ISSN: 2612-2588

MR la Rivista

La Rivista Italiana delle Malattie Rare



review

Immunodeficienza comune variabile

Sindrome del Cri du Chat: un modello di studio per una malattia rara

il caso clinico

Calcolosi renale secondaria a cistinuria: un percorso ad ostacoli tra diagnosi e cura

Trentacinque anni di follow-up in un paziente affetto da porfiria epatoeritropoietica

diagnosi clinica

Fare luce (e diagnosi) sulla neuropatia ottica ereditaria di Leber

pagina dismorfologica

La sindrome di Crisponi/sudorazione indotta dal freddo

anno V
giugno 2021
numero 2

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

La Rivista Italiana delle Malattie Rare

ANNO V - N. 2 GIUGNO 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.

sommario

la Rivista
La Rivista Italiana delle Malattie Rare

editoriale

Liberi! *B. Bembi* 5

review

Immunodeficienza comune variabile *L. Romaggioli, G. Cusano, I. Quinti, C. Milito* 6

Novità sulla sindrome del Cri du Chat: un modello di studio per una malattia rara
A. Guala, A. Liava, A. Cistaro, M.E. Liverani, M. Malacarne, C. Baldo, D. Coviello, C. Danesino 9

l'opinione

Malattie rare: modalità di accesso ai farmaci orfani, innovativi e off-label
P. Crosasso, D. Bettoni, M. Tonelli, T.E. Testa 13

il caso clinico

Calcolosi renale secondaria a cistinuria: racconto di un percorso
ad ostacoli tra diagnosi e cura *M.E. De Ferrari* 16

Trentacinque anni di follow-up in un paziente affetto da porfiria epatoeritropoietica
M. De Canio, M. Teoli, L. Barbieri, M. Ardigò 19

diagnosi clinica

Fare luce (e diagnosi) sulla neuropatia ottica ereditaria di Leber *D. Centonze, C. La Morgia* 22

pagina dismorfologica

La sindrome di Crisponi/sudorazione indotta dal freddo *L. Crisponi, G. Zampino, G. Crisponi* 23

ricerca e innovazione

Empagliflozin nella glicogenosi tipo Ib: un successo della medicina traslazionale
A. Rossi, G. Parenti, T.G.J. Derks 26

il farmaco

La gestione dei farmaci esteri: normativa di riferimento
e fasi di acquisizione *A. Esposito, C. Panico, M. Medaglia* 30

letteratura

Empagliflozin e glicogenosi Ib: un caso clinico *A. Rossi* 32

Immunoglobuline sottocute nelle PID *S. Baldovino, E. Daina* 34

dalle reti europee

RITA, la ERN per le immunodeficienze e le malattie autoinfiammatorie
ed autoimmuni rare *M. Gattorno* 36

la voce delle associazioni

AIP - Associazione Immunodeficienze Primitive *A. Segato* 38

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; **Marco Ardigò**, Roma; **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

Liberi!

Nella ricerca del significato di libertà mi colpisce la dicotomia tra la sua percezione "in negativo", come assenza di uno stato di sottomissione, di costrizione o di fine di un'oppressione e quella "in positivo", che mette in primo piano l'autonomia e la possibilità individuale di scelta.

Ambedue hanno a che fare con la fine di questo lungo periodo di costrizioni collettive ed individuali, cui l'emergenza pandemica ci ha vincolati. "Abbiamo riguadagnato la libertà! Possiamo fare di nuovo quello che vogliamo riappropriandoci in primis del diritto di divertirci" così ho sentito recitare alla radio, con parole scontate, un habitué del "fare aperitivo".

Fin da bambino ho pensato che la scienza fosse libertà, che la conoscenza fosse indispensabile all'uomo per affrancarsi dalle catene che lo opprimono: la miseria, l'ignoranza, la stupidità. Questo ho pensato di trasmettere a mia figlia, ai giovani colleghi che ho aiutato a crescere professionalmente e, a volte, ai pazienti e ai loro genitori. In quest'ultimo anno invece la realtà ha capovolto questo pensiero, che mi sembrava fondante, inamovibile: la scienza sembra essere diventata oppressione, nemica della libertà, strumento di controllo sociale. La partita è stata presentata troppo spesso come "scienziati cattivi", che ci vogliono tutti chiusi in casa, contro i saccenti paladini della libertà del mojito.

Ora si sente dire che finalmente la situazione è cambiata, il virus è controllato, meno cattivo e siamo di nuovo liberi, liberi di fare quello che vogliamo. È così veramente? C'è il "libera tutti" che ci toglie da responsabilità e doveri? Vedremo. Non è questo il luogo per entrare in una discussione etico-politica sui comportamenti sociali che la pandemia ha indotto.

