamo che debba essere possibile per lo meno trattare al domicilio tutti i pazienti che lo richiedano, sempre nell'ambito di un protocollo di sicurezza adeguato. Questo permetterebbe di risparmiare risorse ospedaliere, tempo e denaro del paziente, renderebbe più tollerabile il trattamento cronico settimanale e migliorerebbe la compliance.



Esperienza clinica nell'uso di una terapia orale di prima linea nei pazienti con malattia di Gaucher di tipo 1



Maria Domenica Cappellini, Elena Cassinerio, Margherita Migone De Amicis
Fondazione IRCCS Ca' Granda Policlinico, Dipartimento di Scienze Cliniche e di Comunità, Università di Milano

La malattia di Gaucher di tipo 1 e i principali approcci terapeutici

La malattia di Gaucher di tipo 1 (GD1) è un disordine da accumulo lisosomiale, la cui causa è un deficit nell'attività dell'enzima β-glucosidasi acida, che porta ad un accumulo di glucosilceramide (GL-1) nei macrofagi tissutali, soprattutto a livello di milza, fegato e midollo osseo. Le conseguenze cliniche sono condizioni debilitanti e progressive quali anemia, trombocitopenia, epatosplenomegalia e alterazioni del metabolismo osseo (1).
Esistono due approcci alternativi per trattare la malattia di Gaucher di tipo 1, che agiscono in modo diverso ma con lo stesso scopo di bloccare l'accumulo di glucosilceramide nelle cellule. La terapia enzimatica sostitutiva (*enzyme replacement therapy, ERT*) è una terapia infusionale volta a compensare l'attività enzimatica endogena nel paziente per migliorare la degradazione delle glucosilceramidi.
La terapia di riduzione del substrato (*substrate replacement therapy, SRT*) è un trattamento orale, che inibisce l'enzima glucosilceramide sintetasi, rallentando così la produzione di glucosilceramidi e riequilibrando la formazione del substrato con la sua degradazione (2,3).
Eliglustat - inibitore specifico della glucosilceramide sintetasi - rappresenta l'unica terapia orale di prima linea per i pazienti adulti affetti da GD1.
Prima di iniziare il trattamento, i pazienti devono effettuare un test per determinare la velocità di metabolizzazione del farmaco nell'organismo, analizzando il genotipo del citocromo P450 2D6 (CYP2D6), in quanto ci sono polimorfismi nel gene che modificano la rapidità di metabolizzazione del farmaco e condizionano, pertanto, la dose terapeutica (4). Eliglustat non deve essere utilizzato in metabolizzatori ultra-rapidi o indeterminati per CYP2D6; fortunatamente più del 90% dei pazienti con GD1 hanno uno stato di metabolizzatore CYP2D6 compatibile con l'uso del farmaco (metabolizzatori estensivi, intermedi o lenti) (1).

La SRT, trattamento orale alternativo all'ERT, riduce la produzione di glucosilceramide evitandone l'accumulo a livello cellulare

Efficacia e sicurezza della terapia orale: risultati a 8 anni

Il programma di sviluppo clinico del farmaco ha previsto l'arruolamento di circa 400 pazienti in 29 paesi, in diversi trials. I risultati a 8 anni dello studio di fase II e l'estensione dei due studi registrativi di

fase III hanno confermato che l'efficacia e la sicurezza di eliglustat sono paragonabili a quelle della ERT. La maggior parte delle reazioni avverse è risultata lieve e transitoria; quella segnalata più frequentemente è la dispepsia, in circa il 6% dei pazienti partecipanti agli studi clinici (5). Uno studio clinico di estensione attualmente in corso (ELISA-FE) confermerà la sicurezza del farmaco nel lungo periodo.

Studio di fase II

Lo studio multicentrico di fase II, open-label, a braccio singolo, ha valutato l'efficacia e la sicurezza di eliglustat (50 o 100 mg due volte al giorno) in pazienti adulti con GD1 mai trattati. Alla settimana 52 i pazienti hanno potuto continuare lo studio nella fase di estensione.

Tutti i pazienti, indipendentemente dalla gravità della malattia al basale, hanno raggiunto alla settimana 52 almeno 3 dei 4 obiettivi terapeutici stabiliti per i pazienti in trattamento a lungo termine con ERT. I miglioramenti nei parametri, raggiunti nei pazienti già dal primo anno, sono stati mantenuti durante 8 anni di trattamento (Fig. 1).

Il valore medio di T-score lombare si è spostato da un range di osteopenia ad un range di normalità nei primi 4 anni di trattamento ed è rimasto normale durante i restanti 4 anni dello studio.

I biomarcatori del GD1 si sono ridotti di oltre l'85% e la riduzione si è mantenuta stabile fino all'ottavo anno (6,7).

