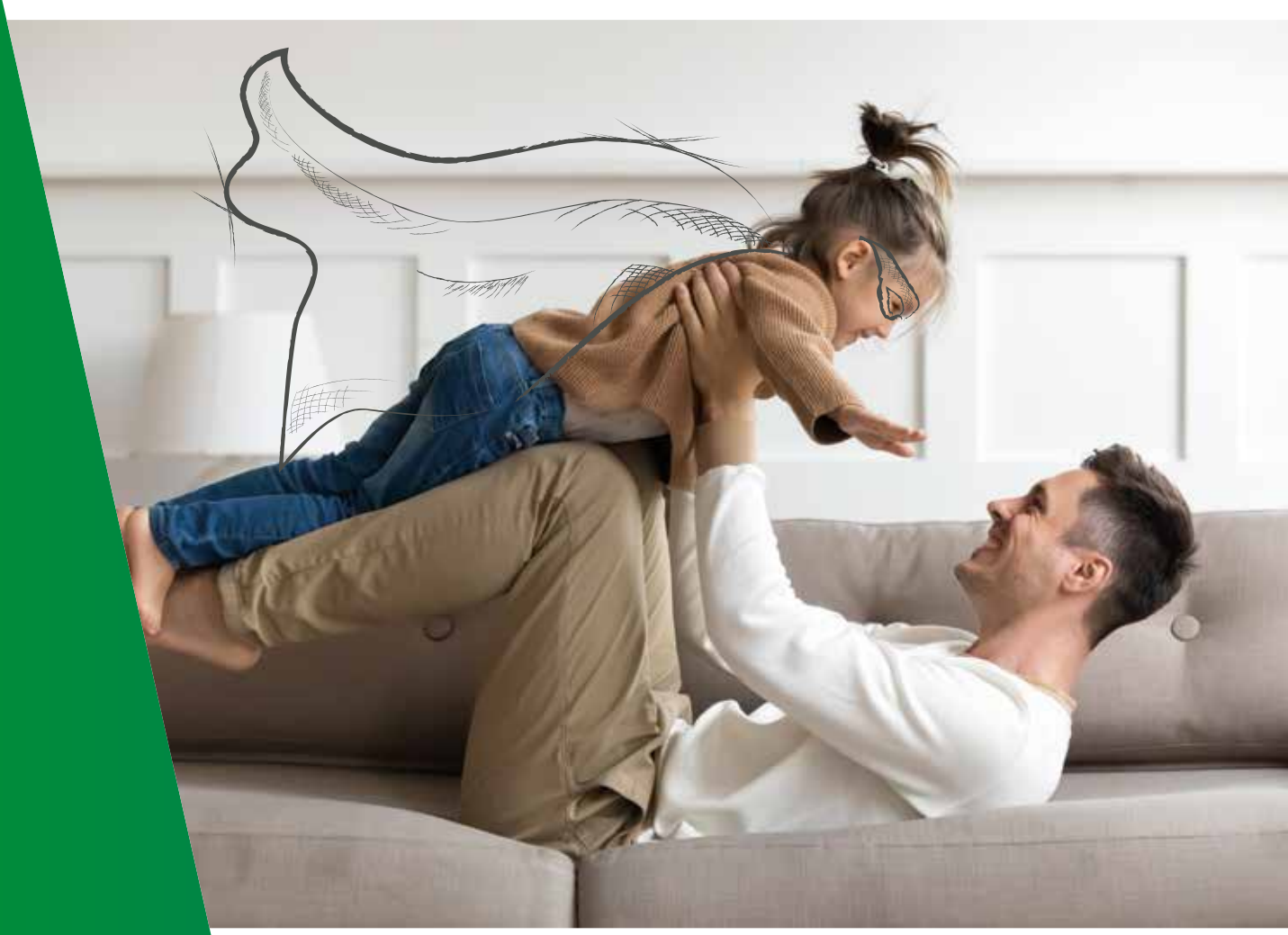
ISSN: 2612-2588

medpoint

MR la Rivista

RARE DISEASE DAY®

La Rivista Italiana delle Malattie Rare



anno V
febbraio
2021
numero
1

review
La malattia di Whipple
La sclerosi sistemica

l'opinione
La pediatria della disabilità: tutti convocati

il caso clinico
Malattia di Fabry con cardiomiopatia ipertrofica
Una insufficienza cardiaca ad eziologia sospetta

pagina dismorfologica
Sindrome CDKL5 e sindromi Rett-like

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



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 Breakthroughs that change patients' lives®

sommario

la Rivista
La Rivista Italiana delle Malattie Rare

editoriale

Chiari-scuri di quest'anno ***horribilis*** *B. Bembi* 5

review

La malattia di Whipple *M.L. Nicolardi, F. Biagi* 6

La sclerosi sistemica *S. Guiducci* 9

l'opinione

La pediatria della disabilità: tutti convocati *A. Selicorni, G. Zampino* 13

il caso clinico

Malattia di Fabry con cardiomiopatia ipertrofica
L. Roggero, F. Pieruzzi 15

Una insufficienza cardiaca ad eziologia sospetta
S. Perlini, F. Musca 18

pagina dismorfologica

Sindrome CDKL5 e sindromi Rett-like *A. Vignoli, I. Viganò, A. Peron* 21

il farmaco

Patisiran: la prima terapia RNAi per il trattamento dell'amidoilosi ereditaria mediata dalla transtiretina *A. Esposito, C. Panico, M. Medaglia* 24

letteratura

Coinvolgimento cardiologico nella malattia di Fabry: revisione della letteratura
E. Lonni, P. Lusardi, M. Cannillo, W. Grosso Marra 26

L'impiego dell'imaging nella diagnosi e nella gestione dell'amiloidosi cardiaca *L. Obici* 28

dalle reti europee

ERN-EuroBloodNet, la Rete di Riferimento Europea
per le malattie ematologiche rare *L. Barcella, A. Falanga* 30

la voce delle associazioni

La transizione nelle malattie rare: il punto di vista di pazienti e famiglie *R. Lala* 32

direttore scientifico

Bruno Bembi
Medico Pediatra e Genetista, Trieste

comitato di redazione

Simone Baldovino, CMID, Centro di Coordinamento Rete Interregionale Malattie Rare Piemonte e Valle d'Aosta, Ospedale S. Giovanni Bosco – ASL Città di Torino; Dipartimento di Scienze Cliniche e Biologiche, Università di Torino

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 Aricò**, Bari; **Maurizio Averna**, Palermo; **Tommaso Beccari**, Perugia; **Andrea Bordugo**, Verona; **Marco Confalonieri**, Trieste; **Carlo Dionisi Vici**, Roma; **Vincenzo Leuzzi**, Roma; **Tiziana Mongini**, Torino; **Giancarlo Parenti**, Napoli; **Luca Sangiorgi**, Bologna; **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



Bruno Bembi Medico
Pediatra e Genetista, Trieste

editoriale

Chiari-scuri di quest'anno *horribilis*

Cari lettori e cari amici, è passato un anno dal momento in cui, nell'iniziale disattenzione, bussava alle porte del mondo questa terribile pandemia. Al momento in cui questo editoriale viene scritto i dati ci dicono che si è portata via 2.665.354 vite ed ha colpito più di 104 milioni di abitanti del pianeta. Un pensiero va agli anziani che hanno concluso da soli la loro strada, a quei lavoratori della sanità e dell'assistenza che sono stati sconfitti mentre erano impegnati nella quotidiana e silenziosa battaglia per aiutare gli altri, a quei giovani e ai bambini che inaspettatamente hanno visto chiudersi i propri sogni. Un grazie a medici e scienziati che ci hanno ridato una speranza per il futuro, ma anche a quelle aziende che in pochi mesi sono riuscite a realizzare i vaccini che ci salveranno. Loro chiediamo un ulteriore impegno etico, di garantire a tutti i cittadini del mondo l'accesso al vaccino.

La quantità di articoli scientifici pubblicati in questi 12 mesi sul tema COVID-19 è impressionante, si fa fatica a seguire la letteratura ed in particolare il suo valore, garantito dal percorso di peer review. Carente in questo contesto è però un tentativo d'analisi ed un bilancio di quello che la pandemia ha voluto dire per i malati rari: poco esiste. Alla preoccupazione iniziale di pazienti, famiglie e curanti apparentemente non è corrisposta una ripercussione negativa sull'erogazione delle cure ed il mantenimento degli standard assistenziali adeguati.

La situazione di stress e di rischio ha stimolato nuove modalità di lavoro, sperimentate con successo nell'industria e nella scuola ed ha portato a maturare l'applicazione della telemedicina, o meglio delle cosiddette app mediche, nella cura dei malati rari, che rimarranno certamente utili anche ad emergenza finita.

Un esempio è lo sviluppo della AGIkit-app, risultato di un lavoro congiunto tra l'Associazione Italiana Glicogenosi e l'Associazione Italiana di Miologia. Si tratta di uno strumento che collega pazienti e centri di cura e permette di intervenire in situazioni di difficoltà clinica ed assistenziale. Il risultato è stato recentemente illustrato alla comunità scientifica internazionale dai professori Corrado Angelini e Gabriele Siciliano in un loro recente lavoro apparso su European Journal of Translational Myology. I due clinici auspicano l'utilizzo di questa app, che ogni paziente può scaricare sul proprio smartphone, anche per altre patologie di ambito neuromuscolare.

In passato esperienze simili, il più delle volte sostenute da aziende farmaceutiche, sono state tentate nel campo di altre patologie metaboliche, ma con scarso successo. Un insuccesso dovuto in molti casi sia ad una scarsa dimestichezza dei pazienti e medici con i mezzi informatici, sia alla facilità di accedere ai servizi assistenziali e ai centri clinici esperti.

Come la storia ci insegna, i momenti di crisi aprono sempre nuove vie, in questo caso la diffusione dell'information technology (IT) è stata una necessità ed un momento di progresso per il nostro Paese. Lanciamo un sasso: un'analisi sugli strumenti IT rivolti ai pazienti per la gestione quotidiana delle malattie rare potrebbe essere un campo d'indagine da approfondire ed utile alla comunità. I ricercatori di sicuro saranno sensibili, sarebbe auspicabile che altrettanto sensibili a raccogliere questo stimolo possano essere i decision maker in politica sanitaria.

Rimanendo nel campo dell'IT, il 2020 è stato un anno positivo per la nostra rivista. Il sito web è stato visitato complessivamente da 82.211 utenti individuali, con un aumento del 40% di download rispetto all'anno precedente, che si è tradotto in più di 7000 pubblicazioni scaricate. Un ulteriore elemento di positività è osservare che lo sforzo di diffusione fatto per toccare tutte le aree del Paese sta dando i suoi frutti. Prevalgono sempre le visite provenienti da aree geografiche del nord Italia, 46,6%, ma a differenza del passato la maggioranza complessiva dei contatti arriva dalle altre regioni: 32,2% da quelle del Centro e 21,3% da quelle del Sud.

Una criticità rimane la prevalenza nel contributo alla realizzazione scientifica della rivista di articoli proposti da ricercatori e centri delle aree settentrionali. Questa consapevolezza rafforza il nostro impegno a coinvolgere le eccellenze presenti su tutto il territorio nazionale, ben consci della ricchezza della ricerca scientifica e dell'impegno clinico-assistenziale esistente.

Bruno Bembi



Maria Luisa Nicolardi, Federico Biagi
Istituti Clinici Scientifici Maugeri, IRCSS, Unità di Gastroenterologia dell'Istituto di Pavia, Università di Pavia

La malattia di Whipple

La malattia di Whipple (MW) è una rara patologia cronica ad interessamento sistemico, caratterizzata da una presentazione clinica aspecifica ed eterogenea che, se non prontamente riconosciuta e trattata, può essere fatale (1). È una malattia rara, con una prevalenza di 1-3/1.000.000 e un'incidenza annuale <1/1.000.000 nella popolazione generale. Colpisce quasi esclusivamente la popolazione caucasica e tipicamente uomini di mezza età, con un'età media alla diagnosi di circa 55 anni e un rapporto maschi:femmine di 4-9:1 (1,2).

Eziologia

L'agente eziologico è il *Tropheryma whipplei* (TW), un batterio bastoncelliforme debolmente Gram-positivo appartenente alla famiglia degli actinomiceti, molto diffuso nell'ambiente. Tale batterio è stato riscontrato non solo nei tessuti degli individui affetti da MW, ma anche in soggetti sani; in alcuni individui, inoltre, può causare infezioni gastrointestinali autolimitanti. L'elevata frequenza del patogeno nella popolazione contrasta però con la bassa prevalenza della malattia, suggerendo una predisposizione genetica nei soggetti affetti da MW. In particolare, è dimostrata un'associazione con gli alleli dell'antigene leucocitario umano (HLA) DRB1*13 e DRB1*06, oltre ad essere descritti casi familiari in letteratura (3).

Patogenesi

L'infezione primaria, probabilmente contratta nell'infanzia con trasmissione interumana, tende a decorrere asintomatica o a dare una gastroenterite autolimitante. Nella maggior parte dei soggetti entrati a contatto con il TW l'infezione è seguita dallo sviluppo di una risposta immunitaria protettiva umorale e cellulare. Al contrario, nei soggetti predisposti, un difetto a carico del sistema immunitario favorisce la sopravvivenza del patogeno che, nel giro di alcuni anni, diffonde a livello sistemico e in siti immunologicamente protetti, come il sistema nervoso centrale (SNC). Questi soggetti presentano infatti dei macrofagi attivati secondo la via alternativa con espressione di interleuchina 10 (IL-10) e ridotta produzione di IL-12. A ciò consegue una ridotta espressione di interferone γ nei linfociti T e una minore attivazione Th1 dei macrofagi stessi.

La MW esordisce con uno stadio prodromico con interessamento articolare, artralgico o artritico, a livello periferico

Il TW, inoltre, induce nei monociti infetti l'espressione di IL-16 il che ne inibisce la maturazione. Ciò determina una risposta immunitaria prevalentemente antinfiammatoria (Th2). La risposta Th1 è invece ridotta come pure la produzione di immunoglobuline contro il TW. Pur fagocitando il batterio, i macrofagi non riescono ad eliminarlo e ad indurre una risposta immunologica protettiva. I macrofagi infettati veicolano il TW in tutto l'organismo e a ciò consegue lo sviluppo della MW (4).

Segni clinici

La MW ha una presentazione clinica eterogenea e classicamente si manifesta con una sintomatologia sistemica e un decorso caratteristico (5). Esordisce con uno stadio prodromico, tipicamente con un interessamento articolare di tipo artralgico o artritico, generalmente intermittente e migrante, che coinvolge grandi e piccole articolazioni periferiche. Il processo flogistico articolare, di norma, non esita in deformazioni e non si associa alla positività di autoanticorpi specifici. Questa fase prodromica, con durata media di 7-8 anni, è seguita da uno stadio sistemico, caratterizzato da diarrea, dolori addominali e calo ponderale. Tale sintomatologia può presentarsi più precocemente nei pazienti sottoposti a terapia immuno-

soppressiva durante la fase prodromica. In questo stadio, inoltre, possono manifestarsi febbre, linfoadenopatie, anemia, iperpigmentazione cutanea ed essere interessati organi quali cuore, polmoni, pelle, ossa e muscoli (Tab. 1).