Mi piacerebbe però poter ridare alla scienza il suolo ruolo storico di progresso, perché ci ha dimostrato che:

- *dove il suo insegnamento è stato disatteso o negato (vedi il Brasile, la Svezia d'inizio pandemia, gli USA di Trump, il Regno Unito dell'era pre-malattia del loro premier, le comunità no-vax) la morte ha mietuto abbondantemente le sue vittime;*
- *dove le decisioni dei politici hanno tenuto conto delle indicazioni degli scienziati e dei medici, la pandemia è stata vinta con il contenimento sociale e con l'uso dei vaccini indifferentemente dal tipo e prassi vaccinale.*

Ma allora è di nuovo la scienza che ci riporta la libertà, sconfiggendo questo tempo buio ed i suoi debris oscurantisti! Sono felice, il bambino ritorna a sognare scoperte e libertà. Ben ritornato tempo della normalità che ci riporti a parlare di cure per quello che COVID-19 non è, e per quelli che, ahimè, hanno sofferto molto in quest'ultimo anno.

Venendo al nostro numero di giugno 2021 possiamo incontrare i bisogni dei pazienti con immunodeficienze e la voce della loro associazione e della Rete Europea. Pazienti che forse più di altri hanno percepito nella quotidianità la paura del COVID-19.

Troviamo poi due apporti interessanti sul mondo dei farmaci rari. Il primo ci presenta i risultati dell'uso dell'empagliflozin, un inibitore del meccanismo del trasporto del sodio-glucosio nella Glicogenosi tipo 1b; il secondo (articolato in due contributi) tratta il tema dell'accesso ai farmaci orfani e della loro importazione dall'estero. Scogli cruciali spesso presenti sulla strada dei clinici. La pagina dismorfologica è sempre didattica e porta a fare il punto sulla sindrome di Crisponi/sudorazione indotta dal freddo, mentre la sezione dei casi clinici ci fa incontrare il network italiano delle patologie della cute attraverso una "porfiria rara". L'obiettivo è sempre lo stesso: aumentare conoscenze e consapevolezza sull'urgenza della diagnosi tempestiva delle malattie rare, soprattutto quando sono disponibili trattamenti come per la LHON.

Insomma, superiamo la pandemia più forti e più liberi, nella possibilità di ristabilire la normalità di cura dei nostri malati rari.

Bruno Bembi



review

Laura Romaggioli[1], Giuseppina Cusano[1], Isabella Quinti[2], Cinzia Milito[2]
[1]Centro di Riferimento Regionale per le Immunodeficienze Primitive, Azienda Ospedaliera-Universitaria Policlinico Umberto I, Roma;
[2]Dipartimento di Medicina Molecolare, Sapienza Università di Roma

Immunodeficienza comune variabile

L'immunodeficienza comune variabile (ICV) è la più frequente immunodeficienza primitiva sintomatica, con una prevalenza di 1:25.000. Comprende un gruppo eterogeneo di disordini immunitari caratterizzati da ipogammaglobulinemia, aumentata suscettibilità alle infezioni e un ampio spettro di comorbidità. Colpisce adulti e bambini con un picco di insorgenza dei sintomi tra la prima e la terza decade e una distribuzione simile nei due sessi. L'eterogeneità e il diverso grado di severità di manifestazioni cliniche rendono difficile una diagnosi precoce, che è solitamente posta con un ritardo medio di 5 anni.

Eziopatogenesi

Il maggior numero di casi è sporadico; il 10-25% dei casi è familiare, con un'ereditarietà autosomica dominante. In alcuni pazienti è stata identificata una mutazione di un gene coinvolto nella maturazione e differenziazione dei linfociti B (TACI, BAFF-R, CD19). I meccanismi patogenetici non sono ad oggi ancora completamente noti. Alcuni pazienti hanno un numero normale di linfociti B circolanti con alterazioni della differenziazione terminale o della differenziazione in linfociti di memoria e/o plasmacellule. Indipendentemente dal meccanismo patogenetico sottostante, il difetto comune è l'insufficiente produzione anticorpale.

L'ICV comprende un gruppo di disordini caratterizzati da ipogammaglobulinemia, aumentata suscettibilità alle infezioni e varie comorbidità

Quadro clinico

L'ICV presenta un'ampia varietà fenotipica: da forme scarsamente sintomatiche a quadri molto severi, con estrema suscettibilità alle infezioni, manifestazioni autoimmuni, immunodisregolazione, disordini linfoproliferativi e neoplasie.