Alla settimana 52 i pazienti hanno raggiunto almeno 3 dei 4 obiettivi terapeutici e il miglioramento nei parametri è stato mantenuto dopo 8 anni

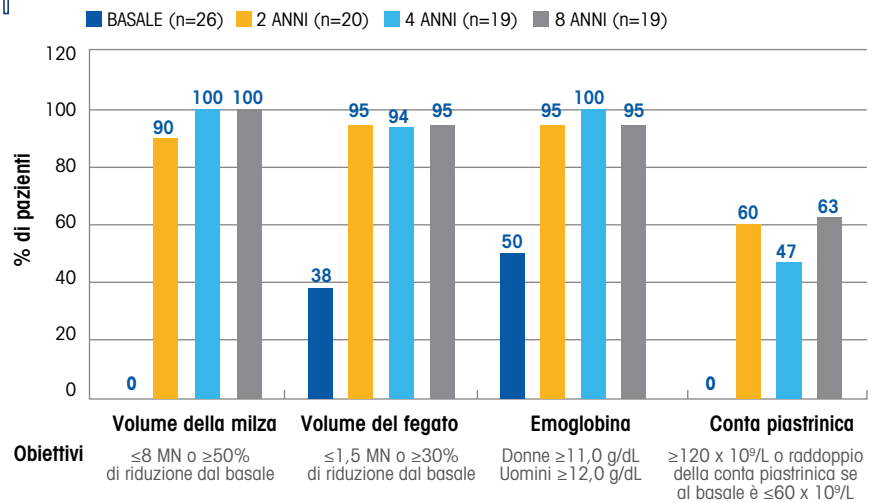
Studio di fase III: ENGAGE

Lo studio ENGAGE di fase III, randomizzato, in doppio cieco e controllato con placebo, ha valutato l'efficacia e la sicurezza di eliglustat (50 o 100 mg due volte al giorno) per 9 mesi in 40 pazienti naïve alla ERT.

Dopo 9 mesi di terapia i pazienti trattati con eliglustat, in confronto a quelli trattati con placebo, hanno visto ridursi significativamente il volume splenico rispetto al basale (endpoint primario). Inoltre, sono stati raggiunti gli endpoint secondari con un miglioramento significativo di volume epatico, dei valori di emoglobina e conta piastrinica vs placebo a 9 mesi.

Nella fase di estensione open-label, tutti i pazienti che hanno continuato ad assumere la terapia orale (39 su 40) hanno evidenziato ulteriori miglioramenti nel volume degli organi e nei parametri ematologici. Inoltre è stato osservato un trend di miglioramento per la funzionalità del midollo os-

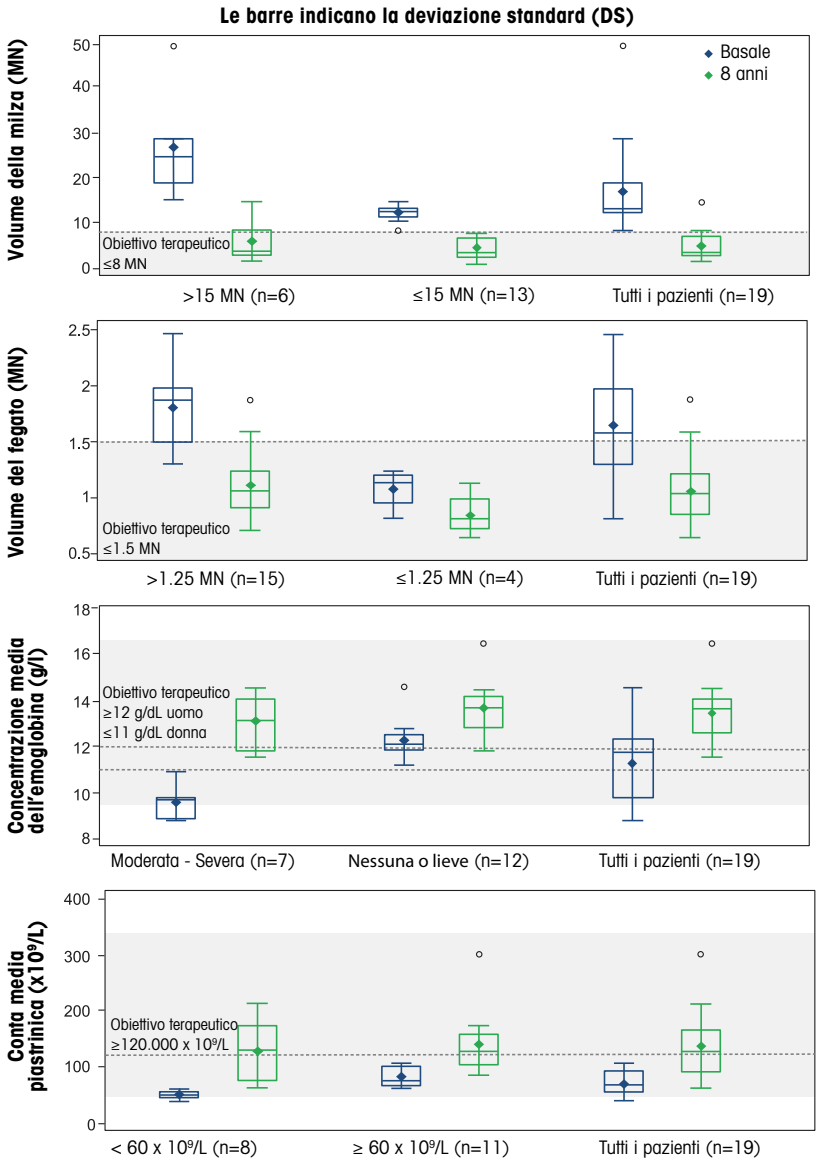
Fig. 1 **Percentuale di pazienti con gli obiettivi terapeutici stabiliti da Pastores et al.* al basale e dopo 2, 4, 8 anni di trattamento**



MN: multipli del normale. Il raggiungimento degli obiettivi terapeutici al basale è definito dal raggiungimento della soglia indicata per ciascun marker di severità della patologia non basata sul cambiamento: volume della milza ≤ 8 MN; volume del fegato ≤1,5 MN; emoglobina ≥ 11,0 g/dL nelle donne e ≥12,0 g/dL negli uomini; conta piastrinica ≥ 120 x 10. *Pastores GM, Weinreb NJ, Aerts H, et al. Therapeutic goals in the treatment of Gaucher disease. Semin Hematol. 2004; 41(4 suppl 5): 4-14.