Un coinvolgimento del SNC, presente nel 10-40% dei pazienti, può verificarsi in caso di diagnosi tardiva ed è il principale responsabile di una prognosi infausta. Le manifestazioni neurologiche sono estremamente eterogenee, nonostante la cefalea e i disturbi cognitivi rappresentino i sintomi più frequenti; i disordini del movimento oculare, come l'oftalmoplegia sopranucleare progressiva o la mioaritmia oculofacioscheletrica, sono invece considerati patognomonici (Tab. 2).

Nel 50% dei pazienti, tuttavia, l'interessamento neurologico è asintomatico e può essere rilevato solo mediante l'esecuzione di una reazione a catena della polimerasi (PCR) per TW su liquor. Oltre alla sopradescritta forma di Whipple, definita classica, esistono anche due forme particolari di MW, meno frequenti nella pratica clinica, di cui sono stati descritti alcuni casi in letteratura: l'endocardite associata al TW e il MW ad interessamento neurologico isolato. L'endocardite associata a TW si manifesta senza un coinvolgimento di altri organi o apparati. Il TW è uno degli agenti eziologici più frequentemente riscontrati nelle endocarditi con esame colturale negativo. In questi casi, i criteri di Duke per la diagnosi di endocardite spesso non vengono soddisfatti e la diagnosi si basa sull'analisi istologica o sulla PCR della valvola cardiaca espiantata, più frequentemente la valvola aortica. La MW a interessamento neurologico isolato, molto rara, ha una prognosi infausta se non diagnosticata precocemente. Può manifestarsi sia con lesioni cerebrali multiple, identificabili tramite TC o RMN e responsabili di segni e sintomi neurologici molto eterogenei, che con una singola lesione cerebrale con conseguenti deficit neurologici focali.

tab. 1 Manifestazioni cliniche e prevalenza

Calo ponderale	>90%
Steatorrea	90%
Ipoalbuminemia	90%
Anemia	80-85%
Diarrea	80%
Artralgie	67-80%
Linfoadenopatie	55-60%
Dolore addominale	45-55%
Iperpigmentazione cutanea	40-45%
Febbre	35%
Manifestazioni neurologiche	10-40%
Manifestazioni oculari	6-8%

tab. 2 Manifestazioni neurologiche della MW

Atassia	Crisi epilettiche generalizzate
Dismetria	Inattenzione
Emiplegia	Cefalea
Ipoestesia a guanto/calza	Alterazioni cognitive
Segno di Babinski	Sindrome amnesica
Iperreflessia	Demenza
Mioaritmia oculofacioscheletrica	Disartria
Oftalmoplegia sopranucleare progressiva	Afasia
Disordini oculari verticali	Irritabilità
Nistagmo	Aggressività
Diplopia	Insonnia
Papilledema	Ipersonnia
Deficit del VII nervo cranico	Polidipsia
Meningoencefalite	

Un coinvolgimento del SNC, principale responsabile di una prognosi infausta, può verificarsi in caso di diagnosi tardiva

Diagnosi

La diagnosi di MW classica si basa sul riscontro nei tessuti affetti, in particolare nelle biopsie duodenali, di macrofagi schiumosi diastasi resistenti positivi alla colorazione con acido periodico di Schiff (PAS) e negativi alla colorazione di Ziehl-Neelsen (Fig. 1). Nei macrofagi si osservano inclusioni citoplasmatiche granulari PAS positive. I villi intestinali sono tozzi e accorciati e presentano della linfangiectasie secondarie all'infiltrato macrofagico. È inoltre possibile ottenere una diagnosi biomolecolare della malattia mediante tecnica PCR che ricerca specificamente il TW. Dal momento che nel 50% dei casi si può avere un interessamento neurologico asintomatico, è opportuno sottoporre a PCR per TW su liquor tutti i pazienti con recente diagnosi di MW (2,5,6).

Terapia

La terapia antibiotica induce un rapido miglioramento clinico e una remissione duratura nella maggior parte dei pazienti, sebbene possano permanere sintomi neurologici; è fondamentale, quindi, l'utilizzo di antibiotici in grado di oltrepassare la barriera ematoencefalica (BEE). La terapia attualmente raccomandata prevede l'utilizzo di ceftriaxone o meropenem per via endovenosa per due settimane, seguita dall'assunzione orale di trimetoprim-sulfametossazolo per almeno un anno (1,7). Sebbene questa terapia abbia un'eccellente risposta

clinica, non è chiaro se prevenga recidive a lungo termine, di cui sono stati descritti casi in letteratura. Pertanto, altri autori suggeriscono una terapia con idrossiclorochina e doxiciclina per un anno, seguita poi da profilassi a vita con doxiciclina (5,7).

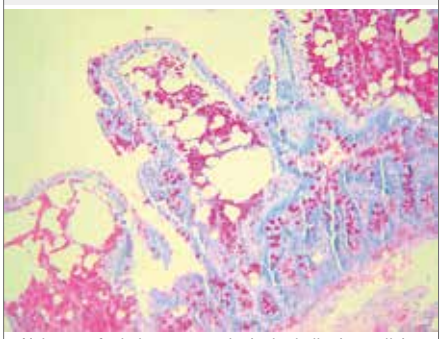
Follow-up

Il follow-up prevede indagini strumentali inizialmente a 6 e 12 mesi, poi annualmente per i primi 3 anni e, infine, ogni 3 anni per il resto della vita (1). Nei pazienti con manifestazioni gastroenteriche è indicata la gastroscopia con biopsie duodenali con colorazione PAS per un monitoraggio istologico; sebbene l'infiltrato macrofagico rimanga PAS positivo per anni, il suo aspetto cambia in modo caratteristico in risposta alla terapia antibiotica. La PCR specifica per TW, invece, si negativizza più rapidamente ed è un metodo estremamente valido per il follow-up dei tessuti interessati.

Complicanze

Alcuni pazienti possono sviluppare complicanze, quali un coinvolgimento neurologico, la sindrome infiammatoria da immunoricostituzione (IRIS) o le recidive di malattia (2,5,8).
Prima dell'introduzione di antibiotici in grado di superare la BEE come terapia della MW, il coinvolgimento cerebrale era considerato la complicanza più severa, a prognosi infausta.
Nell'ultimo decennio è emersa l'importanza dell'IRIS, un processo infiammatorio aspecifico che si presenta nel 10% dei pazienti, principalmente con febbre o artralgie, dopo l'inizio della terapia antibiotica. Fattore di rischio per lo sviluppo di IRIS è l'utilizzo di farmaci immunosoppressivi prima della corretta diagnosi di MW. In questi pazienti, dopo aver verificato l'avvenuta eradicazione del TW mediante PCR, va tempestivamente associata anche una terapia corticosteroidea (9,10). La IRIS è una condizione che può essere infatti fatale. Infine, tra le complicanze possiamo annoverare anche le recidive di malattia, sostenute dalla grande diffusione del TW nell'ambiente e dalla predisposizione genetica dei pazienti. Sebbene queste si presentino più comunemente subito dopo la sospensione della terapia antibiotica, possono verificarsi anche molti anni dopo la fine del trattamento. Anche se queste complicanze non sono molto frequenti, il loro impatto sulla morbidità e sulla prognosi a lungo termine dei pazienti con MW è negativo.

fig. 1 **Biopsia duodenale al microscopio ottico: MW alla diagnosi**



Nei macrofagi si osservano inclusioni citoplasmatiche granulari PAS positive. I villi intestinali sono tozzi e accorciati e presentano dalla linfangiectasie secondarie all'infiltrato macrofagico.

La diagnosi si basa sul riscontro nei tessuti affetti di macrofagi schiumosi diastasi resistenti PAS positivi e Ziehl-Neelsen negativi

Conclusioni

La MW è una condizione molto rara, ma fatale se non prontamente riconosciuta e trattata. Poiché le sue caratteristiche cliniche sono aspecifiche ed eterogenee ed interessano diversi organi, la MW deve essere tenuta in considerazione non solo da gastroenterologi, infettivologi, internisti, reumatologi, neurologi, cardiologi, ma da tutti i medici.

Bibliografia

1. Marth T, Moos V, Müller C, et al. Tropheryma whipplei infection and Whipple's disease. Lancet Infect Dis. 2016; 16:13-22.
2. Schneider T, Moos V, Loddenkemper, C et al. Whipple's disease: new aspects of pathogenesis and treatment. Lancet Infect Dis. 2018; 8:179-90.
3. Marth T, Raoult D. Whipple's disease. Lancet. 2003; 361(9353):239-46.
4. Marth T, Kleen N, Stallmach A, et al. Dysregulated peripheral and mucosal Th1/Th2 response in Whipple's disease. Gastroenterology. 2002; 123:1468–1477.
5. Fenollar F, Puéchal X, Raoult D. Whipple's disease. N Engl J Med. 2007; 365:55-66.
6. Von Herbay A, Ditton HJ, Maiwald M. Diagnostic application of a polymerase chain reaction assay for the Whipple's disease bacterium to intestinal biopsies. Gastroenterology. 1996; 110:1735-43.
7. Biagi F, Biagi GL, Corazza GR. What is the best therapy for Whipple's disease? Our point of view. Scand J Gastroenterol. 2017; 52:465-466.
8. Lagier JC, Fenollar F, Lepidi H, et al. Failure and relapse after treatment with trimethoprim/sulfamethoxazole in classic Whipple's disease. J Antimicrob Chemother. 2010; 65:2005-12.
9. Feurle GE, Moos V, Schinnerling K, et al. The immune reconstitution inflammatory syndrome in whipple disease: a cohort study. Ann Intern Med. 2010; 153:710-7.
10. Biagi F, Trotta L, Di Stefano M, et al. Previous immunosuppressive therapy is a risk factor for immune reconstitution inflammatory syndrome in Whipple's disease. Dig Liver Dis. 2012; 44:880-2.



Serena Guiducci
Direttore SOD Reumatologia, Responsabile Scleroderma Unit, Dipartimento Medicina Sperimentale e Clinica, Azienda Ospedaliera Careggi, Università degli Studi di Firenze

La sclerosi sistemica

La sclerosi sistemica (SSc) o sclerodermia, ovvero "pelle indurita", dal greco σκληρός (duro) e δέρμα (pelle) è una malattia cronica rara del tessuto connettivo, ad eziologia multifattoriale, caratterizzata da alterazioni del sistema immunitario con produzione di autoanticorpi, disfunzione endoteliale e progressivo accumulo di tessuto fibroso a carico della cute e degli organi interni: apparato gastroenterico, cuore, polmone, rene. La prima descrizione risale al XVIII secolo da parte del medico Curzio da Napoli, ma il termine "sclerodermia" è molto più recente. L'accumulo di tessuto fibroso a carico degli organi rende la malattia invalidante con conseguente compromissione della qualità di vita del paziente. La sclerosi cutanea e l'atrofia muscolare caratteristiche della malattia causano severi cambiamenti nell'aspetto fisico, con un inevitabile impatto sulla sfera emotiva e sul benessere psicologico del paziente. Inoltre la SSc è caratterizzata da alterazioni microvascolari con disregolazione del tono vascolare, clinicamente evidente come fenomeno di Raynaud (FR), le "mani fredde" in oltre il 90% dei casi. Tali anormalità microcircolatorie sono le prime manifestazioni della SSc e possono precedere di mesi o anni il coinvolgimento cutaneo e viscerale. L'intero processo è caratterizzato da perdita dei capillari, con severe manifestazioni di ischemia periferica (soprattutto a livello delle mani) con formazione di ulcere digitali e gangrena (fino all'autoamputazione di falangi), causando così grave disabilità ai pazienti. Definita da W. Osler "the most terrible of all human diseases"; è infatti terribile, per il paziente, assistere all'avanzare della malattia, che altera i lineamenti del viso e le espressioni mimiche, diminuisce le capacità funzionale delle mani dove compaiono ulcere cutanee dolorose e necrotiche, limita l'autosufficienza del paziente e altera, inoltre, importanti funzioni d'organo.

La SSc è caratterizzata da alterazioni del sistema immunitario, disfunzione endoteliale e progressivo sviluppo di fibrosi

Patogenesi

Le cause non sono ancora state identificate e i numerosi studi sulla genetica nella sua patogenesi non hanno portato a risultati esaustivi. Il fatto che gemelli monozigoti, ossia caratterizzati dallo stesso patrimonio genetico, possano essere discordanti per la SSc suggerisce che le cause di questa malattia siano da attribuire principalmente a fattori epigenetici, piuttosto che genetici. In particolare, analizzando i profili di metilazione del DNA di linfociti da sangue periferico di gemelli monozigoti discordanti per la malattia, sono state osservate differenze solo nei geni presenti sul cromosoma X. La SSc ha una predominanza femminile con un rapporto tra i due sessi di circa 12:1, il genere può quindi avere un ruolo determinante nello sviluppo di tale malattia. L'esordio avviene più frequentemente fra i 20 ed i 50 anni e l'incidenza è stimata tra i 4 e i 20 nuovi casi per 1.000.000 per anno.

Segni clinici

L'elemento caratterizzante la SSc che inizia con "le mani fredde", è però il progressivo ispessimento ed indurimento della cute e del tessuto connettivo sottocutaneo, la cui estensione (valutata mediante il Rodnan Skin Score) consente di distinguere classicamente una forma limitata, (interessamento delle regioni distali degli arti superiori ed inferiori ed eventualmente del volto), ed una forma diffusa, che colpisce anche le regioni prossimali degli arti e del tronco (Tab. 1).
Le principali cause di morte sono

La diagnosi precoce è fondamentale per rallentare l'evoluzione della malattia ed evitare/ridurre i danni agli organi interni

dovute al coinvolgimento polmonare, cardiaco (insufficienza cardiaca, aritmia ventricolare) e renale (crisi renale). L'interessamento polmonare, prima causa di morte si caratterizza in genere per la comparsa di un'interstiziopatia parenchimale associata o meno ad ipertensione arteriosa polmonare.

Diagnosi

Negli ultimi anni si è comunque assistito ad una chiara riduzione della mortalità, con una sopravvivenza a 10 anni dell'80%-90% nei pazienti con la forma limitata e circa del 70% nella forma diffusa, grazie alle diagnosi in fasi sempre più precoci di malattia e ai numerosi farmaci utilizzati. Una diagnosi precoce è però fondamentale per avviare un trattamento che permetta di rallentare l'evoluzione della malattia ed evitare o ridurre i danni agli organi interni, individuando la "window of opportunity" fondamentale a trattare il paziente.