Complicanze infettive

Il quadro clinico può essere caratterizzato da infezioni ricorrenti e gravi del tratto respiratorio superiore ed inferiore (sinusiti, otiti, bronchiti e polmoniti), da batteri capsulati (*S. pneumoniae, H. influenzae*). Come complicanza delle infezioni, è frequente il riscontro di bronchiectasie e di deficit respiratori ostruttivi e restrittivi. Particolarmente frequenti sono le infezioni del tratto gastrointestinale, da virus e parassiti, quali *Giardia lamblia* e *Campylobacter jejuni*. Sono anche descritte infezioni da patogeni atipici, quali *Mycoplasma spp* e *Ureaplasma urealyticum*. Le infezioni da patogeni opportunisti (*Pneumocystis jirovecii*) non sono tipiche e devono far sospettare un associato deficit dell'immunità cellulare o una diagnosi alternativa (Fig.1).

Complicanze non infettive

Le complicanze infiammatorie non infettive quali manifestazioni autoimmuni, malattia polmonare, linfoproliferazione e neoplasie sono presenti nel 70% dei casi. Spesso si associano ad una prognosi più grave e a una ridotta qualità di vita.

Autoimmunità

In un terzo dei pazienti, le manifestazioni autoimmuni costituiscono il sintomo d'esordio. Le più comuni sono le citopenie quali porpora trombocitopenica idiopatica, anemia emolitica autoimmune e neutropenia autoimmune. È inoltre riportata l'associazione con altre patologie autoimmuni quali artriti, uveiti, vasculiti, tiroiditi, vitiligo e cirrosi biliare primitiva.

Coinvolgimento gastrointestinale ed epatico

La frequenza delle manifestazioni gastrointestinali è variabile (20-60%). I sintomi gastrointestinali includono gastrite atrofica, anemia perniciosa, iperplasia nodulare linfoide, diarrea cronica e celiachia. Alcuni pazienti

In un terzo dei pazienti le manifestazioni autoimmuni costituiscono il sintomo d'esordio

sviluppano un'enteropatia cronica, di tipo infiammatorio, con malassorbimento. Non è infrequente l'ipertensione portale non cirrotica da iperplasia nodulare rigenerativa del fegato.

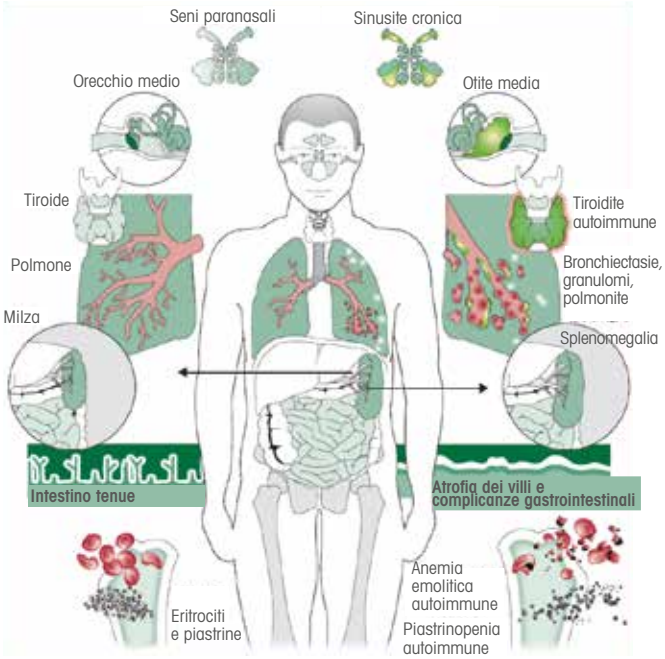
Malattia granulomatosa sistemica

La malattia granulomatosa colpisce il 10-20% dei pazienti, coinvolge diversi organi (fegato, milza) e si associa a manifestazioni autoimmuni. Istologicamente i granulomi non caseosi somigliano a quelli della sarcoidosi. A livello polmonare si associano ad infiltrati linfoidi determinando la "malattia granulomatosa linfocitica polmonare interstiziale" (granulomatous lymphocytic interstitial lung disease, GLILD). Ad oggi, la patogenesi della GLILD non è completamente chiarita ma sembra riconducibile ad una condizione di immunodisregolazione. La GLILD determina un rapido decadimento della funzionalità respiratoria ed è associata ad una prognosi clinica peggiore.