Adattato da Lukina et al. 2019

Fig. 2 **Stabilità del volume degli organi e dei parametri ematologici dal basale fino a 12 mesi, nella popolazione per protocollo**



MN: multipli del normale. I margini inferiori e superiori dei box indicano il 25° e il 75° percentile. Le barre racchiudono i dati espressi dai punti entro 1,5 volte l'intervallo interquartile dal margine del box; i cerchi indicano i valori anomali. I rombi indicano i valori medi. La linea all'interno del box indica il valore mediano. Lo sfondo grigio indica l'obiettivo terapeutico stabilito per i pazienti dopo ERT nel lungo termine.

Adattato da Cox et al. 2015

seo e per tutti i marker di malattia ossea, rispetto al placebo (8).

Studio di fase III: ENCORE

Lo studio multicentrico ENCORE ha analizzato l'efficacia di eliglustat nel mantenere la stabilità della malattia in pazienti già in trattamento con ERT da almeno 3 anni. I pazienti sono stati randomizzati 2:1 a ricevere eliglustat o imiglucerasi (ERT); dopo 12 mesi di trattamento, l'85% dei pazienti trattati con eliglustat e il 94% dei pazienti in trattamento con imiglucerasi hanno raggiunto l'endpoint composito primario, con valori che hanno dimostrato la non inferiorità di eliglustat rispetto alla ERT (differenza tra i gruppi pari a -8,8%; IC 95%: -17,6; 4,2) (Fig. 2) (9).

Al termine del periodo in doppio cieco, i pazienti avevano accesso ad una fase di estensione in open-label in cui venivano tutti trattati con eliglustat. I valori medi della concentrazione di emoglobina, della conta piastrinica, del volume splenico e del fegato sono rimasti stabili per oltre 4 anni. I livelli plasmatici dei biomarcatori (GL-1 e GM3 ganglioside), nel range di normalità già al basale, si riducevano di un ulteriore 50% dopo i primi 3 mesi di trattamento; questa riduzio-

I valori medi della concentrazione di emoglobina, conta piastrinica, volume splenico e del fegato sono rimasti stabili per oltre 4 anni

ne veniva mantenuta a 4 anni. La qualità di vita si manteneva sostanzialmente stabile a lungo termine. Nello stesso studio, i T-score e Z-score della densità minerale ossea (BMD), a livello lombare e femorale, sono stati mantenuti nell'intervallo di normalità fino a 4 anni nei pazienti trattati (10).
Più recentemente, durante il *15th Annual WORLD Symposium™ 2019 (Orlando, Florida)*, un'analisi che ha preso in considerazione 393 pazienti trattati con eliglustat per 4-8 anni (studi di fase II e III) ha mostrato come, non solo nei pazienti naïve ci sia un miglioramento dei parametri ossei valutati, quanto nei pazienti precedentemente trattati con ERT si confermi una stabilità o un miglioramento degli stessi. Queste evidenze suggeriscono che la terapia orale possa essere un'opzione efficace per il trattamento delle manifestazioni ossee di GD1 (11).

I dati real world e la popolazione pediatrica

I risultati real world a 2 anni, raccolti sia in pazienti naïve che in pazienti che hanno effettuato uno switch terapeutico da ERT, risultano coerenti con quelli riportati negli studi clinici (12).
È in fase di arruolamento lo studio ELIKIDS (NCT03485677), multicentrico e open-label, che valuterà efficacia e sicurezza di eliglustat (in monoterapia o in combinazione con imiglucerasi) in pazienti di età compresa tra 6 e 17 anni.

Esperienza real life presso la Fondazione Ca' Granda Policlinico di Milano

L'emergenza sanitaria per il COVID-19 ha messo a dura prova i presidi ospedalieri e minimizzare gli accessi in ospedale costituisce un'esigenza sia per le strutture sanitarie sia per i pazienti. In questo contesto, la terapia orale può offrire un indubbio vantaggio, in particolare in quelle zone dove non è disponibile l'infusione domiciliare, in quanto il paziente non necessita di recarsi in ospedale ogni 14 giorni. La genotipizzazione preventiva assume quindi una più ampia valenza, anche al fine di non precludere al paziente un possibile passaggio alla SRT.

Dati di real world a 8 anni raccolti in pazienti naive e in pazienti che hanno switchato da ERT sono coerenti con quelli riportati negli studi clinici

Nel contesto di emergenza sanitaria per COVID-19 la SRT offre il vantaggio di non costringere il paziente a recarsi in ospedale per l'infusione periodica

Presso la UOC Medicina Generale - Centro Malattie Rare della Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico - sono attualmente seguiti 24 pazienti adulti affetti da GD1. Fino a qualche anno fa tutti i pazienti venivano sottoposti a terapia ERT infusionale, presso il centro o al domicilio. Dal 2018 ad oggi 16 pazienti sono stati testati per il genotipo del CYP2D6; l'analisi ha rivelato che tutti i pazienti sono candidabili al trattamento orale, non avendo riscontrato metabolizzatori ultra-rapidi o casi indeterminati.
Il test è stato proposto in occasione della visita periodica a tutti i pazienti candidabili, per caratteristiche cliniche, allo switch alla terapia orale; il test è poi stato effettuato su richiesta del paziente stesso. Tra i soggetti testati, 8 pazienti sono poi passati alla SRT.
Le scelte che hanno spinto i pazienti a tale passaggio sono state soprattutto correlate al poter proseguire la propria vita quotidiana svincolati dall'infusione periodica: alcuni pazienti abitano fuori città ed in zone più isolate e hanno così ridotto la necessità di raggiungere periodicamente l'ospedale, altri avevano invece limitazioni di orari o necessità di permanenza all'estero per periodi prolungati per esigenze lavorative.
Alcuni pazienti hanno invece preferito la periodica infusione alla necessità di assumere il farmaco quotidianamente.
Una paziente sta valutando la pianificazione di una gravidanza ed è stato pertanto rimandato il cambio di terapia, ma è già stata testata per il CYP2D6.
Due pazienti hanno dovuto sospendere la terapia a circa 6 mesi dall'inizio per effetti collaterali: un paziente con importante disidrosi ricomparsa al rechallenge della terapia e un paziente con alvo