Segno distintivo della malattia è la presenza di autoanticorpi specifici, i principali dei quali infatti sono costituiti dagli anticorpi anti-topoisomerasi I e dagli anticorpi anti-centromero. Tuttavia un'alta percentuale dei pazienti SSc è sieronegativo a questi anticorpi, risultando positivo solo alla ricerca di anticorpi quali anti-Pm-Scl, anti-Th/To, anti-U3RNP/anti-fibrillarina e anti-RNA polimerasi I, II e III.

La diagnosi di SSc è piuttosto semplice nelle fasi di malattia conclamata, in cui l'impegno sclerotico della cute coesiste con il FR e con manifestazioni o reperti laboristico-strumentali di impegno degli organi interni. Fino a pochi anni fa, la diagnosi di SSc veniva effettuata in base ai criteri ACR

tab. 1 Subset della sclerosi sistemica

	SSc Cutanea Diffusa	SSc Cutanea Limitata
Coinvolgimento cutaneo	Estremità distali e prossimali, tronco e volto. Presenza di sfregamenti tendinei da attrito (tendon friction rubs)	Distalmente ai gomiti (acrale) e volto
Fenomeno di Raynaud	Esordio entro 1 anno dall'inizio delle alterazioni cutanee (edema o clerosi cutanee)	Può precedere le manifestazioni cutanee di anni (occasionalmente decadi)
Coinvolgimento d'organo	Precoce e significativa incidenza di fibrosi interstiziale polmonare, insufficienza renale oligurica, malattia gastrointestinale diffusa, coinvolgimento miocardico	Significativa e tardiva incidenza di ipertensione polmonare, con o senza malattia interstiziale polmonare, nevralgia del trigemino, calcificazioni cutanee, cirrosi biliare
Pattern capillaroscopico	Dilatazioni e rarefazione dei capillari del letto ungueale	Anse capillari dilatate, di solito senza scomparsa dei capillari
Anticorpi	Anticorpi anti-topoisomerasi I (Scl-70) (30-40%). Assenza degli anticorpi anti-centromero	Alta incidenza di anticorpi anti-centromero (ACA) (70-80%)
Sopravvivenza da inizio malattia	2 anni	5 anni

tab. 2 Criteri classificativi per la sclerosi sistemica dell'ACR/EULAR (2013)

Item	Sub-Item	Score
Fibrosi cutanea estesa prossimalmente alle articolazioni metacarpofalangee (criterio sufficiente)		9
Ispessimento cutaneo delle dita (considerare solo lo score più alto)	Puffy fingers	2
	Sclerodattilia distale alle articolazioni metacarpofalangee ma con coinvolgimento della I° falange	4
Lesioni ai polpastrelli (considerare solo lo score più alto)	Ulcere digitali acrali (puntali)	2
	Cicatrici da vaiolatura sulla punta delle dita	3
Telangectasie		2
Alterazioni capillaroscopiche		2
Interessamento polmonare (score massimo pari a 2)		2
Fenomeno di Raynaud		3
Anticorpi SSc-Specifici (anti-centromero, anti-Topoisomerasi I [Scl70] O anti-RNA polimerasi III) (score massimo pari a 3)		3

tab. 3 **Definizione degli item/sub-item dei criteri classificativi per la SSc dell'ACR/EULAR (2013)**

Ispessimento della pelle	Ispessimento o indurimento della pelle non dovuto a cicatrici dopo lesioni, traumi, ecc.
Dita gonfie	Gonfiore delle dita: aumento diffuso, solitamente senza vaiolatura, della massa dei tessuti molli delle dita che si estende oltre i normali confini della capsula articolare. Le dita normali sono rastremate distalmente con i tessuti che seguono i contorni dell'osso digitale e delle strutture articolari. Il gonfiore delle dita cancella questi contorni. Non dovuto ad altri motivi come la dattilite infiammatoria.
Ulcere della punta delle dita o cicatrici da vaiolatura	Ulcere o cicatrici distali o all'articolazione PIP non si ritiene siano dovute a traumi. Le cicatrici da vaiolatura digitale sono aree depresse sulle punte digitali a causa di ischemia, piuttosto che traumi o cause esogene.
Telangiectasia	Le teleangectasie sono vasi sanguigni superficiali dilatati maculari visibili che collassano alla pressione e si riempiono lentamente quando la pressione viene rilasciata. Le teleangectasie in uno schema simile allo scleroderma sono tonde e ben delimitate e si trovano su mani, labbra, all'interno della bocca e/o grandi teleangectasie opache. Distinguibili da angiomi a ragno a riempimento rapido con arteriola centrale e da vasi superficiali dilatati.
Schema capillare della piega ungueale	Capillari ingranditi e/o perdita capillare con o senza emorragie peri-capillari a livello dell'unghia che possono essere visibili sulla anormale coerente con SSc cuticola.
Ipertensione arteriosa polmonare	Ipertensione arteriosa polmonare diagnosticata mediante cateterizzazione del cuore destro secondo le definizioni standard.
Malattia polmonare interstiziale	Fibrosi polmonare alla TC ad alta risoluzione o alla radiografia del torace, più pronunciata nelle porzioni basilari dei polmoni, o presenza di crepitii di "velcro" all'auscultazione non dovuti a un'altra causa come l'insufficienza cardiaca congestizia.
Fenomeno di Raynaud	Autovalutazione o segnalazione medica di almeno un cambiamento di colore in due fasi delle dita e spesso dei piedi costituito da pallore, cianosi e/o iperemia reattiva in risposta all'esposizione al freddo o alle emozioni; di solito una fase è pallore.
Anticorpi specifici per la sclerodermia	Anticorpo anti-centromero o pattern centromero su test di anticorpi antinucleari (ANA); anticorpo anti-topoisomerasi I (noto anche come anticorpo anti-Scl70); o anticorpo anti-RNA polimerasi III. Positivo secondo gli standard di laboratorio locali.

La presenza di Red Flags deve portare al sospetto precoce di SSc e all'invio del paziente a uno specialista

1980 (American College of Rheumatology) che richiedono la presenza di sclerosi cutanea prossimalmente alle articolazioni metacarpofalangee o metatarsofalangee, o di due dei tre criteri secondari (sclerodattilia, ulcere digitali, o fibrosi polmonare). Purtroppo questi criteri consentono una diagnosi solo in fasi caratterizzate da fibrosi tissutale, che è solo parzialmente reversibile e può portare a disfunzioni degli organi colpiti. Le Roy e Medsger, proposero i criteri per definire la SSc in una fase più precoce, come una condizione caratterizzata dal FR, in presenza di anticorpi antinucleari marcatori o di tipiche alterazioni capillaroscopiche (megacapillari e/o aree avascolari). Al fine di superare però il limite di una diagnosi sempre più precoce di malattia,si è cercato di identificare criteri che individuassero tale fase di malattia, requisito fondamentale al fine di prevenire l'evoluzione verso il danno d'organo irreversibile e invalidante. In quest'ottica si inserisce lo studio prospettico osservazionale multicentrico VEDOSS (Very Early Diagnosis Of Systemic Sclerosis) promosso da EUSTAR (European Scleroderma Trials And Reasearch Group) e iniziato nel marzo 2010 al fine di validare criteri per la diagnosi di SSc in fase molto precoce.

Come necessari per la diagnosi di SSc in fase molto precoce sono stati identificati quattro segni/sintomi: presenza di FR, puffy fingers, autoanticorpi specifici per SSc (anti-centromero e anti-topoisomerasi I) e anomalie capillari compatibili con pattern sclerodermico alla capillaroscopia. Si tratta di Red Flags che devono far sospettare precocemente la presenza di SSc, e quindi inviare il paziente ad uno specialista.

Nel 2013 infine, sono stati creati da ACR e da EULAR (European League Against Rheumatism) nuovi criteri classificativi per la SSc (Tab. 2 e Tab. 3), che prevedono la somma dei punteggi relativi agli item (ispessimento cutaneo delle dita, lesioni fingertip, teleangectasie, anomalie capillari del letto ungueale, pneumopatia interstiziale, FR, autoanticorpi SSc etc) che risultano positivi. I pazienti con punteggio ≥9 vengono classificati come affetti da SSc. Comunque, autoanticorpi e pattern videocapillaroscopico sono considerati principali strumenti diagnostici per indagare i pazienti in presenza di FR, nel sospetto di SSc in fase molto precoce di malattia.

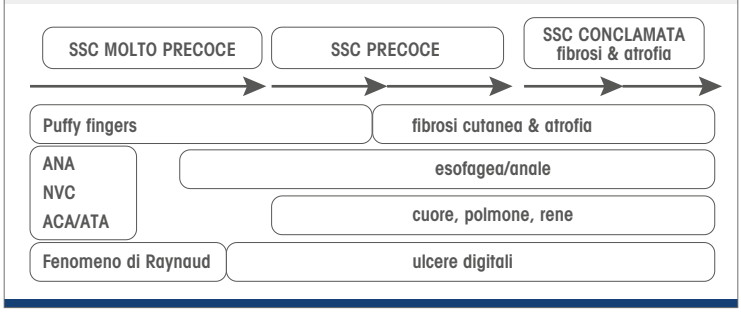
La videocapillaroscopia periungueale è il metodo più affidabile, non inva-

sivo, facilmente ripetibile, per valutare sia la comparsa, sia la progressione dell'alterazione a livello della microcircolazione e quindi per distinguere precocemente tra FR primario e secondario a connettiviti.

Follow-up

I pazienti che presentano le Red Flags (FR, edema digitale, capillaroscopia alterata, autoanticorpi specifici) dovrebbero essere sottoposti ad ulteriori indagini per valutare la funzione e lo status degli organi interni (ecocolordoppler cardiaco con misurazione delle pressioni polmonari, TC torace ad alta risoluzione, prove di funzionalità respiratoria con misurazione del DLCO, funzionalità renale delle 24 ore con valutazione della proteinuira e microalbuminuria ed elettroliti, dosaggio NT-proBNP etc). Ciò richiede una stretta collaborazione tra il reumatologo e i medici di medicina generale che devono essere pertanto adeguatamente formati a riconoscere tali Red Flags (Fig. 1).

fig. 1 **Evoluzione della SSc e finestra di opportunità per il trattamento**



Quattro le Red Flags per la diagnosi molto precoce: FR, Puffy fingers, autoanticorpi SSc e anomalie capillari

Essendo classificata come malattia rara sono stati istituiti diversi registri regionali che consentono la gestione dei dati relativi alle modalità di presentazione e la prescrizione di farmaci; inoltre il registro EUSTAR continua ad arruolare pazienti per progetti di ricerca scientifica ed epidemiologica, infine la SIR (Società Italiana di Reumatologia) ha creato un registro italiano della patologia volto a determinare l'incidenza a livello italiano e aperto allo sviluppo di progetti scientifici.

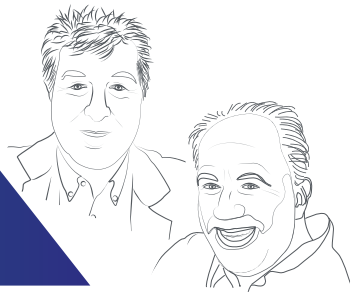
Il significato che questa patologia rara assume nella vita del paziente e della propria famiglia, è stata facilitata dallo studio delle opere dell'eclettico artista Paul Klee, affetto da SSc a metà degli anni Trenta del Novecento, rendendo possibile aggiungere tasselli importanti sulla parte emotiva della malattia, capendone, attraverso le sue opere, la tragedia.

Il medico deve saper comunicare con efficacia e con chiarezza con i pazienti e con i familiari, sia nella fase diagnostica, sia in quella della comunicazione della diagnosi, con particolare riguardo ai pazienti più giovani che al momento della diagnosi presentano solo le "mani fredde" e non sospettano invece, di avere una patologia che può cambiare per sempre la loro vita.

Bibliografia

1. Chiffolt H. Fautrel B, Sordet C, Chateleu E, Sibilia J. Incidence and prevalence of systemic sclerosis: a systemic literature review . Semin Arhritis Rheum. 2008; 37(4) :223-235.
2. Steen VD, Medseger TA. Changes in causes of death in systemic sclerosis, 1972-2002. Annals of Rheumatic Diseases 2007;66:940-944.
3. Valentini G, Matucci Cerinic M. Disease specific quality indicators, guidelines and outcome measures in scleroderma. Clin Exp Rheumatol 2007; 25 (47):159-162.
4. Steen VD. Autoantibodies in systemic sclerosis. Semin Arthritis Rheum 2005; 35:35-42.
5. Cutolo M, Pizzorni C, Tuccio M, et al. Nailfold videocapillaroscopic patterns and serum autoantibodies in systemic sclerosis. Rheumatology 2004; 43: 719-26.
6. Hudson M, Thombs B, Baron M. Time to Diagnosis in Systemic Sclerosis: Is Gender a factor? Arthritis Rheum 2007;56:487-489.
7. Guiducci S, Giacomelli R, Matucci Cerinic M. Vascular complications of scleroderma. Autoimmunity Rev 6 2007: 520-523.
8. Matucci Cerinic M, Allanore Y, Czirják L, et al. The challenge of early systemic sclerosis for the EULAR Scleroderma Trial and Research group (EUSTAR) community. It is time to cut the Gordian knot and develop a prevention or rescue strategy. Ann Rheum Dis. 2009;68(9):1377–1380.
9. Avouac J, Fransen J, Walker UA, et al. Preliminary criteria for the very early diagnosis of systemic sclerosis: results of a Delphi Consensus Study from EULAR Scleroderma Trials and Research Group. Ann Rheum Dis. 2011;70(3):476–481.
10. van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, et al. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American College of Rheumatology/European League against Rheumatism collaborative initiative. Arthritis Rheum. 2013;65(11):2737-47.

Angelo Selicorni[1], Giuseppe Zampino[2,3]
[1]UOC Pediatria ASST Lariana, Como; [2]UOC Pediatria, Fondazione Policlinico Universitario A Gemelli - IRCCS, Roma; [3]Dipartimento di Scienza della Vita e Sanità, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma



La pediatria della disabilità: tutti convocati

La letteratura internazionale definisce "bambini con bisogni speciali di cura" quei bambini che hanno o sono a rischio aumentato di essere affetti da una condizione cronica su base fisica, evolutiva, comportamentale o emozionale e che richiedono prestazioni sanitarie che, per tipologia o quantità, sono superiori a quelle richieste dai bambini della popolazione generale". Essi rappresentano circa il 10-16% della popolazione pediatrica. Al loro interno, la stessa letteratura identifica i bambini medicalmente complessi (BMC) che sono "caratterizzati dalla presenza di problemi sanitari cronici multipli che colpiscono diversi organi o apparati; tali problemi creano significative limitazioni funzionali, un frequente utilizzo delle strutture sanitarie ed una frequente dipendenza dall'utilizzo di devices". Questi bambini rappresentano circa l'1% della popolazione pediatrica stessa. È sin troppo ovvio come da un lato i pazienti affetti da malattie rare rientrino perfettamente in queste due categorie e come dall'altro lato questi enormi gruppi coinvolgano pazienti estremamente eterogenei sul piano eziologico, assistenziale, prognostico e terapeutico.