Neoplasie

Rispetto alla popolazione generale, nei pazienti con ICV è stata osservata un'aumentata prevalenza di neoplasie ematologiche e cancro gastrico. Le neoplasie più comunemente diagnosticate sono i linfomi B e l'adenocarcinoma gastrico. In uno studio italiano su pazienti con ICV, il cancro gastrico è il secondo tumore diagnosticato in ordine di frequenza e la prima causa di morte.

fig. 1 **Organi coinvolti nella patogenesi della ICV**



Modificata da Liverani et al. 2019

Diagnosi

I criteri diagnostici elaborati dall'ESID (European Society for Immunodeficiencies) nel 2019 permettono di porre diagnosi di ICV in soggetti di età > 4 anni se presentano almeno una delle seguenti condizioni cliniche:

1. aumentata suscettibilità ad infezioni, manifestazioni autoimmuni, malattia granulomatosa, linfoproliferazione policlonale, familiarità per difetti anticorpali;
2. marcata riduzione di IgG e IgA e/o bassi livelli sierici di IgM (in due misurazioni, con valori < a due deviazioni standard rispetto al valore normale per fascia di età);
3. scarsa risposta anticorpale ai vaccini (e/o assenza di isoemoagglutinine).

Per porre diagnosi vanno escluse altre cause di ipogammaglobulinemia e difetti dei linfociti T.

Elevati livelli di IgE o IgM devono orientare verso altri tipi di immunodeficienze o fenomeni di disregolazione del sistema immunitario (Tab.1).

Terapia

Terapia sostitutiva con immunoglobuline

La terapia sostitutiva con immunoglobuline riduce la mortalità, l'incidenza delle complicanze infettive e contribuisce al miglioramento della qualità di vita. Attualmente, le immunoglobuline possono essere somministrate per via endovenosa (IVIG), sottocutanea (SCIG) e sottocutanea facilitata (fSCIG). Le IVIG sono di solito ben tollerate, tuttavia, effetti collaterali sistemici (febbre, cefalea, vomito, mialgia, dolore addominale) possono manifestarsi sia in acuto che dopo ore dall'infusione. Le reazioni moderate acute e ritardate possono essere prevenute con l'utilizzo di corticosteroidi pre- e/o post-infusione. Le reazioni anafilattiche severe sono molto rare. La somministrazione sottocutanea è in genere ben tollerata e può essere effettuata a domicilio; può associarsi ad eventi avversi di breve durata in sede di inoculo (eritema ed edema). Il dosaggio di IgG sostitutive varia tra 300-600 mg/kg ogni 3-4 settimane con

tab. 1 Diagnosi differenziale di ipogammaglobulinemia

Farmaco-indotta: agenti antimalarici, captopril, carbamazepina, glucocorticoidi, fenclofenac, sali d'oro, penicillamina, fenitoina, sulfasalazina, anticorpi monoclonali anti-CD20 (rituximab)
Difetti di un singolo gene e altri difetti genetici: atassia teleangectasia, forme autosomiche recessive di SCID e altre forme di immunodeficienza combinata, sindrome da iper-IgM, carenza di transcobalamina II e ipogammaglobulinemia, agammaglobulinemia X-linked, disturbo linfoproliferativo X-linked (associato a EBV), SCID X-linked
Malattie infettive: HIV, infezione congenita da virus della rosolia, infezione congenita da citomegalovirus, infezione congenita da toxoplasma gondii, EBV
Anomalie cromosomiche: monosomia 22, trisomia 8, trisomia 21
Altri disturbi sistemici e/o metabolici: immunodeficienza causata da un'eccessiva perdita di immunoglobuline (nefrosi, ustioni gravi, linfangectasia, enteropatia con perdita di proteine)
Tumori: leucemia linfatica cronica, immunodeficienza con timoma, linfoma non Hodgkin, gammopatia monoclonale (mieloma multiplo, macroglobulinemia di Waldenstrom)

Modificata da Liverani et al. 2019

Per porre diagnosi vanno escluse altre cause di ipogammaglobulinemia e difetti dei linfociti T

l'obiettivo di mantenere i livelli plasmatici di IgG a valori >500 mg/dl, per ridurre il rischio infettivo. È necessario individualizzare la terapia in pazienti con comorbidità quali bronchiectasie, enteropatia e splenomegalia che richiedono dosaggi più alti per rimanere liberi da infezioni. La scelta della via di somministrazione va concordata con il paziente e sulla base della disponibilità di accessi venosi, patologie concomitanti e compliance del paziente. Le attuali vie di somministrazione presentano un'efficacia sovrapponibile nel prevenire gli episodi infettivi. Recenti studi clinici dimostrano che le SCIG hanno migliorato la qualità di vita dei pazienti grazie alla gestione domiciliare della terapia.

Terapia delle infezioni

Sebbene la terapia sostitutiva riduca il rischio infettivo, è spesso necessario ricorrere a terapia antimicrobica per prevenire le complicanze. Le infezioni ricorrenti delle alte vie respiratorie esitano in sinusiti croniche per le quali è utile la profilassi antibiotica con macrolidi o amoxicillina. Nei pazienti con insufficienza respiratoria e bronchiectasie, l'uso di corticosteroidi e broncodilatatori e la fisiokinesiterapia respiratoria possono prevenire o rallentare la progressione del danno respiratorio. Un recente trial randomizzato di fase II ha evidenziato che l'utilizzo di profilassi antibiotica con macrolidi a basse dosi sia efficace nel prevenire le riacutizzazioni polmonari.