polideposto in quadro di nota sindrome dell'intestino irritabile, diventato invalidante.
Quattro pazienti stanno assumendo la terapia, 3 dei quali da più di 18 mesi, con buona aderenza e tolleranza.
Uno dei pazienti, già in terapia orale da più di un anno, ha presentato un ulteriore miglioramento della conta piastrinica, con completa normalizzazione, con l'introduzione della SRT. Due pazienti hanno introdotto la terapia orale prima dell'emergenza sanitaria per COVID-19; il farmaco ad oggi risulta ben tollerato e non sono stati segnalati eventi avversi.
Durante l'emergenza non è stato necessario apportare modifiche delle terapie in corso, grazie alla possibilità di avviare ad infusione domiciliare tutti i pazienti che in precedenza si recavano periodicamente presso il centro per l'infusione. La possibilità di passare al trattamento con eliglustat potrebbe offrire un ulteriore vantaggio, quello di limitare la presenza di personale sanitario a domicilio, necessario per il monitoraggio della terapia infusionale. Aver già effettuato la genotipizzazione del CYP2D6 ci permetterà a breve un più rapido passaggio a tale terapia.
Pertanto, un approccio personalizzato al paziente che deve iniziare o che deve adattare/rivedere la propria terapia per la GD1, in base anche alle proprie esigenze di vita, deve ad oggi tener conto della disponibilità di eliglustat, farmaco a somministrazione orale con ormai dimostrato buon profilo sia di tolleranza che di efficacia.

Bibliografia

1. Peterschmitt MJ, Cox GF, Ibrahim J, et al. A pooled analysis of adverse events in 393 adults with Gaucher disease type 1 from four clinical trials of oral eliglustat: Evaluation of frequency, timing, and duration. Blood Cells Mol Dis 2018;68:185-91.
2. Belmatoug N, Di Rocco M, Fraga C, et al. Management and monitoring recommendations for the use of eliglustat in adults with type 1 Gaucher disease in Europe. Eur J Intern Med 2017;37:25-32.
3. Scott LJ. Eliglustat: A review in Gaucher disease Type 1. Drugs 2015;75(14):1669-78.
4. Cerdelga. Riassunto delle caratteristiche del prodotto. Disponibile all'indirizzo: http://www.ema.europa.eu
5. Peterschmitt MJ, Freisens S, Underhill LH et al. Long-term adverse event profile from four completed trials of oral eliglustat in adults with Gaucher disease type 1. Orphanet J Rare Dis. 2019 Jun 7; 14(1): 128.
6. Lukina E, Watman N, Dragosky M, et al. Outcomes after 8 years of eliglustat therapy for Gaucher disease type 1: Final results from the phase 2 trial. Am J Hematol 2019;94(1):29-38.
7. Lukina E, Watman N, Arreguin EA et al. Improvement in hematological, visceral, and skeletal manifestations of Gaucher disease type 1 with oral eliglustat tartrate (Genz-112638) treatment: 2-year results of a phase 2 study. Blood 2010;116(20):4095-8.
8. Mistry PK, Lukina E, Ben Turkia H, et al. Effect of oral eliglustat on splenomegaly in patients with Gaucher disease type 1: The ENGAGE randomized clinical trial. JAMA 2015;313(7):695-706.
9. 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.
10. Cox TM, Drelichman G, Cravo R, et al. Eliglustat maintains long-term clinical stability in patients with Gaucher disease type 1 stabilized on enzyme therapy. Blood 2017;129(17):2375-83.
11. Cox TM, Charrow J, Lukina E. Effects of oral eliglustat on skeletal manifestations in patients with type 1 Gaucher disease: Results from four completed clinical trials after long-term treatment. Poster presentation. 15th Annual WORLD Symposium. Orlando 2019.
12. Mistry PK, Balwani M, Charrow J. Two years of efficacy of oral eliglustat in treatment-naïve and switch patients enrolled in the International Collaborative Gaucher Group Gaucher Registry. Poster presentation.



Transforming **rare disease treatment**

At GMP-O we strive to develop rare disease treatments to improve patients life.
Our goal is to make a difference to the lives of the patients who can often feel forgotten.