L'altro dato unanime derivante dai dati disponibili è che la presenza di un figlio affetto da una di queste condizioni comporta un impegno assistenziale ed organizzativo enorme per gli stessi nuclei familiari. Secondo Kuo et al. i caregiver di un BMC dedicano circa 2 ore la settimana per coordinare i vari interventi assistenziali e più di 11 ore la settimana in assistenza diretta; più della metà delle famiglie hanno modificato la loro capacità di lavorare ed il 57% di esse segnala la presenza di problemi finanziari. La stessa ricerca Diaspro Rosso (2012) ha segnalato come il 26,8% delle famiglie di una persona affetta da malattia rara fatichi ad arrivare economicamente alla fine del mese.

L'impatto di questi pazienti sull'utilizzo dei servizi sanitari è altrettanto importante se è vero come è vero che questi bambini rappresentano circa l'80% dei pazienti con accessi multipli ai servizi di Emergenza, sono responsabili di quasi l'80% dei giorni di utilizzo delle degenze delle Rianimazioni pediatriche, quasi dell'85% dei giorni di utilizzo di ventilazioni assistite in Rianimazioni e di più del 50% dei decessi pediatrici. Tutti questi dati confermano in modo chiaro l'assoluta attualità del tema di come organizzare l'assistenza di questi pazienti. Una semplificazione clinica permette di differenziare le necessità sanitarie di questi bambini in 3 grandi aree: necessità del tutto sovrapponibili a quelle della popolazione pediatrica generale (monitoraggio crescita e sviluppo psicomotorio, nutrizione, vaccinazioni, intercorrenze cliniche banali), necessità spesso trasversali ai pazienti con patologie complesse (problematiche deglutitorie, gastrointestinali, respiratorie, del sonno, della diagnosi e gestione del dolore, gestione routinaria dei device) e necessità specialistiche, differenti da bambino a bambino e da condizione a condizione (cardiologiche, neurologiche, neurosensoriali ortopediche, ecc). A fianco delle criticità cliniche si aggiungono spesso anche quelle riabilitative (motorie, comunicative, cognitive e comportamentali) e quelle sociali (inclusione scolastica, gestione del tempo libero, supporto al nucleo familiare).

Il bambino con patologia complessa dovrebbe trovare riferimenti significativi, oltre che nel centro specialistico di III livello, anche nel pediatra di famiglia e dell'ospedale territoriale

È sin troppo ovvio che un'assistenza così articolata e complessa non possa prescindere dal coinvolgi-

mento di multipli attori, molti dei quali strettamente connessi al territorio di appartenenza della famiglia, e tra loro coordinati nel modo più efficiente possibile. Questo significa che è indispensabile stabilire un collegamento virtuoso tra centri di III livello, in grado di garantire il monitoraggio sub specialistico periodico, la gestione di problematiche complesse in ambito chirurgico ed internistico, l'impostazione di percorsi riabilitativi mirati o l'accesso alle eventuali terapie più recenti, e le strutture/figure assistenziali del territorio (pediatra di famiglia, centro ospedaliero provinciale, centro riabilitativo territoriale). Da questo deriva la necessità assoluta di favorire una crescita culturale e gestionale capillare in quella che è stata definita "pediatria della disabilità" che in termini molto generali potremmo classificare come quell'area della pratica clinica che pone attenzione e che è in grado di offrire risposte, se non esaustive almeno iniziali, alle problematiche afferenti alle due prime aree sopra citate.

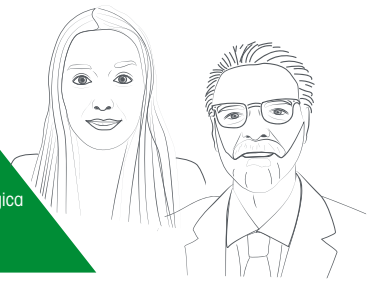
La complessità assistenziale di questi pazienti sottolinea l'esistenza di un compito specifico per ciascun attore della rete sociosanitaria

Al fine di offrire al bambino ed alla sua famiglia un percorso assistenziale "accessibile, centrato sulla famiglia, continuo, coordinato, compassionevole e rispettoso delle peculiarità culturali", come definito dall'American Academy of Peditrics (AAP) il bambino con patologia complessa dovrebbe trovare riferimenti significativi, oltre che nel centro specialistico di III livello, anche nel pediatra di famiglia e dell'ospedale territoriale.
Affinché ciò si realizzi è necessario investire in termini formativi sulle figure assistenziali territoriali che, in primis, dovranno sentirsi parte attiva ed insostituibile del percorso di cura del bambino. Sarà gioco forza importante implementare tutti quei percorsi informativi e di condivisione dei dati, ineluttabilmente fondati su un utilizzo più diffuso degli strumenti offerti dal web, nell'ottica di considerare la comunicazione tra specialisti e tra diverse figure assistenziali, come il primo strumento di "buona pratica clinica". Ma lo sforzo più importante dovrà essere quello della definizione di un coordinamento delle cure che dia ad uno degli attori il compito di svolgere quel ruolo di collante e facilitatore, al tempo stesso, tra le diverse anime del percorso assistenziale. L'obiettivo alto deve essere sollevare il più possibile la famiglia dalle incombenze organizzative e garantire che gli interventi messi in atto derivino da una visione unitaria e condivisa di quel bambino, di quella famiglia, in quello specifico contesto sociale ed emotivo.
*In conclusione, quindi, la complessità assistenziale di questi pazienti non autorizza alcun attore della rete socio sanitaria a chiamarsi fuori ma, anzi, sottolinea in modo chiaro l'esistenza di un compito specifico e peculiare per ciascuno, per l'adempimento del quale tutti sono chiamati di continuo a consolidare le proprie conoscenze e competenze. Parafrasando un celebre monito di Madre Teresa di Calcutta "**Quello che ci è chiesto di fare è solo una goccia nell'oceano, ma se non lo facessimo l'oceano avrebbe una goccia in meno**".*

Bibliografia

- American Academy of Pediatrics; Medical Home Initiatives for Children With Special Needs Project Advisory Committee. The medical home Pediatrics.2002;110:184–186.
- Antonelli RC, Stille CJ, Antonelli DM. Care Coordination for Children and Youth With Special Health Care Needs: A Descriptive, Multisite Study of Activities, Personnel Costs, and Outcomes Pediatrics 2008;122;e209-e216.
- Astolfo R, Bragagnolo P, Porchia S. Progetto Diaspro Rosso 2012 Federazione Italiana Malattie Rare UNIAMO F.I.M.R. onlus.
- Ferreira C. The burden of rare disease Am J Med Genet. 2019;179A:885–892.
- Kuo DZ, Cohen E, Agrawal R, et al.. A national profile of caregiver challenges among more medically complex children with special health care needs. Arch Pediatr Adolesc Med. 2011;165(11):1020–1026.
- Kuo DZ, Houtrow AJ, FAAP, Council on children with disabilites. Recognition and Management of Medical Complexity Pediatrics 2016;138(6):e20163021.
- Zampino G, Selicorni A. La pediatria della disabilità. Prospettive in Pediatria 2010; 40 (159-160):89-101.
- Zanello E, Calugi S, Sanders LM, et al. Care coordination for children with special health care needs: a cohort study. Ital J Pediatrics 2017;43(1):18.

Letizia Roggero[1], Federico Pieruzzi[1,2]
[1]Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Milano - Bicocca; [2]Clinica Nefrologica ASST- Monza, Ospedale San Gerardo



Malattia di Fabry con cardiomiopatia ipertrofica

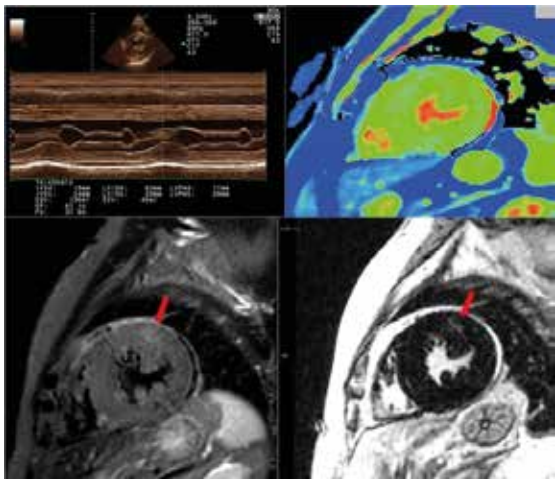
Riportiamo il caso clinico aneddotico di un uomo affetto da Malattia di Fabry (MF), variante cardiaca, la cui diagnosi effettuata per screening familiare fu inizialmente misconosciuta e classificata come cardiomiopatia ipertrofica idiopatica (Fig.1**). La diagnosi di MF, nel contesto delle cardiomiopatie ipertofiche, è spesso di esclusione (**Tab.1**); poniamo l'attenzione sulla necessità del riconoscimento delle manifestazioni sistemiche e cardiologiche specifiche di questa patologia, che ne permettano la precoce identificazione (1).**

Decorso clinico

Uomo di 60 anni affetto da MF, portatore della mutazione p.N215S, variante late-onset. Nel 1994, all'età di 34 anni, ricovero ospedaliero per polmonite e pericardite, in quell'occasione evidenza di alterazioni elettrocardiografiche (IVS e onda T invertita). Dal 2004 il paziente era in follow-up cardiologico per il riscontro di cardiomiopatia ipertrofica familiare, presentava alterazioni ecocardiografiche quali ipertrofia ventricolare sinistra simmetrica (LV massa 161 g/m2) e ipertrofia ventricolare del setto (SIV 17 mm) (Fig 1).
Nel 2008 venne posta diagnosi di MF nel fratello, anche lui in follow-up cardiologico per cardiomiopatia ipertensiva. In seguito a screening familiare, all'età di 48 anni, anche il nostro paziente è risultato positivo all'indagine genetica per MF. Il paziente, successivamente studiato, dal punto di vista sistemico presentava: un lieve interessamento nefrologico con microalbuminuria, ipoacusia neurosensoriale, acufeni e modesti disturbi gastrointestinali con alterazioni dell'alvo. Diversamente, non presentava acroparestesie, angiocheratomi, cornea verticillata, né coinvolgimento neurologico centrale.
Nel 2011 fu posto in terapia enzimatica sostitutiva (ERT) con algasidasi alfa in regime domicilia-

La diagnosi di MF è spesso di esclusione ed il riconoscimento delle sue manifestazioni sistemiche e cardiologiche ne permette la identificazione precoce

fig. 1 **Alterazioni ecocardiografiche del paziente**



A: ecocardiogamma M mode in proiezione parasternale in asse corto, con evidenza di aumentati spessori parietali del ventricolo sinistro.
B: risonanza magnetica cardiaca con studio del T1 mapping. Valori ridotti di T1 a livello del miocardio ventricolare sinistro.
C-D: risonanza magnetica cardiaca con delayed enhancement che evidenza la fibrosi miocardica in sede postero-laterale, severa ipertrofia ventricolare diffusa e significativo aumento della massa miocardica.

tab. 1 **Patologie che possono determinare ipertrofia ventricolare analogamente alla MF**

Cardiomiopatia ipertrofica idiopatica
Amiloidosi
Sarcoidosi
Emocromatosi
Malattie da accumulo lisosomiale

Le caratteristiche di imaging, spesso non dirimenti nella diagnosi differenziale delle cause di cardiomiopatia ipertrofica, pongono la necessità di escludere diverse patologie sistemiche

re. Con la disponibilità della terapia chaperonica orale nel 2018, su richiesta del paziente e per il progressivo peggioramento clinico definito sui parametri ecocardiografici e sull'instabilità clinica definita mediante il Fabry Stabilization Index, venne sostituita la ERT con migalastat.

Discussione

Le caratteristiche di imaging spesso non sono dirimenti nella diagnosi differenziale delle cause di cardiomiopatia ipertrofica e possono porre il clinico davanti alla necessità di escludere diverse patologie sistemiche (amiloidosi; malattie da accumulo lisosomiale, sarcoidosi, etc) (Tab.1).

Le caratteristiche ecocardiografiche potevano suggerire la diagnosi di amiloidosi, esclusa, invece, dagli esami laboratoristici. Diversamente la familiarità ed il coinvolgimento sistemico potevano suggerire la MF.

La cardiomiopatia ipertrofica è un riscontro frequente nella pratica clinica; lo studio di questa patologia, dal punto di vista genetico e dell'imaging, ha permesso di rivelare come in realtà questa definizione comprenda un insieme di patologie molto eterogenee tra loro, seppur caratterizzate tutte dall'IVS. Nella MF l'età di coinvolgimento cardiaco è solitamente più tardiva rispetto alle altre forme di cardiomiopatia, ma più precoce della cardiomiopatia amiloidotica da transtiretina (2).

La familiarità, X-Linked nella MF, può guidare la diagnosi, così come l'interessamento sistemico (3). Raramente, gli esami di imaging permettono di differenziare le cause di cardiomiopatia con certezza. La risonanza magnetica cardiaca non distingue le diverse forme di cardiopatia ipertrofica sulla base della morfologia ventricolare o degli spessori parietali, ma grazie all'utilizzo del mezzo di contrasto ed alle recenti mappature disponibili, è la tecnica attualmente più idonea per porre una corretta diagnosi differenziale. Numerosi studi hanno, infatti, dimostrato una localizzazione preferenziale delle aree di "delayed enhancement" a livello della parete basale infero-laterale e posterolaterale, presente anche in assenza di franca ipertrofia ventricolare. Tale localizzazione può rappresentare un elemento di sospetto per MF nell'ambito della diagnosi differenziale in soggetti con cardiomiopatia ipertrofica idiopatica (4). Inoltre, la risonanza magnetica con mappatura T1 può suggerire un coinvolgimento cardiaco specifico di MF, in quanto il riscontro di bassi valori di T1, evidenziati solo nei pazienti affetti da MF, rifletterebbe l'accumulo di sfingolipidi nei miocardiociti, che sono associati a cambiamenti strutturali ed elettrocardiografici precoci (5).

Non bisogna trascurare l'importante contributo dell'elettrocardiogramma nella diagnosi differenziale delle cardiomiopatie ipertrofiche. Infatti, tra le alterazioni elettrocardiografiche significative, nei pazienti affetti da MF si possono rilevare voltaggi elevati con marcate anomalie della ripolarizzazione, indipendenti dalla sintomatologia clinica e dal grado di IVS. Inoltre, nel 15% dei casi si ha il riscontro di un PR corto con una conduzione atrioventricolare che, nelle fasi più avanzate, può evolvere verso blocchi atrio-ventricolari di vario grado (3).