Terapia delle manifestazioni autoimmuni e granulomatose

Le terapie utilizzate ad oggi non incidono sulle complicanze autoimmuni e infiammatorie, che contribuiscono significativamente alla morbidità e mortalità dei pazienti. Nei pazienti con citopenia autoimmune è indicato l'utilizzo di steroidi a dosaggi standard (1-2 mg/kg/die) mentre nei casi refrattari vi è indicazione all'uso di rituximab. Nei pazienti con coinvolgimento intestinale vengono prescritti mesalazina e budesonide in associazione a basse dosi di steroidi. Nei pazienti con quadri infiammatori severi o refrattari può essere utilizzato infliximab. Nei pazienti con malattia granulomatosa il trattamento è empirico; possono essere usati corticosteroidi ad alte dosi mentre immunosoppressori quali azatioprina, micofenolato o ciclosporina hanno dimostrato effetti variabili. L'utilizzo di rituximab nella GLILD migliora il danno e la funzione polmonare.

Prognosi

Le comorbidità non infettive peggiorano la prognosi dei pazienti. La sopravvivenza globale è migliorata significativamente dopo l'introduzione della terapia sostitutiva. Ad oggi, la sopravvivenza stimata è di oltre il 50% a 40 anni dalla diagnosi, in particolar modo nei pazienti che non sviluppano neoplasie.

Bibliografia

- Seidel MG, Kindle G, Gathmann B, et al. The European Society for Immunodeficiencies (ESID) Registry Working Definitions for the Clinical Diagnosis of Inborn Errors of Immunity. J Allergy Clin Immunol Pract. 2019;7(6):1763-1770.
- Ameratunga R, Allan C, Woon ST. Defining Common Variable Immunodeficiency Disorders in 2020. Immunol Allergy Clin North Am. 2020;40(3):403-420.
- Bonilla FA. Personalized therapy for common variable immunodeficiency. Allergy Asthma Proc. 2020;41(1):19-25.
- Gupta S, Pattanaik D, Krishnaswamy G. Common Variable Immune Deficiency and Associated Complications. Chest. 2019;156(3):579-593.
- Milito C, Pulvirenti F, Cinetto F, et al. Double-blind, placebo-controlled, randomized trial on low-dose azithromycin prophylaxis in patients with primary antibody deficiencies. J Allergy Clin Immunol. 2019;144(2):584-593.e7.
- Ng J, Wright K, Alvarez M, et al. Rituximab Monotherapy for Common Variable Immune Deficiency-Associated Granulomatous-Lymphocytic Interstitial Lung Disease. Chest. 2019;155(5):e117-e121.



review

Andrea Guala[1], Alexandra Liava[2], Angelina Cistaro[3], Maria Elena Liverani[4], Michela Malacarne[5], Chiara Baldo[5], Domenico Coviello[5], Cesare Danesino[6]
[1]SOC Pediatria, Ospedale Castelli, Verbania; [2]SOC NPI, Ospedale Castelli, Verbania; [3]Servizio di Medicina Nucleare, Salus Alliace Medical, Genova; [4]già UOC Pediatria, Azienda Ospedaliera Universitaria S. Andrea, Roma; [5]Laboratorio di Genetica Umana, IRCSS Giannina Gaslini, Genova; [6]Dipartimento di Medicina Molecolare, Università di Pavia, Pavia

Novità sulla sindrome del Cri du Chat: un modello di studio per una malattia rara

La sindrome del Cri du Chat (CdC) (OMIM 123450), descritta per la prima volta da Lejeune e collaboratori nel 1963, è associata ad una delezione del braccio corto del cromosoma 5. L'incidenza va da 1:15.000 a 1:50.000 nati vivi; attualmente in Italia si segnalano 2-4 casi all'anno. Le caratteristiche cliniche tipiche includono un pianto acuto, simile al miagolio di un gatto, microcefalia, un fenotipo facciale che si modifica con l'età ed un severo ritardo psicomotorio e mentale, compromesso su vari versanti, che correla con le dimensioni della delezione sul cromosoma 5, con delezioni e/o duplicazioni in altri cromosomi (presenti in circa il 10-20 % dei casi), e con fattori ambientali quali una presa in carico educativa precoce, soprattutto se intensiva ed a domicilio.
Negli ultimi 20 anni sono state acquisite nuove informazioni sulla malattia che hanno modificato la presa in carico e la storia clinica.