Malattia di Wilson: dal vissuto clinico del paziente la fotografia dei bisogni in termini di diagnosi e terapia



Massimo Zuin[1], Salvatore Dilorenzo[2]
[1]Professore Ordinario di Gastroenterologia Università di Milano - Direttore dell'U.O Epatologia e Gastroenterologia ASST Santi Paolo e Carlo.
[2]Presidente Associazione Nazionale Pazienti Malattia di Wilson

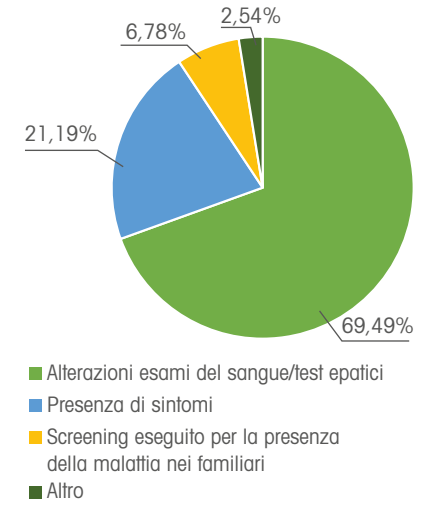
La malattia di Wilson (MW) è una malattia ereditaria monogenica autosomica recessiva dovuta alla mutazione del gene che codifica per una proteina l'ATPasi7B, che regola il trasporto del rame all'interno della cellula epatica (1).
Le mutazioni di questo gene causano un deficit di escrezione di rame nella bile, la principale via di eliminazione del metallo dall'organismo. Ne consegue un accumulo nel fegato, dove può causare una malattia che può manifestarsi con un ampio spettro clinico che va dalla steatoepatite alla cirrosi o all'insufficienza epatica acuta e successivamente in tutti gli organi e tessuti, in particolare nel cervello, nella cornea, nel rene e nel cuore.
Ciò rende ragione del fenotipo variabile della malattia che peraltro si caratterizza nella maggior parte dei casi con presentazione epatica associata o meno ad alterazioni neurologiche o sintomi psichiatrici. Si stima che la prevalenza della MW in Italia sia pari a 1:30.000 ma in alcune regioni come in Sicilia, Puglia, Campania e soprattutto in Sardegna è decisamente maggiore (2,3).
La rarità della malattia e l'eterogeneità dell'espressività clinica fanno sì che la malattia non venga riconosciuta e che la diagnosi e l'inizio del trattamento vengano ritardati.

Opzioni terapeutiche

La MW se non trattata, ha sempre esito fatale ma è anche una delle poche malattie ereditarie monogeniche per la quale sono disponibili farmaci efficaci quali, la penicillamina, la trientina e i sali di zinco, in grado di arrestare la progressione della malattia in più dell'80% dei pazienti e di consentire, in questi soggetti, una aspettativa di vita paragonabile a quella della popolazione generale (4).
Il trattamento deve però essere proseguito per tutta la vita; infatti, la sua interruzione porta inevitabilmente a morte per insufficienza epatica. Il riconoscimento precoce e l'aderenza

La sintomatologia clinica si evidenzia principalmente a carico di fegato e SNC come conseguenza dell'accumulo di rame nei tessuti

Fig. 1 **Motivi di sospetto diagnostico**



alla terapia sono cruciali nel determinare la prognosi della malattia.

La survey

Sulla base di queste considerazioni in collaborazione con l'Associazione Nazionale della malattia di Wilson è stata condotta un'indagine conoscitiva sulle caratteristiche demografiche e cliniche, sul percorso diagnostico e terapeutico, sulla qualità di vita e sul vissuto di malattia dei pazienti italiani.

La survey, di natura qualitativa, è stata condotta su un campione di 151 pazienti, di questi 121 analizzabili: il 52% erano donne e il 69,3% di età superiore a 18 anni. I dati che emergono sono interessanti soprattutto per quanto riguarda i tempi di diagnosi. I casi pediatrici sono diagnosticati entro 12 mesi dalla comparsa dei sintomi, mentre per i pazienti adulti il ritardo diagnostico varia dai 2-5 anni.

La diagnosi precoce nei bambini è certamente facilitata dallo screening familiare, in seguito alla diagnosi di malattia di un familiare.

La diagnosi è stata posta nella maggior parte dei casi dal gastroenterologo, e dal pediatra nei pazienti più giovani. In circa il 15% dei casi i pazienti hanno attribuito la diagnosi al genetista.

È altresì verosimile che in questi casi la diagnosi sia stata sospettata da altri specialisti che abbiano dato indicazione ad effettuare l'analisi genetica.

Nel 7% dei casi la diagnosi è avvenuta in seguito alla esecuzione del test genetico nei familiari di pazienti con la malattia (Fig. 1).

Il motivo iatrotropico è rappresentato generalmente dal riscontro, spesso occasionale, di un'alterazione dei test epatici, in particolare delle transaminasi, ma in una quota consistente dei casi da sintomi neurologici

Riconoscimento precoce e aderenza alla terapia sono cruciali nel determinare la prognosi della MW