Il coinvolgimento sistemico può aiutare nella diagnosi differenziale soprattutto nelle forme classiche di MF, per la presenza di sintomi caratteristici: acroparestesie soprattutto delle mani e dei piedi, febbri ricorrenti sine causa, disturbi gastrointestinali, anomalie della sudorazione, ipoacusia neurosensoriale ed acufeni, coinvolgimento nefrologico ed alterazioni neurologiche quali ictus e attacco ischemico transitorio (TIA). Nel caso clini-

co riportato, invece, la diagnosi può essere ancora più insidiosa dato che nelle forme tardive o nelle varianti cardiache di MF (come per la variante genica p.N215S), la cardiomiopatia può essere l'unica manifestazione clinica significativa.

Conclusioni

Appare evidente come la MF possa simulare la diagnosi di diverse forme di cardiomiopatia ipertrofica, inducendo a diagnosi errate o molto ritardate. Risultano di fondamentale importanza la diagnostica differenziale e soprattutto un accurato e specifico utilizzo degli esami di imaging, in quanto sono disponibili terapie specifiche in grado, se avviate precocemente, di avere un impatto favorevole sulla prognosi.

Nelle forme tardive e nelle varianti cardiache di MF la cardiomiopatia può essere l'unica manifestazione clinica significativa

Bibliografia

1. Ommen SR, et al. 2020 AHA/ACC Guideline for the Diagnosis and Treatment of Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol. 2020 Nov 20:S0735- 1097(20)36413-5.
2. Maurer MS, et al. Expert Consensus Recommendations for the Suspicion and Diagnosis of Transthyretin Cardiac Amyloidosis. Circ Heart Fail. 2019;12(9):e006075.
3. Linhart A, Elliott PM. The heart in Anderson-Fabry disease and other lysosomal storage disorders. Heart. 2007; 93:528-35.
4. De Cobelli F, Esposito A, Belloni E, et al. Delayed-enhanced cardiac MRI for differentiation of Fabry's disease from symmetric hypertrophic cardiomyopathy. AJR Am J Roentgenol 2009;192:97- 102.
5. Camporeale A, Pieroni M, Pieruzzi F, et al. Predictors of Clinical Evolution in Prehypertrophic Fabry Disease. Circulation. Cardiovascular Imaging, 12(4), e008424.

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

medpoint
MR la Rivista
La Rivista Italiana delle Malattie Rare





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

Stefano Perlini[1], Francesco Musca[2]
[1]Medicina d'Urgenza, Dipartimento Medicina Interna, Università di Pavia Centro per lo Studio e la Cura delle Amiloidosi Sistemiche, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia;
[2]S.C. Cardiologia 4 - Centro di Ecocardiografia Clinica, Dipartimento CardioToracoVascolare "A. De Gasperis - Cardio Center", ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda, Milano



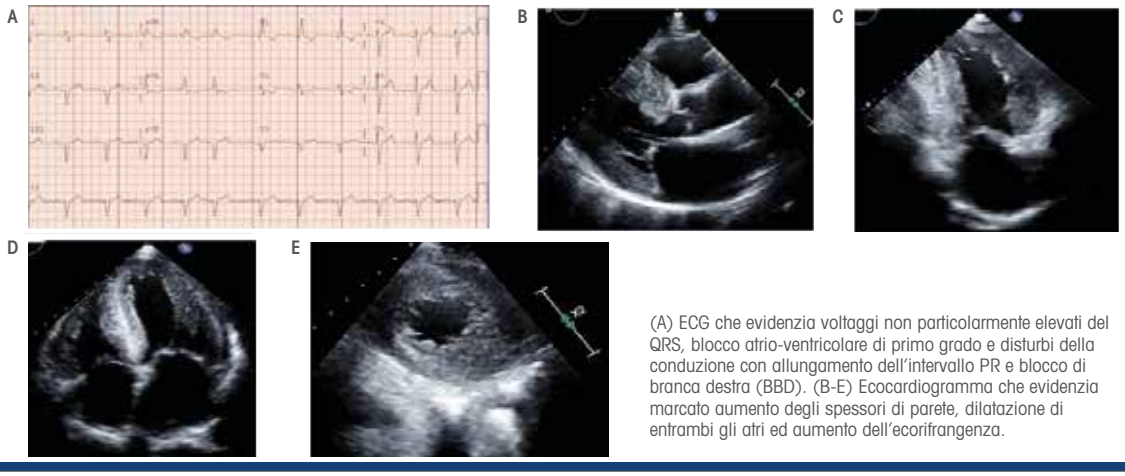
Una insufficienza cardiaca ad eziologia sospetta

Giovanni è un uomo di 72 anni, in buona forma fisica, "etichettato" da circa 5 anni come affetto da insufficienza cardiaca a frazione di eiezione conservata in un soggetto iperteso. Da qualche tempo riferisce parestesie agli arti inferiori ed è stato operato di tunnel carpale circa 7 anni fa.
Nel 2015 è stato operato di neoplasia prostatica localizzata, senza necessità di successivo trattamento chemio- o radioterapico. Da mesi riferisce un modesto peggioramento degli edemi alle caviglie, che peraltro rispondono bene al temporaneo incremento della terapia diuretica. Si è spaventato per un brusco peggioramento, concomitante ad un episodio di cardiopalmo che lo ha portato in Pronto Soccorso.
In seguito al riscontro di fibrillazione atriale è stato sottoposto a cardioversione elettrica. È marcatamente astenico, tanto che il suo Medico Curante ha deciso di sospendere il beta bloccante che assumeva da tempo. Il Collega del Pronto Soccorso ha sottolineato la presenza di marcata ipertrofia del ventricolo sinistro che ha attribuito alla sua ipertensione arteriosa, peraltro ben controllata dal trattamento con ramipril 10 mg al giorno.

Verso la diagnosi

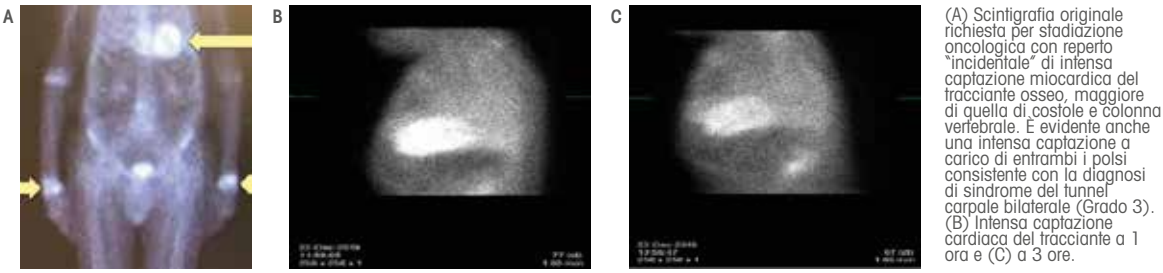
All'ECG sono evidenti voltaggi non particolarmente elevati (a dispetto dell'aumento degli spessori di parete), blocco atrioventricolare di I grado (PR 290 ms) con blocco di branca destra (BBD) (Fig. 1A).
All'ecocardiogramma si evidenziano spessori di parete marcatamente aumentati, una funzione sistolica globale ai limiti inferiori della norma (FE

fig. 1 **ECG ed ecocardiogramma**



(A) ECG che evidenzia voltaggi non particolarmente elevati del QRS, blocco atrio-ventricolare di primo grado e disturbi della conduzione con allungamento dell'intervallo PR e blocco di branca destra (BBD). (B-E) Ecocardiogramma che evidenzia marcato aumento degli spessori di parete, dilatazione di entrambi gli atri ed aumento dell'ecorifrangenza.

fig. 2 **Scintigrafia ossea**



(A) Scintigrafia originale richiesta per stadiazione oncologica con reperto "incidentale" di intensa captazione miocardica del tracciante osseo, maggiore di quella di costole e colonna vertebrale. È evidente anche una intensa captazione a carico di entrambi i polsi consistente con la diagnosi di sindrome del tunnel carpale bilaterale (Grado 3). (B) Intensa captazione cardiaca del tracciante a 1 ora e (C) a 3 ore.

Due pregresse scintigrafie ossee avevano rilevato un'intensa captazione miocardica del tracciante osseo e un'intensa captazione cardiaca a 1 e 3 ore

49%), un riempimento ventricolare di tipo restrittivo, una geometria concentrica ed una lieve insufficienza mitralica. È presente anche una riduzione dello strain longitudinale globale (peraltro conservato a livello apicale) (Fig. 1B-E).
Esami di laboratorio: azotemia 6.2 mmol/L, emoglobina 119 g/L, creatinina 86 µmol/L, Ca 2.2 mmol/L, troponina T 0.217 µg/L, and NT proBNP 24,288 ng/L. L'immunofissazione di siero e urine appare nei limiti (kappa 51.06 mg/dL; lambda 29.89 mg/dL, kappa/lambda ratio 1.71).
Viene a questo punto richiesta una risonanza magnetica nucleare che evidenzia diffuso "delayed enhancement", aumento degli spessori di parete e riduzione della funzione sistolica globale.
Nel sospetto di amiloidosi è stato sottoposto a biopsia del grasso addominale, risultata negativa per colorazione al Congo rosso. Questo ha indotto il Curante ad escludere inizialmente la presenza di amilodosi.
La persistenza della sintomatologia induce a rianalizzare la documentazione del signor Giovanni. Emerge un dato particolare: una pregressa scintigrafia ossea per neoplasia prostatica metastatica ha rilevato come dato incidentale una intensa captazione miocardica del tracciante osseo, maggiore di quella di costole e colonna vertebrale (Grado 3), di difficile interpretazione (Fig. 2A). Una seconda scintigrafia ha evidenziato intensa captazione cardiaca a 1 e 3 ore (Fig. 2B-C).
È stata posta indicazione al test genetico, anche se il paziente era molto scettico. Alla fine il paziente accetta e risulta negativo per mutazioni del gene della transtiretina. La diagnosi è di amiloidosi cardiaca da transtiretina wild-type.

Nell'identificare l'eziologia di una insufficienza cardiaca altrimenti non spiegabile può essere utile l'impiego dell'acronimo "HIDDEN"

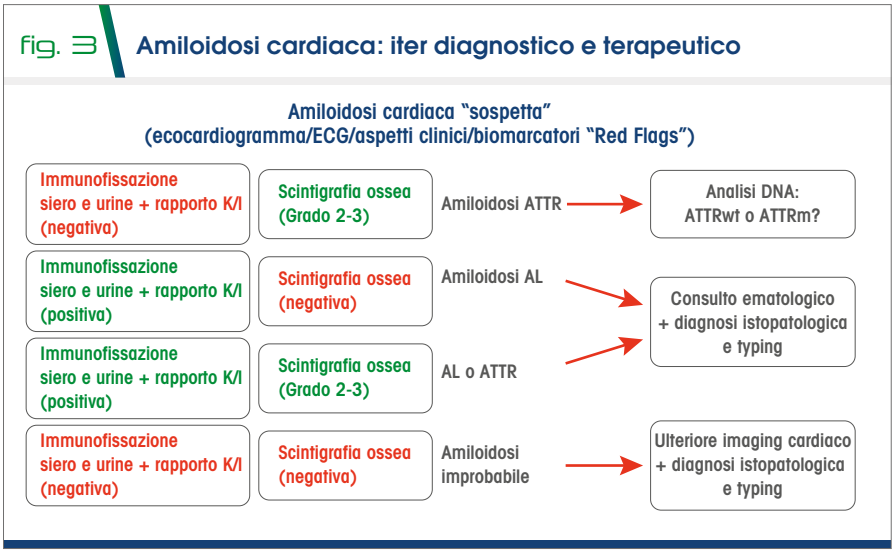
Discussione

Questo caso evidenzia alcuni aspetti diagnostici importanti:
1) Il sospetto: "troviamo quello che cerchiamo". Al-

tab. 1 **Acronimo "HIDDEN"**

HFpEF	Insufficienza cardiaca a frazione di eiezione preservata (1-3)
Intolerance to standard heart failure therapies	Intolleranza ad ACE inibitori, antagonisti recettoriali dell'angiotensina, beta bloccanti
Discordance	Discordanza tra voltaggi elettrocardiografici e spessori di parete
Diagnosis	Anamnesi di tunnel carpale bilaterale e stenosi del canale lombare
Echocardiography	Segni tipici all'ecocardiogramma
Nervous system	Disfunzioni autonomiche

fig. 3 **Amiloidosi cardiaca: iter diagnostico e terapeutico**



L'indicazione alla scintigrafia ossea e al prelievo per immunofissazione di siero e urine orienta la diagnosi e aiuta l'iter terapeutico

cuni elementi ci possono aiutare nell'identificare l'eziologia di una insufficienza cardiaca altrimenti non spiegata. In particolare è utile ricordare come l'acronimo "HIDDEN" possa essere di aiuto (tab.1).

2) L'iter diagnostico (4). Basandosi sull'argoritmo proposto da Gillmore et al (5) è importante che sia posta indicazione a scintigrafia con tracciante osseo (6,7) e a prelievo per immunofissazione di siero e urine.

Questo orienterà la diagnosi e aiuterà nel successivo iter diagnostico e terapeutico come semplificato nello schema rappresentato in figura 3.

3) La genetica della transtiretina. A volte si è dubbiosi sulla ricerca delle mutazioni note del gene della transitiretina. È importante ricordare che tale valutazione è importante per la famiglia del paziente, in quanto l'assenza di mutazioni ci aiuta a fare diagnosi di amiloidosi cardiaca da transtiretina wild-type mentre il riscontro di una mutazione può essere di grande aiuto per evidenziare eventuali portatori (8-10).

Conclusioni

Come in tutti gli ambiti della medicina, la diagnosi è fondamentale e parte da un sospetto diagnostico. Nel caso dell'amiloidosi cardiaca, la presenza di una insufficienza cardiaca ad eziologia non chiara e di diversi indicatori di sospetto (Red Flags) possono indurre il sospetto diagnostico. La disponibilità di diverse linee di trattamento e la necessità di una diagnosi precoce devono pertanto pungolare il clinico a cercare sempre la causa del quadro di segni e sintomi del nostro paziente.