Genetica

La comparsa della malattia non correla con l'età materna o paterna ma la maggior parte delle delezioni coinvolge il cromosoma paterno; nell'80-90% dei casi è terminale, nel 10-20% è interstiziale. Circa l'80% delle delezioni è sporadica, il 10% deriva da una traslocazione parentale bilanciata, il 10% è causato da riarrangiamenti cromosomici più rari. Si è individuata una regione critica tra le bande 5p15.2 e 5p15.3; la banda 5p15.2 sembra associata a microcefalia, deficit intellettivo e alcune caratteristiche facciali, la banda 5p15.3 al caratteristico pianto ed al ritardo del linguaggio. Ulteriori studi hanno individuato geni candidati per specifici segni clinici: CTNND2 è stato associato a deficit intellettivo grave, SEMA5A sembrerebbe associato ai disturbi dello spettro autistico, TERT alla variabilità fenotipica.
La diagnosi genetica può essere fatta mediante cariotipo o, meglio, mediante Array-CGH.
Dai primi anni `90 l'Associazione Bambini CdC ha supportato la creazione di una raccolta di campioni biologici di quasi 150 pazienti, e in molti casi anche dei genitori, oggi gestita dalla Biobanca del Laboratorio di Genetica Umana dell'IRCCS Gaslini di Genova.

Aspetti neurologici e neuroimaging

Le tappe dello sviluppo psicomotorio sono rallentate, ma la maggior parte dei giovani adulti è in grado di comunicare e di deambulare autonomamente. Tutti i pazienti presentano segni cerebellari, disprassia globale e del distretto oro-linguale e rinolalia; la microcefalia è costante. Il ritardo cognitivo è più spesso medio o grave; ma le performances psicosociali dipendono molto dalla precocità ed intensità della presa in carico psicomotoria ed educativa (1). A volte i ragazzi sono autonomi nell'igiene personale e nell'alimentazione; molti sono in grado di formulare frasi complete, alcuni hanno una produzione linguistica limitata a singole parole o suoni finalizzati. Uno studio italiano (submitted, 2021) sulla produzione vocale in 63 bambini ed adulti con CdC (15 bambini maschi, 13 bambine femmine, 20 maschi adulti, 15 femmine adulte) ha dimostrato una serie di anomalie della produzione della voce che possono guidare la riabilitazione logopedica migliorando l'intelligibilità comunicativa (Tab. 1).
Ai fini di specificare il fenotipo neuroradiologico e correlarlo a specifiche delezioni, sono state valutate

Le caratteristiche cliniche tipiche includono un pianto acuto, microcefalia ed un severo ritardo psicomotorio e mentale

Alcune anomalie riscontrate nella produzione vocale possono guidare la riabilitazione logopedica migliorando l'intelligibilità comunicativa

le RMN di 14 pazienti (2). Il reperto più comune è l'ipoplasia isolata del ponte (13/14), seguita dall'ipoplasia del corpo calloso (11/14) e del verme cerebellare (7/14), da anomalie dei ventricoli laterali (10/14) e da alterazioni di struttura della corteccia cerebrale (6/14), per lo più polimicrogiria frontoparietale bilaterale (4/6). Altro reperto, mai riportato, è stata l'ipoplasia del nervo ottico (3/14). In questo studio, infine, si è evidenziato che la regione 5p15.33-15.2 è associata all'ipoplasia del ponte, mentre altre regioni cromosomiche sono correlate all'ipoplasia del verme ed alle anomalie dei ventricoli e dello sviluppo corticale.

Spesso i genitori riportano una ridotta sensibilità dolorifica al calore. Questo riscontro correla con lesioni cutanee autoinflitte anche gravi soprattutto sulle braccia e sulle mani (skin picking, SP) (3). Lo SP è presente nell'85% dei casi e può esordire già nel primo anno di vita. Le anomalie cerebellari e le alterate vie di comunicazione fra cervelletto e corteccia sono una possibile causa dello SP.

Un recente lavoro su 6 soggetti ha va-

Nei soggetti con fenotipo severo la valutazione del metabolismo cerebrale mediante PET evidenzia ipermetabolismo corticale

tab. 1 **Analisi spettrografica della voce di pazienti con CdC: anomalie riscontrate nella produzione verbale e/o vocale**

- Postura scorretta
- Rigidità muscolatura toraco addominale
- Attacco vocale rigido, colpi glottide (adulti 66%, pediatrici 58%)
- Incoordinazione pneumofonica, respirazione orale o non corretta alternanza con respirazione nasale
- Disturbi fase orale deglutizione/masticazione deficitaria (adulti 34%, pediatrici 36%), disprassie buccolinguali