Fig. 2 Sintomi alla presentazione e diagnosi errata

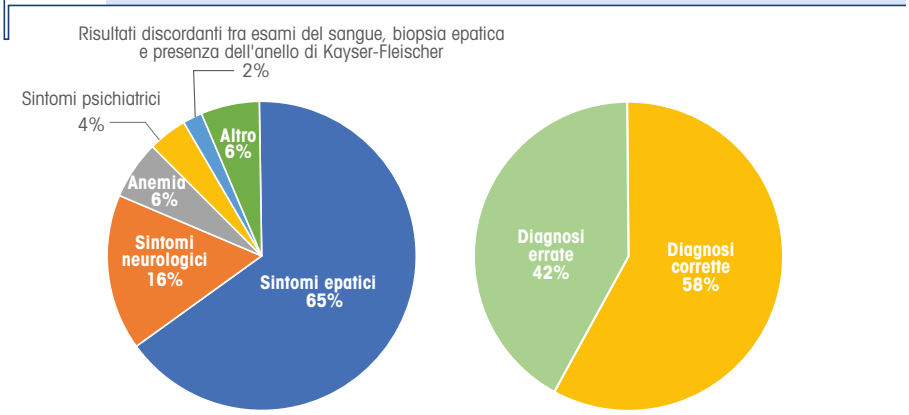


Fig. 3 Cambiamento terapeutico

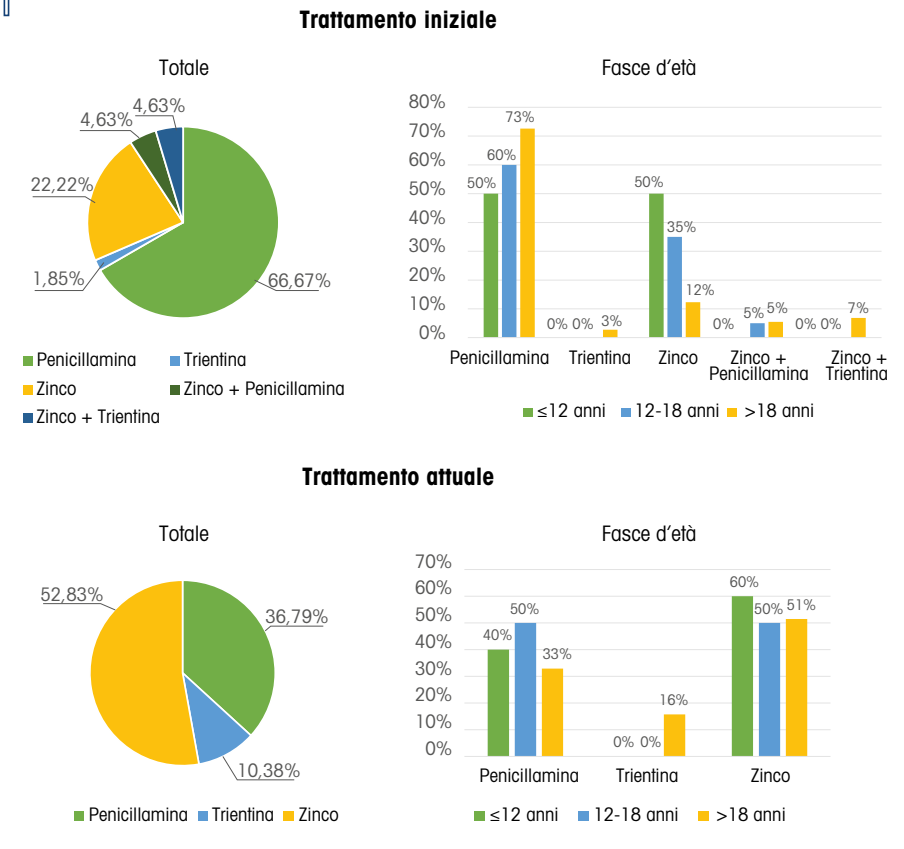
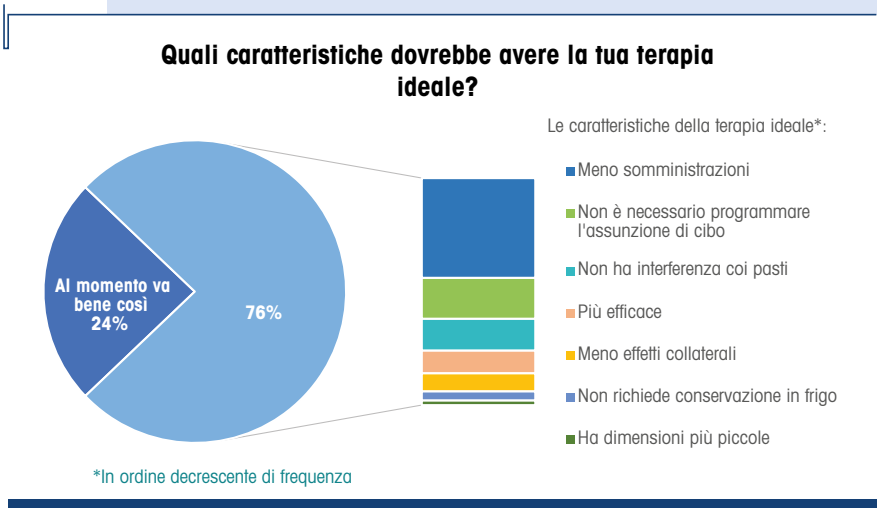


Fig. 4 **La terapia ideale**



Particolarmente sentita da parte dei pazienti la richiesta di formulazioni in grado di favorire l'aderenza terapeutica

e psichiatrici che in qualche modo avrebbero potuto far sospettare la MW: nonostante ciò è stata formulata una diagnosi errata nel 42% dei casi (Fig. 2).
Questo dato rafforza l'ipotesi che il problema sia la mancata conoscenza o il mancato sospetto di malattia.
La penicillamina è risultato essere il trattamento iniziale per il 66% dei pazienti mentre lo zinco per il 22% dei casi; una minima quota ha avuto come trattamento iniziale la trientina o la combinazione chelante + zinco.
In particolare, la penicillamina viene utilizzata nel trattamento del paziente adulto che generalmente ha una malattia di fegato più avanzata, mentre lo zinco nei giovani sotto i 18 anni, in cui alla diagnosi è presente una malattia più lieve quale la steatoepatite. In questa fascia sono collocati per lo più i pazienti pre-sintomatici, per i quali lo zinco rappresenta il farmaco di prima scelta. L'impiego così limitato della trientina non deve sorprendere, in quanto questo farmaco ha indicazione per il trattamento dei pazienti intolleranti alla penicillamina.
Se si analizza la risposta dei pazienti relativa al trattamento in corso al momento della survey si può osservare che la quota di pazienti in penicillamina è quasi dimezzata con un corrispondente aumento della frazione dei pazienti trattati con trientina e zinco. Il cambiamento di terapia è attribuibile non solo al fatto che la terapia iniziale non abbia ottenuto la risposta attesa ma soprattutto al fatto che i pazienti trattati con penicillamina in una percentuale rilevante di casi hanno presentato degli effetti collaterali (Fig. 3).
Il 76% dei pazienti non è soddisfatto della terapia in corso; i pazienti riportano che la terapia ideale oltre che essere più efficace dovrebbe avere meno effetti collaterali, un minor numero di capsule/compresse da assumere e presentare minori difficoltà nella assunzione della dose prescritta (Fig. 4).