Bibliografia

1. Gonzalez-Lopez E, Gallego-Delgado M, Guzzo-Merello G, et al. Wild-type transthyretin amyloidosis as a cause of heart failure with preserved ejection fraction. Eur Heart J. 2015;36:2585-94.
2. Lane T, Fontana M, Martinez-Naharro A, et al. Natural History, Quality of Life, and Outcome in Cardiac Transthyretin Amyloidosis. Circulation. 2019;140:16-26.
3. Hahn VS, Yanek LR, Vaishnav J, et al. Endomyocardial Biopsy Characterization of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction and Prevalence of Cardiac Amyloidosis. JACC Heart Fail. 2020;8:712-724.
4. Maurer MS, Bokhari S, Damy T, et al. Expert Consensus Recommendations for the Suspicion and Diagnosis of Transthyretin Cardiac Amyloidosis. Circ Heart Fail. 2019;12:e006075.
5. Gillmore JD, Maurer MS, Falk RH, et al. Non-Biopsy Diagnosis of Cardiac Transthyretin Amyloidosis. Circulation. 2016;133(24):2404-12.
6. Hanna M, Ruberg FL, Maurer MS, et al. Cardiac Scintigraphy With Technetium-99m-Labeled Bone-Seeking Tracers for Suspected Amyloidosis: JACC Review Topic of the Week. J Am Coll Cardiol. 2020;75:2851-2862.
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. Rapezzi C, Merlini G, Quarta CC, et al. Systemic cardiac amyloidoses: disease profiles and clinical courses of the 3 main types. Circulation. 2009;120:1203-12.
9. Grogan M, Scott CG, Kyle RA, et al. Natural History of Wild-Type Transthyretin Cardiac Amyloidosis and Risk Stratification Using a Novel Staging System. J Am Coll Cardiol. 2016;68:1014-20.
10. Rapezzi C, Quarta CC, Obici L, et al. Disease profile and differential diagnosis of hereditary transthyretin-related amyloidosis with exclusively cardiac phenotype: an Italian perspective. Eur Heart J. 2013;34:520-8.

Aglaia Vignoli[1], Ilaria Viganò[2], Angela Peron[3]
[1]SC Neuropsichiatria Infantile, ASST GOM Niguarda – Dipartimento di Scienze della Salute, Università degli Studi di Milano; [2]Centro Epilessia, ASST Santi Paolo Carlo, Milano; [3]SC Anatomia Patologica e Genetica Medica, ASST Santi Paolo Carlo, Milano; Division of Medical Genetics, Department of Pediatrics, University of Utah, USA



Sindrome CDKL5 e sindromi Rett-like

Giunge alla nostra osservazione all'età di due anni M.L., primogenita con anamnesi familiare muta per patologie di interesse neurologico e genetico, per una forma di epilessia farmacoresistente. La paziente ha presentato un'epilessia con crisi esordite a 2 mesi, farmacoresistenti e polimorfe (crisi miocloniche, toniche, spasmi e crisi focali). Dopo la comparsa delle crisi si sono osservati ipotonia globale, ritardo dello sviluppo psicomotorio e comparsa di stereotipie manuali (hand-clapping). La RMN encefalo era nella norma, come gli esami metabolici.
All'età di 10 mesi aveva effettuato pannello NGS comprendente i geni MECP2, FOXG1, CDKL5, MEF2C, PCDH19, SCN1A, con riscontro di mutazione troncante del gene CDKL5.
Attualmente M.L. ha 5 anni: presenta una discreta interazione con l'esaminatore, sorride e vocalizza. Mantiene la posizione seduta e la posizione statica con sostegno, rotola. Ha una modesta capacità prassica agli arti superiori, con possibilità di afferramento degli oggetti, sono tuttavia presenti stereotipie manuali a tipo hand-clapping. All'esame obiettivo si evidenziano solo sfumate anomalie minori del volto: occhi infossati, lieve ipoplasia del midface, labbro superiore a tenda e labbro inferiore carnoso, e denti spaziati (Fig. 1).

Deficit di CDKL5 e sindromi Rett-like

La sindrome di Rett (RTT) e il disturbo da deficit di CDKL5 (CDD) sono patologie rare legate al cromosoma X, caratterizzate dalla presenza di caratteristiche fenotipiche parzialmente sovrapponibili ma distinte.
La RTT è un grave disturbo del neurosviluppo che colpisce principalmente individui di sesso femminile, le cui principali caratteristiche cliniche sono riassunte nella tabella 1.
Le pazienti affette da RTT possono inoltre presentare crisi epilettiche, alterazioni del sistema ga-

I pazienti con CDD presentano caratteristiche parzialmente sovrapponibili a quelli con RTT, tuttavia il ritardo dello sviluppo è precoce e l'epilessia esordisce prima dei 3 mesi

fig. 1 **La paziente M.L. all'età di 5 anni**



tab. 1 **Sindrome di Rett: principali caratteristiche cliniche**

Sindrome di Rett	Deficit CDKL5	Rett atipica o variante	Sindromi Rett-like
Criteri principali: - Perdita completa o parziale dell'utilizzo finalizzato delle mani - Perdita completa o parziale del linguaggio acquisito - Anomalie della marcia: marcia disprassica o inabilità del cammino - Stereotipie manuali Criteri accessori: - Disturbi del respiro in veglia - Bruxismo - Disturbi del sonno - Alterazione del tono muscolare - Disturbi della circolazione periferica - Scoliosi o cifosi progressiva - Difetto di sviluppo somatico - Estremità ipotrofiche - Accessi di urla/riso immotivati - Ridotta sensibilità al dolore - Comunicazione intensa di sguardo Per la diagnosi sono necessari tutti e 4 i criteri principali.	- Ritardo dello sviluppo psicomotorio ad insorgenza precoce, con o senza regressione - Esordio precoce dell'epilessia, nei primi 3 mesi di vita - Crisi polimorfe (es. crisi focali, spasmi infantili, crisi toniche..) - Epilessia farmacoresistente - Stereotipie manuali meno frequenti - Caratteristiche tipiche della RTT classica meno frequenti	- Periodo di regressione seguito da una fase di recupero e successiva stabilizzazione Per porre diagnosi di Rett atipica devono essere presenti: - Almeno 2 dei 4 criteri principali - Almeno 5 su 11 criteri accessori	Fenotipo simile a Sindrome di RTT tipica o atipica: - Ritardo o regressione dello sviluppo psicomotorio - Stereotipie manuali - Ritardo/regressione del linguaggio - Deambulazione alterata Caratteristiche cliniche parzialmente sovrapponibili ma che non soddisfano i criteri diagnostici di Neul (2010) per RTT tipica o atipica.

Adattato da Neul et al. 2010

strointestinale (stipsi, reflusso gastroesofageo), osteopenia e osteoporosi prematura. La forma classica della RTT è causata da una mutazione o una delezione intragenica in eterozigosi del gene MECP2, sul cromosoma X. Sono state successivamente identificate altre mutazioni coinvolte nella patogenesi di forme varianti, in particolare mutazioni sui geni CDKL5 sul cromosoma X e FOXG1 sul cromosoma 14. Nella maggioranza dei casi le mutazioni insorgono de novo nel paziente, non vengono quindi ereditate dal genitore.
I pazienti con CDD presentano caratteristiche parzialmente sovrapponibili alle pazienti con RTT classica, tuttavia generalmente il ritardo dello sviluppo è precoce, e l'epilessia esordisce prima dei 3 mesi, con crisi di diversi tipi scarsamente responsive alla terapia. In una prima fase i pazienti mostrano un elettroencefalogramma (EEG) ai limiti di norma o con scarse anomalie. Successivamente compaiono anomalie spesso multifocali, e data l'elevata frequenza delle crisi, non è infrequente la registrazione di spasmi, crisi toniche e focali.
Sono inoltre presenti ipotonia globale, disturbi vegetativi e gastrointestinali e scarso contatto visivo.

Il termine Rett-like è utilizzato per indicare i casi in cui vi è un fenotipo sovrapponibile a RTT tipica/atipica, ma in cui i criteri clinici per RTT non sono soddisfatti

Sindromi Rett-like

Il termine Rett-like è utilizzato per indicare i casi in cui vi è un fenotipo sovrapponibile a RTT tipica o atipica, ma in cui i criteri clinici per RTT non sono soddisfatti. Negli ultimi anni numerosi nuovi geni sono stati identificati come associati a RTT atipica o a sindromi Rett-like; tra questi, molti sono stati precedentemente associati a ritardo di sviluppo ed epilessia, in diversi pazienti inoltre sono state riscontrate varianti patogenetiche in geni responsabili di encefalopatie epilettiche.
Dal punto di vista clinico, questi risultati consentono una migliore comprensione del panorama genetico della RTT atipica e delle sindromi Rett-like.

Diagnosi

La diagnosi di RTT/Rett-like è in prima battuta una diagnosi clinica, basata sulla storia, sull'esame

La diagnosi di RTT/Rett-like è, in prima battuta, clinica: basata sulla storia, sull'esame obiettivo del paziente e sui criteri diagnostici

obiettivo del paziente e sui criteri diagnostici descritti nel 2002 e revisionati nel 2010.
La diagnosi può essere confermata attraverso indagini molecolari volte ad identificare varianti causative. Indagini molecolari come NGS, pannelli di geni o il sequenziamento dell'intero esoma/genoma, permettono di confermare ed integrare la diagnosi clinica con una diagnosi genetica. In particolare, indagare accuratamente il fenotipo clinico del paziente è fondamentale per correlare i risultati derivanti dall'analisi genetica. Questo approccio permette di implementare il numero di geni candidati per le sindromi Rett-like, attualmente più di 70.

Trattamento e prospettive future

Come per molte altre malattie rare ad eziologia genetica, i clinici impegnati nella cura dei pazienti con CDD e sindromi Rett-like si trovano ad utilizzare trattamenti sintomatici per la condizione del singolo paziente. Generalmente vengono utilizzate terapie antiepilettiche, farmaci per i disturbi gastrointestinali e per i disturbi del sonno. La presa in carico neuropsichiatrica è incentrata sugli aspetti riabilitativi, sia per quanto riguarda la problematica neuro-motoria sia per gli aspetti relazionali.
A livello internazionale, sono in corso alcuni trial per i pazienti con CDD, soprattutto per la cura dell'epilessia (ad es. con ganaxolone).
Esistono diverse associazioni che sostengono le famiglie di bambini affetti da queste condizioni: CDKL5 - Insieme verso la cura Onlus, AIRett - Associazione Italiana Sindrome di Rett Onlus, Pro Rett Ricerca - Associazione per la Ricerca sulla Sindrome di Rett Onlus.

Bibliografia

- Hagberg, B. Clinical manifestations and stages of Rett syndrome. Ment. Retard. Dev. Disabil. Res. Rev. 2002, 8, 61–65.
- Operto, FF,Mazza R, Pastorino GMG, et al. Epilepsy and genetic in Rett syndrome: A review. Brain Behav. 2019, 9, e01250.
- Percy AK, Neul JL, Glaze DG, et al. Rett syndrome diagnostic criteria: Lessons from the Natural History Study. Annals of Neurology. 2010;68(6), 951–955.
- Olson HE, Demarest ST, Pestana-Knight EM,et al.Cyclin-Dependent Kinase-Like 5 Deficiency Disorder: Clinical Review. Pediatr. Neurol. 2019;97, 18–25.
- Demarest ST, Olson HE, Moss A, et al. CDKL5 deficiency disorder: Relationship between genotype, epilepsy, cortical visual impairment, and development. Epilepsia. 2019; 60(8):1733-1742.
- Fehr S,Downs J,Ho G, et al.Functional abilities in children and adults with the CDKL5 disorder. Am. J. Med. Genet. A. 2016; 170, 2860–2869.
- Cogliati F, Giorgini V, Masciadri M,et al. Pathogenic Variants in STXBP1 and in Genes for GABAa Receptor Subunities Cause Atypical Rett/Rett-like Phenotypes. Int J Mol Sci. 2019;20(15):3621.
- Kadam SD, Sullivan BJ, Goyal A, et al. Rett Syndrome and CDKL5 Deficiency Disorder: From Bench to Clinic. Int J Mol Sci. 2019;20(20):5098.
- Wang J, Zhang Q, Chen Y, et al. Rett and Rett-like syndrome: Expanding the genetic spectrum to KIF1A and GRIN1 gene. Mol Genet Genomic Med. 2019;7(11):e968.
- Neul JL, Kaufmann WE, Glaze DG, et al. Rett syndrome: revised diagnostic criteria and nomenclature. Ann Neurol. 2010;68(6):944-50.

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



Patisiran: la prima terapia RNAi per il trattamento dell'amiloidosi ereditaria mediata dalla transtiretina

Inquadramento della patologia

L'amiloidosi ereditaria mediata dalla transtiretina (amiloidosi hATTR) è una malattia autosomica dominante a esordio in età adulta, causata dal progressivo accumulo di depositi di amiloide formati da questa proteina. È una patologia multisistemica caratterizzata da manifestazioni cliniche eterogenee, con interessamento prevalente del sistema nervoso periferico ed autonomo, del cuore, dei reni e del tratto gastrointestinale.

La malattia provoca un danno irreversibile ai tessuti e agli organi colpiti e si associa a disabilità significativa. Le più severe manifestazioni sono la progressiva difficoltà alla deambulazione, ricorrenti episodi di scompenso cardiaco, depressione, declino nelle attività quotidiane, morte prematura.

La patologia è riconosciuta come malattia rara, appartenente al codice di esenzione RCG130 "Amilodosi Sistemiche".

Registrazione di patisiran

Con Determina AIFA del 15 gennaio 2020 patisiran è stato registrato per il trattamento dell'amiloidosi ereditaria mediata dalla transtiretina (amiloidosi hATTR) in pazienti adulti affetti da polineuropatia allo stadio 1 o stadio 2.

AIFA ne ha riconosciuto l'innovatività e quindi l'inserimento nel fondo dei farmaci innovativi non oncologici, con periodo di innovatività dal 31-01-2020 al 30-01-2023 (Legge Bilancio 2017).

Prima dell'autorizzazione all'immissione in commercio, il farmaco era richiedibile mediante accesso al Fondo Aifa 5% (Legge 326/2003). Il Fondo è stato istituito per l'accesso dedicato a farmaci orfani per il trattamento di malattie rare, farmaci che rappresentano una speranza di terapia in attesa della registrazione.

Meccanismo d'azione

L'amiloidosi hATTR è causata dalla proteina plasmatica transtiretina (TTR). Si tratta di una proteina prodotta principalmente dal fegato e deputata al trasporto della vitamina A e della tiroxina.

Nelle persone affette da questa malattia, la presenza di una mutazione favorisce il misfolding della proteina, che di conseguenza aggrega a livello extracellulare formando depositi di amiloide. L'amiloide può accumularsi nei nervi, nel cuore e in altre sedi del corpo, impedendo loro di funzionare come dovrebbero.

Primo farmaco al mondo che sfrutta il meccanismo della RNAi interference, patisiran è un acido

Patisiran provoca la degradazione catalitica dell'mRNA di transtiretina nel fegato e riduce i livelli sierici della proteina e quindi dei depositi di amiloide

Il nuovo farmaco ha dimostrato di migliorare le manifestazioni patologiche della malattia: il prossimo passo sarà quello di aprire alla somministrazione domiciliare dopo cicli iniziali in ambiente ospedaliero

ribonucleico a doppio filamento (siRNA) che degrada specificamente il mRNA della TTR, sia mutante sia wild-type.
Patisiran è formulato sotto forma di nanoparticelle lipidiche il cui scopo è distribuire il siRNA agli epatociti, la fonte primaria della proteina TTR presente nella circolazione. Attraverso un processo naturale, che prende il nome di interferenza dell'RNA (RNAi), patisiran provoca la degradazione catalitica dell'mRNA di TTR nel fegato, con conseguente riduzione nei livelli sierici della proteina TTR.
Ciò comporta una minore quantità della proteina TTR nel sangue in grado di formare l'amiloide e, di conseguenza, una riduzione degli effetti di questa malattia.