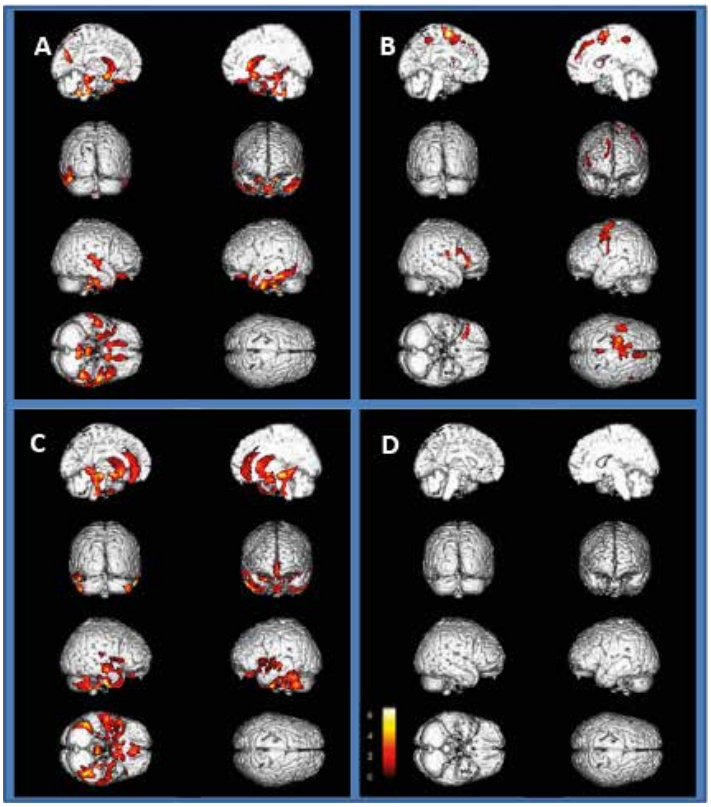
Condizionano la coordinazione di tutto il sistema pneumo-fono-articolatorio

- Ridotto numero armoniche (adulti 40%, pediatrici 71%)
- Rumore di fondo nei tracciati spettrografici (adulti 42%, pediatrici 57%)
- Monotonia melodica
- Linguaggio spontaneo veloce o rallentato
- Disturbi fonetici e fonologici

Penalizzano la intelligibilità della comunicazione verbale per l'ascoltatore (non per genitori ed educatori che frequentemente ne sono gli interpreti)

Solo il 46% di soggetti ha effettuato terapia logopedica (escludendo i minori di 3 anni)

fig. 1 **Rendering tridimensionale del cervello**



Mostra le regioni in cui la fissazione di 18F-FDG differisce tra paziente con CdC e soggetti-controllo (threshold P< 0.001, non corretto per multipli confronti a livello di voxel).

Il colore è graduato in termini di z-score.
(A e B) Ipometabolismo (A) e ipermetabolismo (B) in paziente con fenotipo severo.
(C e D) Ipometabolismo (C) e ipermetabolismo (D) in pazienti con fenotipo lieve. Da notare come il paziente con fenotipo lieve non mostra aree di incremento del metabolismo glucidico (D).

tab. 2 Schema di follow-up medico per i pazienti con sindrome del CdC

Indagini	Nascita	M					A												
		1	3	6	9	12	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	15	20	etc
Cariotipo	•																			
Screening neonatali	•																			
Controllo cardiologico	•			•																
Controllo pediatrico	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•		
Controllo NPI	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
Controllo oculistico	•			•		•	•	•	•			•			•			•	•	•
Controllo ortopedico	•					•			•					•						s.o.
Controllo ORL	OAEs	ABR					•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	s.o.
Controllo odontoiatrico	•					•	•				•	•	•	•	•	•		•	•	•
Vaccinazioni		Secondo calendario vaccinale nazionale																		
Controllo medicina del sonno									•								•			s.o.
Visita anestesiologica					•															
Eco anche e reni			•																	

Modificata da Liverani et al. 2019

lutato il metabolismo cerebrale mediante la tomografia ad emissioni di positroni (PET). Lo studio ha mostrato una significativa riduzione del metabolismo, in parte correlabile con alcune caratteristiche cognitivo-comportamentali, nel lobo temporale di sinistra; è stato anche evidenziato un incremento del metabolismo nella corteccia motoria destra dei soggetti con fenotipo severo (Fig. 1) (4).
Risultati analoghi sono stati segnalati in due gemelli monozigoti, mosaici per la delezione 5p, in cui un incremento del metabolismo corticale è presente solo nel fratello con fenotipo severo (submitted, 2021). Sembrerebbe che l'ipermetabolismo corticale rifletta una neuroinfiammazione associata ad attivazione astrocitaria o microgliale ed abbia un ruolo nell'espressione delle caratteristiche cliniche più gravi legate al movimento.