I risultati

Da questa fotografia del "mondo" dei pazienti con MW emerge, da una parte, la necessità di una maggiore formazione e sensibilizzazione dei medici specialisti e medici di medicina generale e, dall'altra, di continuare la ricerca di nuovi farmaci o formulazioni farmaceutiche in grado di favorire l'aderenza e la soddisfazione per la terapia.
La recente disponibilità in Italia della trientina tetracloridrato costituisce un passo rilevante in questa direzione.

Ringraziamenti: ai pazienti e ai loro familiari per la partecipazione; al Comitato Scientifico dell'Associazione Pazienti WD per la discussione dei risultati; alla dott.ssa Carnevali e all'Azienda GMP-Orphan per il supporto incondizionato al progetto.

Bibliografia

1. Tanzi RE, Petrukhin K, Chernov I, et al. The Wilson disease gene is a copper transporting ATPase with homology to the Menkes disease gene. Nat Genet 1993;5:344-50.
2. Ala A, Walker AP, Ashkan K, et al. Wilson's disease. Lancet 2007;369:397-408.
3. Prevalenza o numero dei casi pubblicati elencati in ordine alfabetico delle malattie Gennaio 2020- n°1 – Orphanet https://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/IT/Prevalenza_delle_malattie_rare_in_ordine_alfabetico.pdf (ultimo accesso 07/04/2020)
4. Bruha R, Marecek L, Pospisilova L, et al. Long-term follow-up of Wilson Disease: natural history, treatment, mutation analysis and phenotypic correlation. Liver Int 2011;31:83-91.



FFC-Onlus: come la ricerca può cambiare una malattia genetica considerata senza speranza



Graziella Borgo
Vice-Direttore Scientifico Fondazione Ricerca Fibrosi Cistica (FFC) ONLUS, Verona

La Fondazione Ricerca Fibrosi Cistica

La Fondazione Ricerca Fibrosi Cistica (FFC) è stata fondata nel 1997, dal **prof. Gianni Mastella** assieme agli imprenditori **Vittoriano Faganelli** e **Matteo Marzotto**, entrambi colpiti a livello familiare da questa tragica malattia. Gli obiettivi fondanti dell'organizzazione sono tre: informare sulla malattia, formare personale sanitario dedicato, finanziare progetti di ricerca.

La fibrosi cistica

La fibrosi cistica è malattia genetica ereditaria. Il meccanismo di trasmissione è autosomico recessivo perciò una coppia di portatori sani presenta ad ogni gravidanza il 25% di rischio di avere figli malati. Si stima che vi sia 1 portatore sano di fibrosi cistica ogni 25 persone e che l'incidenza della malattia nelle etnie di pelle bianca sia di 1 nato affetto ogni 2500.
È malattia multiorgano (sono interessati polmoni, pancreas, intestino, fegato e altro) con andamento cronico progressivo. La prognosi è legata alla maggiore o minore gravità dei sintomi polmonari. L'attesa media di vita che negli anni '60 non superava l'infanzia, oggi si colloca sopra i 40 anni, grazie ad un complesso programma di cure sintomatiche e ad un'organizzazione assistenziale (legge nazionale dedicata 548/1993, centri regionali con scopi di diagnosi e cura, screening neonatale), considerata a livello internazionale un particolare esempio di buona sanità.

La ricerca FFC

La ricerca ha fatto un balzo in avanti quando nel 1989 è stato scoperto il gene CFTR e si è sviluppa-

Informare sulla malattia, formare personale sanitario dedicato e finanziare progetti di ricerca sono gli obiettivi fondanti della Fondazione

Task Force for CF è un progetto di ricerca sostenuto da FFC finalizzato a validare il composto ARN23765 rivolto alla correzione della più diffusa mutazione del gene CFTR

to il campo di ricerca della genetica molecolare e della fisiopatologia della proteina mutata che il gene produce. Gli studi hanno portato alla grande scoperta degli ultimi anni, i farmaci "modifica malattia" che intervengono correggendo o potenziando questa proteina, destinati a cambiare radicalmente la prognosi della malattia.
E proprio in quest'area FFC ha puntato le sue forze. Dalle avanzate competenze di un gruppo di ricerca polidisciplinare nel 2014 nasce Task Force for CF, progetto strategico FFC, condotto in sinergia con l'Istituto G. Gaslini e l'Istituto Italiano di Tecnologia (IIT).
Lo studio ha portato alla luce un composto, ARN23765, oggi in fase preclinica avanzata, rivolto alla correzione della più diffusa mutazione del gene CFTR (F508del). I risultati sono stati pubblicati su *Science Advances* (1).