Posologia e somministrazione

La dose raccomandata di patisiran è 300 microgrammi per kg di peso corporeo, somministrata mediante infusione endovenosa una volta ogni 3 settimane, solitamente nell'arco di 80 minuti. Per i pazienti con peso ≥100 kg, la dose massima raccomandata è 30 mg.

Monitoraggio e farmacovigilanza

La prescrizione e somministrazione del farmaco prevede un monitoraggio mediante i Registri AIFA
La scheda di monitoraggio è disponibile a far data del 31/1/2020 su piattaforma web di AIFA.
L'importanza della corretta e completa compilazione della scheda di monitoraggio è alla base non solo della appropriatezza prescrittiva, ma anche della puntuale tracciabilità delle informazioni al fine di permettere alle strutture sanitarie pubbliche l'accesso al Fondo dei farmaci innovativi e gestire eventuali accordi di rimborsabilità condizionata (MEA).

Aspetti economici

Il trattamento per un ciclo di terapia di un paziente di 80 kg di peso corporeo corrisponde a 24 mg di patisiran; questo implica l'utilizzo di 3 fiale da 10 mg, con un costo Ivato totale di 15.480 euro.
Il fondo innovativo non oncologico introdotto nel 2017 è un fondo per il concorso al rimborso alla Regioni per l'acquisto di farmaci innovativi. La tracciabilità delle dispensazioni/somministrazioni e delle confezioni acquistate è indispensabile per la puntuale rendicontazione e per il ripiano alle Regioni.

Conclusioni

Patisiran rappresenta senza dubbio un importante traguardo nell'ambito della cura delle malattie rare mediante terapia di silenziamento genico, un approccio innovativo che potrà cambiare nel futuro la storia di alcune patologie rare fornendo una soluzione terapeutica al paziente.
Patisiran si è dimostrato in grado di migliorare le manifestazioni patologiche della hATTR, garantendo pienamente i requisiti di sicurezza ed efficacia previsti prima da EMA e poi dall'AIFA, testimoniando ancora una volta il valore inestimabile della ricerca e aprendo alla ulteriore strategia terapeutica di una possibile somministrazione al domicilio, dopo iniziali cicli in ambiente ospedaliero.

Enrica Lonni[1], Paola Lusardi[2], Margherita Cannillo[1], Walter Grosso Marra[1]
[1]Cardiologia Ospedale Civile di Ivrea; [2]Humanitas Gradenigo, Ambulatorio Scompenso Cardiaco e Cardiomiopatie



Coinvolgimento cardiologico nella malattia di Fabry: revisione della letteratura

Diagnosis and treatment of the cardiovascular consequences of Fabry disease
Baig S et al. QJM: An International Journal of Medicine, 2019; 3–9

Fabry disease in cardiology practice: literature review and expert point of view
Hagège A et al. Archives of Cardiovascular Disease 2019; 112:278–287

Predictors of Clinical Evolution in Prehypertrophic Fabry Disease
Camporeale A et al. Circ Cardiovasc Imaging. 2019;12:e008424

Mapping Phenotype Development in Fabry Disease. Biological Insights Into Early Cardiomyopathy *Augusto JB, Moon JC. Circ Cardiovasc Imaging. 2019;12:e009067*

In questi recenti lavori scientifici vengono illustrati i segni e i sintomi di presentazione e gli accertamenti diagnostici per determinare l'interessamento cardiaco nei pazienti affetti da malattia di Fabry (FD), che determina un lento e progressivo accumulo intracellulare di glicosfingolipidi multisistemico e multiorgano, con spiccata eterogeneità fenotipica per la riduzione marcata dell'enzima alfa galattosidasi A (α-GAL A), e le terapie mediche ad oggi disponibili.
L'impatto prognostico della FD impone al clinico il corretto e tempestivo inquadramento diagnostico dei segni e dei sintomi di malattia, non solo cardiologici: ad un'attenta anamnesi, anche familiare, si devono associare l'esame obiettivo, l'ECG, gli esami ematochimici per lo screening di cardiopatie infiltrative, e la diagnosi differenziale di un'ipertrofia ventricolare sinistra non spiegata da cause comuni (mutazioni sarcomeriche, amiloidosi, emocromatosi, sarcoidosi, e malattie da accumulo lisosomiale). Il percorso diagnostico è fondamentale per la stadiazione della cardiomiopatia e la successiva strategia terapeutica.

Nonostante l'accumulo di sfingolipidi a livello cardiaco sia ubiquitario (cardiomiociti, cellule endoteliali dei vasi, sistema di conduzione), la clinica è spesso silente nelle prime fasi, soprattutto nelle donne che, avendo due cromosomi X, essendo eterozigoti per la mutazione e considerando il fenomeno della lyonizzazione, presentano un'attività enzimatica residua molto variabile che spazia da quadri di assoluta asintomaticità a quadri di coinvolgimento multiorgano. I maschi invece, essendo portatori di singolo cromosoma X, presentano di solito un'attività enzimatica residua severamente ridotta (<1%) o assente; pertanto le manifestazioni cliniche sono più precoci ed eclatanti.

Gli accertamenti cardiologici di I livello per valutare il coinvogimento cardiaco di malattia vanno eseguiti sia nel paziente con FD già diagnosticata biochimicamente e geneticamente, sia in coloro che presentano le cosiddette Red Flags di malattia:

- *ECG a riposo: tipico è l'intervallo PR corto in assenza di preeccitazione (la normalizzazione*

dell'intervallo PR precedentemente corto può essere un segno evolutivo); QRS largo (>120 msec), disturbi della conduzione AV avanzati, segni di ipertrofia ventricolare sx con alterazioni secondarie della ripolarizzazione di vario grado.

- *ECG Holter 24 ore: le bradiaritmie e le aritmie ventricolari e sopraventricolari sono frequenti e tali da necessitare la TAO e, in una percentuale considerevole di casi (18%), l'impianto di defibrillatori (ICD)/pacemaker (PM). In presenza di sintomi non documentati o di LGE alla CMR si può considerare il posizionamento di loop recorder.*
- *Ecocardiogramma transtoracico: valuta l'ipertrofia miocardica, la funzione sisto-diastolica, le alterazioni della cinetica segmentaria, l'assottigliamento della parete infero-posteriore basale, l'ingrandimento atriale sinistro, la dilatazione della radice aortica e dell'aorta ascendente, lo strain longitudinale del VS (spesso alterato anche in assenza di ipertrofia).*
- *Esami ematici: incremento di troponina e Nt-proBNP come indicatori precoci di coinvolgimento cardiaco.*

Indagini di secondo livello sono:

- *Test ergometrico per la valutazione di capacità funzionale, competenza cronotropa, burden aritmico, e ischemia associata a danno microvascolare (con coronarografia negativa)*
- *Risonanza magnetica cardiaca (CMR): ad oggi il gold standard per la diagnosi, la stratificazione prognostica e la pianificazione terapeutica. Oltre alla precisa quantificazione della massa ventricolare, la CMR è in grado fornire in modo non invasivo la caratterizzazione tissutale miocardica: il late gadolinium enhancement (LGE) evidenzia la presenza e l'estensione del tessuto cicatriziale (nella malattia di Fabry è tipica la localizzazione nella porzione subepicardica della parete ventricolare infero-laterale basale). Il T1 mapping nativo riflette il coinvolgimento patologico sia del miocardio che dell'interstizio, rappresentando il grado di accumulo di GL3: bassi valori sono tipici non solo della malattia di Fabry con ipertrofia miocardica ma anche in un importante sottogruppo di pazienti (40-60%) senza manifesto coinvolgimento cardiaco. Nei pazienti Fabry "preipertrofici" bassi valori di T1 correlano con lo sviluppo di alterazioni ECG, della morfologia miocardica, e con il peggioramento delle manifestazioni cliniche di malattia a 12 mesi.*

  Per quanto riguarda l'approccio terapeutico, bassi valori di T1, alterazioni ECG, LGE o incremento della troponina, consentono di ipotizzare che l'avvio della terapia specifica possa rallentare i meccanismi di automantenimento del danno cardiaco. Inoltre i pazienti senza evidenza di tali alterazioni o depositi in altri organi possono rappresentare una situazione fenotipicamente stabile, tale da richiedere soltanto il follow-up in ambito specialistico.

Ad oggi la terapia medica è in grado di modificare la prognosi della FD:

- *Terapia enzimatica sostitutiva (agalsidasi alfa e beta) la cui somministrazione è endovenosa, va iniziata quanto più precocemente possibile e, dal punto di vista cardiologico, ha dimostrato di ridurre il grado di ipertrofia e migliorare la disfunzione del microcircolo.*
- *Terapia orale con migalastat, molecola chaperonica che si lega al sito attivo dell'enzima alfa galattosidasi A, stabilizza l'enzima nativo e lo trasporta all'interno dei lisosomi dove svolge la sua funzione.*

Alla terapia specifica, in caso di interessamento cardiaco si associa sempre la terapia dell'insufficienza cardiaca secondo linee guida, con la controindicazione relativa dell'utilizzo di beta-bloccanti se in presenza di disturbi di conduzione, e con amiodarone in quanto inibisce la degradazione lisosomiale degli sfingolipidi. In casi selezionati bisogna prendere in considerazione la terapia elettrica (ICD/PM) e cardiochirurgica (trapianto cardiaco).

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



L'impiego dell'imaging nella diagnosi e nella gestione dell'amiloidosi cardiaca

ASNC/AHA/ASE/EANM/HFSA/ISA/SCMR/SNMMI Expert consensus recommendations for multimodality imaging in cardiac amyloidosis: Part 1 of 2 - Evidence base and standardized methods of imaging

Dorbala S, Ando Y, Bokhari S, et al. J Cardiac Failure 2019 Nov;25(11):e1-e39.

ASNC/AHA/ASE/EANM/HFSA/ISA/SCMR/SNMMI Expert consensus recommendations for multimodality imaging in cardiac amyloidosis: Part 2 of 2 - Diagnostic criteria and appropriate utilization

Dorbala S, Ando Y, Bokhari S, et al. J Cardiac Failure 2019 Nov; 25(11):854-865.

Riassunto

L'American Society of Nuclear Cardiology ha riunito un gruppo di esperti appartenenti a nove diverse società scientifiche per elaborare un documento di consenso multidisciplinare sull'impiego dell'imaging nella diagnosi e nel management dell'amiloidosi cardiaca. L'imaging cardiaco è un componente indispensabile nell'algoritmo diagnostico delle amiloidosi sistemiche e può inoltre contribuire alla stratificazione prognostica e al monitoraggio clinico.

Questo lavoro, pubblicato in due parti, fornisce raccomandazioni aggiornate e basate sull'evidenza per guidare il corretto impiego dell'ecocardiografia, della risonanza magnetica cardiaca e della scintigrafia con traccianti ossei nella diagnosi e nello staging dell'amiloidosi cardiaca. Sulla base di una estesa revisione della letteratura, il primo articolo definisce il campo di applicazione di ciascuna metodica, evidenziandone chiaramente i vantaggi e le limitazioni. Gli autori elaborano inoltre raccomandazioni utili per l'acquisizione e l'interpretazione clinica delle immagini, al fine di standardizzare i protocolli e rendere più comparabili le valutazioni tra centri diversi o nell'ambito di studi clinici.

L'ecocardiografia ha un ruolo fondamentale nella diagnosi non invasiva di amiloidosi cardiaca perché è la metodica più facilmente disponibile e consente di valutare accuratamente le alterazioni morfologiche e funzionali associate all'infiltrazione del miocardio. L'integrazione della valutazione ecocardiografica 2D con il Tissue Doppler Imaging (TDI) e con l'ecocardiografia speckle tracking (STE) migliora ulteriormente il riconoscimento diagnostico permettendo una più accurata quantificazione della funzione sistolica longitudinale.

La risonanza magnetica cardiaca può identificare più precocemente dell'ecocardiografia l'interessamento cardiaco da amiloidosi e contribuisce anche alla diagnosi differenziale rispetto ad altre forme di cardiomiopatia restrittiva. La scintigrafia con traccianti ossei, come il 99mTc-DPD (3,3-difosfono-1,2-acido propano dicarbossilico) ha un ruolo fondamentale nella diagnosi non invasiva essendo l'unica metodica in grado di definire il tipo di proteina depositata se utilizzata

all'interno di un corretto algoritmo diagnostico.
Più limitato è il contributo di queste metodiche nella stratificazione prognostica e nella valutazione della risposta alla terapia, ambiti nei quali il loro ruolo è ancora complementare a quello dei marcatori cardiaci.
Nel secondo articolo gli autori propongono criteri diagnostici condivisi per l'amiloidosi cardiaca definendo le condizioni in cui l'imaging può sostituire la biopsia endomiocardica o integrare una biopsia extracardiaca. Inoltre, per guidare il corretto impiego di ciascuna metodica nella pratica clinica, vengono identificati e discussi i diversi scenari (ad esempio lo screening del paziente con scompenso cardiaco, il monitoraggio del carrier asintomatico di una mutazione della TTR o il follow-up del paziente con amiloidosi cardiaca nota) in cui ognuna ha indicazione appropriata ed è in grado di rispondere meglio, singolarmente o in combinazione, al quesito clinico.

Commento

L'amiloidosi cardiaca è una causa emergente di scompenso cardiaco a frazione di eiezione conservata e si associa ad elevata morbidità e mortalità. Diverse proteine possono formare depositi fibrillari di amiloide nel miocardio, determinando una progressiva cardiopatia a fisiologia restrittiva. Le forme clinicamente più rilevanti sono l'amiloidosi AL, causata da depositi di catene leggere monoclonali e l'amiloidosi da transtiretina (ATTR), che può essere di tipo ereditario o acquisito. L'ATTR acquisita o wild-type, in precedenza nota come amiloidosi sistemica senile, colpisce in misura sensibilmente maggiore gli uomini rispetto alle donne e ha un'incidenza crescente a partire dal sesto decennio di vita.
Alla luce della recente disponibilità di terapie specifiche, un precoce e accurato inquadramento diagnostico è fondamentale per iniziare un trattamento efficace e migliorare la prognosi. Tuttavia l'amiloidosi cardiaca è ancora una condizione largamente sottodiagnosticata o riconosciuta tardivamente. In assenza di un esame non invasivo in grado di identificare la presenza di depositi cardiaci di amiloide e definirne allo stesso tempo la natura, l'imaging cardiaco ha un ruolo fondamentale nell'algoritmo diagnostico della amiloidosi cardiaca. Tuttavia, per una diagnosi precoce e accurata e per guidare opportunamente la strategia terapeutica è indispensabile che la scelta della metodica, l'acquisizione delle immagini e l'interpretazione dei dati siano appropriate al quesito clinico.
Questo documento di consenso fornisce raccomandazioni importanti per guidare l'impiego corretto dell'ecocardiografia, della risonanza magnetica e della scintigrafia nella diagnosi, nella stratificazione prognostica e nel follow-up della amiloidosi cardiaca. Questi lavori sono un riferimento utile sia per gli specialisti coinvolti nella gestione multidisciplinare di queste patologie nei centri di riferimento sia per i medici di medicina generale che possono avere un ruolo crescente nel riconoscimento diagnostico dell'amiloidosi cardiaca da transtiretina wild-type.