La mission FFC: trovare una cura per tutti

In Italia restano comunque esclusi dal trattamento con farmaci mutazione-orientati circa il 30% dei malati portatori di mutazioni più rare e meno conosciute. Oggi la Fondazione persegue, attraverso vari progetti di ricerca, lo speciale obiettivo di cercare soluzioni anche per loro. Gli approcci sono sempre con farmaci mutazione-orientati, ma anche esplorativi di strategie più avanzate, possibilmente valide per qualsiasi tipo di mutazione del gene CFTR, con intervento diretto di "editing" del DNA genico o del suo RNA messaggero. Questa via non darà immediati risultati, ma sembra assolutamente promettente.

La ricerca FFC e COVID-19

In queste settimane, la Fondazione Ricerca Fibrosi Cistica ha tenuto un filo diretto con la ricerca scientifica internazionale riguardante il virus e le terapie in studio. Il polmone del malato FC è esposto precocemente ad uno stato di infiammazione esagerata, destinata inevitabilmente alla cronicizzazione. Per questo lo studio di farmaci antinfiammatori è una delle linee di ricerca FFC.
Alcuni progetti FFC (FFC#22/2014, FFC#9/2016) hanno promosso la ricerca sull'antinfiammatorio anakinra, antagonista del recettore dell'interleuchina-1, potente proteina proinfiammatoria già in uso per altri scopi.
Anakinra è oggi uno dei farmaci entrati in una sperimentazione clinica controllata per il trattamento di COVID-19. La ricerca scientifica ha questa straordinaria valenza di produrre conoscenze che hanno battute d'arresto, ma poi sono riportate in evidenza con sviluppi imprevedibili.
"Dal 2002 la Fondazione ha investito più di 30 mi-

In queste settimane la Fondazione ha tenuto un filo diretto con la ricerca scientifica internazionale riguardante COVID-19 e le terapie in studio

Come si può aiutare la ricerca FFC

- **Online sul sito: fibrosicisticaricerca.it**
- **Bonifico Unicredit Banca:**
  IT 47 A 02008 11718 000102065518
- **Bonifico a Banco BPM:**
  IT 92 H 05034 11708 000000048829
- **Conto corrente postale** 18841379

La donazione dà diritto a benefici fiscali.
Per informazioni: https://www.fibrosicisticaricerca.it/sostieni-la-fondazione/
Il tuo 5x1000 alla ricerca sulla fibrosi cistica
Nello spazio dedicato al 5x1000 - primo riquadro in alto a destra della tua dichiarazione dei redditi (Finanziamento della ricerca scientifica e della università) - firma e scrivi il codice fiscale FFC 93100600233.

Fig. 1 **Fondazione Ricerca Fibrosi Cistica: attività di ricerca**

+ 400		Progetti	450		Revisori internazionali
4		Servizi alla ricerca centralizzati	550		Pubblicazioni su riviste internazionali
230		Gruppi e Istituti Ricerca	1000		Presentazioni congressuali
1000		Ricercatori complessivi	147		Delegazioni e Gruppi di sostegno
500		Contratti e borse di studio	10.000		Volontari
+ 30.000.000 di euro investiti in attività di ricerca					

Dal 2002 la Fondazione Ricerca Fibrosi Cistica ha investito più di 30 milioni di euro in oltre 400 progetti di ricerca e 500 contratti e borse di studio

lioni di euro in oltre 400 progetti di ricerca e 500 borse di studio, coinvolgendo più di 230 laboratori e centri di ricerca, 1000 ricercatori, 450 revisori scientifici internazionali (Fig.1). E non ci fermeremo fino a quando non si sarà trovata una risposta per tutti coloro che sono ancora orfani di cura" – dichiara **Matteo Marzotto, Presidente FFC** – *"Oggi più che mai il valore della ricerca scientifica è diventato patrimonio comune. Oggi più che mai i malati FC stanno vivendo un'urgenza nell'emergenza: la vita cui siamo tutti obbligati, fatta di distanza, mascherine e cautele, nonché per molti di dolore, terapie e farmaci, è per loro la normalità. I polmoni funzionanti e il respiro, che permette la vita, sono la grande speranza che unisce chi è malato di fibrosi cistica come di COVID-19. Noi ci auguriamo che per tutti tale speranza diventi realtà"*.

Bibliografia

1. Braido F, Baiardini I, Sumberesi M,et al. Public awareness on cystic fibrosis: results from a national pragmatic survey. Eur Respir J 2015;46:264–7.

NOI, SENZA RESPIRO DA SEMPRE.
FA' CHE NON SIA PER SEMPRE.

Fondazione Ricerca Fibrosi Cistica - Onlus
fibrosicisticaricerca.it



Emma Cascone, 11 anni, malata di fibrosi cistica. Foto Alberto Giuliani

La fibrosi cistica blocca i polmoni. Resta un'urgenza nell'emergenza. Sostieni la ricerca per trovare una cura per tutti.

SEGUICI SU

Il tuo 5x1000 a FFC

|9|3|1|0|0|6|0|0|2|3|3|

Nella dichiarazione dei redditi, in alto a destra, firma e scrivi il codice fiscale.

La Rivista Italiana delle Malattie Rare

ANNO IV - N. 2 GIUGNO 2020
QUADRIMESTRALE DI ATTUALITA' IN MEDICINA

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: Silvia Patrini
Impaginazione: Sara Portipiano
Segreteria di Redazione: Arianna Nespolon - arianna.nespolon@medpointsrl.it
Stampa: MAGICGRAPH SRL - Busto Arsizio (VA)

@ 2020 **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.



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