Luca Barcella, Anna Falanga
UOC Immunoematologia e Medicina Trasfusionale e Centro Emostasi e Trombosi, ASST Papa Giovanni XXIII, Bergamo



ERN-EuroBloodNet, la Rete di Riferimento Europea per le malattie ematologiche rare

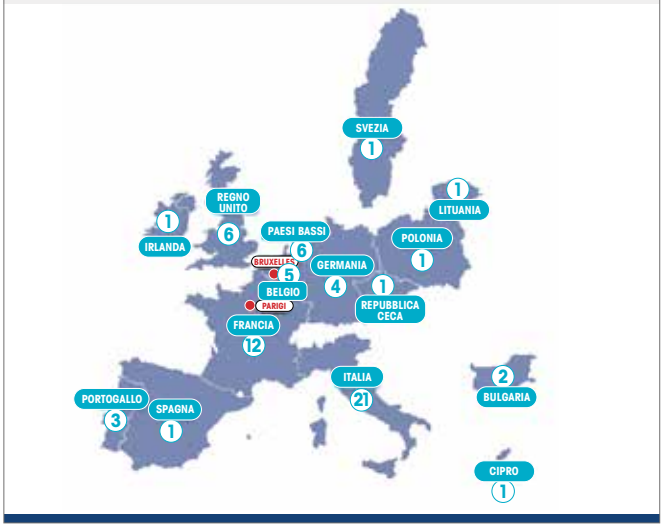
La Direttiva Europea n. 24 del 2011 concernente i Diritti dei Pazienti relativi all'assistenza sanitaria transfrontaliera ha istituito la creazione delle Reti di Riferimento Europee (ERN, European Reference Networks) per patologie complesse o rare che richiedono trattamenti altamente specializzati e una concentrazione di conoscenze e risorse (1).
Le prime 24 ERN dedicate ad altrettante aree cliniche sono state ufficialmente approvate dalla Commissione Europea nel dicembre 2016 e hanno iniziato la loro attività a partire dal primo marzo 2017; una di queste è la Rete di Riferimento Europea per le malattie ematologiche rare (ERN-EuroBloodNet).

Obiettivi

L'obiettivo generale di ERN-EuroBloodNet è quello di promuovere l'eccellenza per garantire la miglior assistenza sanitaria e la miglior qualità della vita possibile per i cittadini europei affetti da malattia ematologica rara.
A tal fine sono stati identificati cinque campi di azione trasversali (TFA, Trasversal Field of Action) con i seguenti obiettivi:

- Sanità Transfrontaliera (TFA-1): istituire un sistema di riferimento clinico e di laboratorio al fine di garantire equità nella possibilità di accesso all'assistenza sanitaria in tutta Europa;
- Pratiche Cliniche Ottimali (TFA-2): promuovere la raccolta, aggiornamento, creazione e diffusione delle migliori pratiche cliniche;
- Formazione Medica Continua (TFA-3): diffondere conoscenze all'avanguardia attraverso un programma educazionale diretto dai massimi esperti dei vari settori, sia mediante la formazione sul campo sia online;
- Telemedicina (TFA-4): facilitare la consulenza a distanza tra i massimi esperti del settore di casi complessi di malattia ematologica rara, sia a fini diagnostici sia assistenziali;
- Studi Clinici e Ricerca (TFA-5): promuovere la cooperazione ai fini della sorveglianza epidemiologica, della partecipazione a sperimentazioni cliniche, dello sviluppo di progetti di ricerca collaborativa e di nuove tecnologie.

fig. 1 **Copertura geografica di ERN-EuroBloodNet al 31 dicembre 2020: 66 Centri in 15 Paesi**



L'obiettivo è promuovere l'eccellenza per garantire la migliore assistenza sanitaria e la miglior qualità di vita per i cittadini europei con malattia ematologica rara

Cinque i campi dell'azione trasversale: sanità transfrontaliera, politiche cliniche, formazione, telemedicina, studi clinici e ricerca

Struttura e organizzazione

Al 31 dicembre 2020 ERN-EuroBloodNet è costituita da 66 Health Care Providers (HCP) appartenenti a 15 Stati Membri dell'Unione Europea (Fig. 1), per lo più rappresentati da ospedali di alta specializzazione riconosciuti a livello nazionale e internazionale. La grande tradizione ed esperienza italiana nell'ambito delle malattie ematologiche rare è ben rappresentata nella ERN-EuroBloodNet a cui partecipano 21 HCP italiani. Ciascun HCP è rappresentato da due esperti, un titolare e un sostituto. ERN-EuroBloodNet è organizzata in due macroaree (Hub), una per le malattie ematologiche rare oncologiche e una per le malattie ematologiche rare non oncologiche, ciascuna presieduta da un coordinatore. L'Hub oncologico comprende due Sottogruppi, uno per le neoplasie mieloidi e uno per le neoplasie linfoidi, mentre l'Hub non oncologico comprende quattro Sottogruppi: malattie rare dei globuli rossi, insufficienze midollari e disordini dell'emopoiesi, malattie rare della coagulazione, emocromatosi e altri disordini genetici rari del metabolismo del ferro e della sintesi dell'eme. Ciascun Sottogruppo è presieduto da due rappresentanti di HCP e da un rappresentante delle associazioni di pazienti (ePAG, european Patient Advocacy Groups). A seconda delle proprie competenze i vari HCP afferiscono ad uno o più Sottogruppi.

Un ulteriore livello di organizzazione è invece in relazione ai TFA; ciascun TFA è infatti coordinato da due rappresentanti di HCP (uno afferente all'area oncologica e uno all'area non oncologica) e da un rappresentante ePAG.

La governance di ERN-EuroBloodNet prevede un Team di Coordinamento (composto dai due coordinatori degli Hub, un direttore scientifico e cinque assistenti), un Comitato Scientifico e Strategico (costituito dagli esperti degli HCP referenti per i Sottogruppi e per i TFA e dai rappresentanti delle ePAG), un Comitato di Rete (costituito da tutti i rappresentanti degli HCP e delle ePAG di ERN-EuroBloodNet) e un Comitato Consultivo Indipendente (Fig. 2).

fig. 2 **La governance al 3rd ERN-EuroBlood-Net Board meeting, Barcellona**



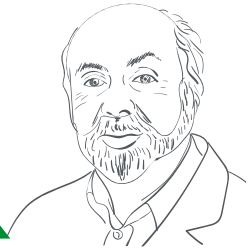
Iniziative svolte

In questi primi quattro anni di attività, nell'ambito dei vari TFA, si sono svolte numerose attività, tra le quali: censimento e creazione di un database online degli esperti europei sulle malattie rare ematologiche; raccolta e pubblicazione online di linee guida e di altri documenti per la pratica clinica; sviluppo e pubblicazione on-line di materiale educazionale per i pazienti; formazione medica continua sulle malattie rare ematologiche mediante lo svolgimento di webinar; programmi di formazione sul campo presso gli HCP con modalità preceptorship; creazione di un help-desk per supportare gli esperti nell'uso della piattaforma europea di telemedicina CPMS (Clinical Patient Management Platform); sviluppo di una piattaforma europea di collegamento tra i vari registri sulle malattie ematologiche rare (ENROL); promozione di progetti collaborativi. Informazioni più dettagliate su queste ed altre iniziative sono fruibili sul sito web di ERN-EuroBloodNet (2).

Bibliografia

1. Direttiva 2011/24/UE del Parlamento Europeo e del Consiglio del 9 marzo 2011 concernente l'applicazione dei diritti dei pazienti relativi all'assistenza sanitaria transfrontaliera. https://eur-lex.europa.eu
2. ERN-EuroBloodNet website: https://eurobloodnet.eu

Roberto Lala
Federazione Malattie Rare Infantili



La transizione nelle malattie rare: il punto di vista di pazienti e famiglie

Esistono varie definizioni di "transizione" che si riferiscono al passaggio da un tipo di assistenza centrata sulla famiglia ad un modello di assistenza centrato sul paziente. Descriviamo di seguito una esperienza pratica realizzata a Torino dal 2015.
Il passaggio dall'assistenza sanitaria pediatrica a quella dell'adulto si pone al compimento dei 14 anni d'età. A tale limite d'età si attiene il DEA del Regina Margherita di Torino (Azienda Ospedaliera Città della Salute e della Scienza). Nella fascia d'età compresa tra i 14 e 18 anni sono possibili ricoveri presso il Regina Margherita su pazienti già in carico. Ai 18 anni di età, tuttavia, il personale infermieristico pediatrico non è più competente nell'assistenza e il paziente deve improrogabilmente essere appoggiato all'ospedale dell'adulto.
Esiste un importante gruppo di pazienti che costituisce una nuova entità nosologica e che necessita di percorsi di transizione mirati e di uno spazio di successiva presa in carico. Si tratta dei pazienti con patologia rara o cronica complessa, *children with medical complexity* (CMC), un gruppo eterogeneo di persone con una o più condizioni mediche croniche che comportano limitazioni funzionali, alto livello di utilizzazione delle strutture sanitarie e spesso necessità di tecnologie mediche.

I pazienti CMC rappresentano una nuova entità nosologica che necessita di percorsi di transizione mirati e di uno spazio di successiva presa in carico

Prendendo l'esempio della Regione Piemonte, ove si trova ad operare la Federazione Malattie Rare Infantili, possiamo stimare grossolanamente che vi siano almeno 80-100 pazienti CMC all'anno, dei quali metà circa affetti da malattia rara. Questi soggetti necessitano di avviare un processo di transizione dall'Ospedale Pediatrico Regina Margherita (OIRM), il principale ospedale pediatrico della regione, all'Ospedale Molinette di Torino e agli altri ospedali hub regionali.
Proprio nell'ottica di ottimizzare il percorso di transizione è stato avviato da alcuni anni un ambulatorio di *transitional care* presso l'Azienda Sanitaria Città della salute e della Scienza di Torino, di cui fanno parte sia l'OIRM che le Molinette. Nell'arco dei primi anni di attività dell'Ambulatorio *Transitional Care* i canali di invio delle persone si sono ampliati fino ad accogliere sempre più spesso casi di patologie rare e complesse (spesso complicati dalla presenza di disabilità neuropsichica) non provenienti dall'OIRM. Possiamo citare come ulteriori canali di invio il servizio di Genetica Medica (ad es. per pazienti con sclerosi tuberosa), le associazioni delle persone affette da malattia rara e le stesse famiglie di persone con malattie rare e complesse (ad es. sindrome di Rett), i medici di base, la psichiatria territoriale (per pazienti sindromici con importanti disagi psichici quali l'autismo). Qui di seguito riportiamo un elenco, sicuramente incompleto, di patologie che interessano questi pazienti: aberrazioni cromosomiche (trisomia 21, trisomie parziali etc), s. di Alagille, s. di Di George

La transizione si protrae nel tempo in tutti i casi di patologie complesse che richiedono monitoraggi multipli e impegnativi per tutta la vita

(microdelezione 22q11.2), s. di Kabuki, s. di Mowat Wilson, s. di Prader Willi, s. di Williams, cardiopatie sindromiche, disendocrinopatie complesse, displasie ossee (McCune Albright, condrodisplasie etc), epilessie criptogenetiche, esiti di ischemia cerebrale/paralisi cerebrale infantile, facomatosi, malattie metaboliche (sindrome di Morquio etc), ritardo mentale, sclerosi tuberosa. Attualmente sono in carico presso l'ambulatorio circa 300 pazienti.

La transizione non è, nella maggioranza dei casi, un processo di estensione temporale limitata ma si protrae inevitabilmente nel tempo in tutti quei casi, che sono la maggioranza, di patologie complesse richiedenti monitoraggi multipli e impegnativi per tutta la durata della vita. Buona parte delle procedure richieste non possono comunque essere eseguite sul territorio ma richiedono un ambiente ospedaliero. Ciò comporta che il processo di presa in carico (medico-infermieristica ma anche sociale) avvenga secondo il modello della *advocacy*, non abbia una scadenza temporale definita e molto spesso si protragga per tutta la vita. In ultima analisi la maggior parte dei pazienti continuerà ad avere come punto di riferimento l'ambulatorio *Transitional Care*.

Appare estremamente difficile ipotizzare per tali pazienti complessi una dismissione verso una presa in carico territoriale. Si tratta di percorsi che potranno essere creati in un futuro ma che richiederanno sicuramente tempi lunghi e in ogni caso non prescindono dalla presenza di un importante riferimento ambulatoriale a livello ospedaliero, che faccia da polo di coordinamento per le cure da effettuare, ove possibile, sul territorio, coinvolgendo la medicina delle cure primarie.

Bibliografia

- Olson KB. After the Visit: An Overview of Government and Community Programs Supporting Children with Medical Complexity, Children (Basel). 2017;4(5):35.
- Kuo DZ, Houtrow AJ. Council on Children with Disabilities. Recognition and management of medical complexity. Pediatrics. 2016;138(6):e20163021.
- Cohen E, Kuo DZ, et al. Children with medical complexity: an emerging population for clinical and research initiatives. Pediatrics. 2011; 127(3):529–38.
- Kuo D, Cohen E, et al. A national profile of caregiver challenges among more medically complex children with special health care needs. Arch. Pediatr. Adolesc. Med. 2011; 165(11):1020–6.

La Rivista Italiana delle Malattie Rare

ANNO V - N. 1 FEBBRAIO 2021
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: Marcella Ronca
Segreteria di Redazione: Arianna Nespolon - arianna.nespolon@medpointsrl.it
Stampa: MAGICGRAPH SRL - Busto Arsizio (VA)

@ 2021 **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.

UNIAMO
FEDERAZIONE ITALIANA MALATTIE RARE
Rare Diseases Italy

RARE DISEASE DAY

#RAREDISEASEDAY #UNIAMOLEFORZE

In Italia i malati rari sono 2 milioni: 1 su 5 è un bambino.

UNIAMO LE FORZE per non lasciare nessuno indietro.

28 FEBBRAIO 2021

www.malattierarealcentro.it

con il contributo non condizionato di:

Chiesi
Global Rare Diseases




rare strength
forza rara
Sobi porta qualcosa di raro alle malattie rare:
la forza della nostra focalizzazione,
la forza della nostra agilità, la forza delle nostre
persone, con le loro potenzialità e competenze.
Ecco perché diciamo: rare strength, forza rara.
sobi
rare strength