Fondamentale che i pazienti siano seguiti da specialisti che conoscono la sindrome, la sua evoluzione ed i limiti della "care"

Follow-up clinico

Alcuni problemi sono più frequenti nei pazienti con sindrome CdC; occorre quindi che i pazienti siano seguiti da specialisti che conoscono la sindrome, la sua evoluzione ed i limiti della "care". La tabella 2 schematizza il follow-up utile per anticipare la diagnosi delle principali problematiche il più precocemente possibile alle diverse età.
La scoliosi è frequente ed ha un'evoluzione rapida, soprattutto nell'adolescenza. Occorre un controllo serrato per una diagnosi precoce e una presa in carico da parte di un ortopedico che conosca la sindrome.
Il fenotipo occlusale è spesso anomalo (affollamento, morso aperto, palato ogivale) e può condizionare sia la funzione deglutitoria che la respirazione notturna, compromettendo la qualità del sonno; inoltre le malocclusioni e la scarsa igiene orale incrementano il rischio di carie, che provoca una sintomatologia dolorosa a volte non precisamente localizzata ed episodi infettivi. Occorre quindi una precoce presa in carico odontoiatrica presso un centro competente nella gestione dei disabili.
Un buon visus consente di sfruttare al meglio le opportunità dei nuovi approcci riabilitiativo-pedagogici (quali la comunicazione aumentativa alternata o la comunicazione facilitata) e di apprezzare un programma televisivo, sfogliare un fumetto, o giocare ad un videogioco. Cataratta, grave miopia, problemi retinici e del nervo ottico possono compromettere la funzione visiva dei pazienti CdC. Non appena la collaborazione del bambino lo consenta è consigliato un follow-up oculistico periodico.
Sono stati descritti deficit sensoriali che dipendono da un alterato funzionamento del SNC e meritano un corretto inquadramento diagnostico. Un SNC "travolto" da informazioni che non riesce ad organizzare non accetta insegnamenti né può

discriminare stimoli "importanti per la sopravvivenza".
Un aspetto peculiare è quello anestesiologico. Il tipico pianto neonatale è stato considerato indice di anomalie anatomiche della laringe, delle corde vocali e dell'epiglottide allarmando gli anestesisti per le procedure di intubazione. Una recente revisione su 51 pazienti sottoposti ad 80 anestesie non ha però riportato particolari problemi (5).
Dato che fino al 40% dei pazienti potrebbe necessitare prima o poi di sedazione, è consigliabile una visita anestesiologica presso l'ospedale di riferimento più vicino al domicilio all'interno dei bilanci di salute. Inoltre il paziente dovrà portare con sé una "anestetic card", redatta dagli anestesisti che conoscono il paziente e che riporti i principali problemi riscontrati.

La gestione del paziente in età adulta

La mortalità, del 10% circa, si concentra nel primo anno di vita; superato questo periodo la sopravvivenza è prolungata.
Il raggiungimento dell'età adulta ed anziana espone i pazienti alle patologie che affliggono i soggetti di pari età. Un'indagine su 321 casi censiti dalle associazioni di pazienti italiana e tedesca non ha identificato predisposizioni a particolari patologie neoplastiche (6).

Il passaggio dalla scuola ai centri diurni tende a far perdere ai pazienti le competenze acquisite, suggerendo la necessità di percorsi riabilitativi specifici per adulti

I genitori di pazienti adulti segnalano che le competenze acquisite tendono a perdersi, verosimilmente per la progressiva diminuzione degli stimoli con il passaggio dalla scuola ai centri diurni. Sembra che i ragazzi richiedano "allenamento costante", che non può essere esclusivamente delegato ai genitori.
Occorrono quindi percorsi riabilitativi ed educativi specifici per adulti ed anziani. Purtroppo ci si trincera frequentemente dietro ad una supposta scarsa collaborazione del paziente per limitarsi a prestazioni scadenti.
L'Associazione Bambini CdC offre un progetto educativo per formare le famiglie e gli operatori e ha registrato 25 conferenze su questi argomenti disponibili sul proprio canale YouTube.
Pedagogisti e terapisti dell'associazione seguono le famiglie e coordinano il programma riabilitativo collaborando con le scuole ed i servizi socio-assistenziali.
La crescita in famiglia, il precoce inizio delle stimolazioni, la fisioterapia, l'uso di tecnologie informatiche e la pratica sportiva hanno migliorato la qualità di vita e l'inserimento sociale dei pazienti e delle famiglie come dimostrato da un'indagine che ha indagato il benessere, la disabilità ed i costi diretti ed indiretti in 76 gruppi di pazienti/famiglie italiani (7).
Infine occorre citare gli abusi (sessuali, psicologici, fisici, da incuria o eccesso di cure) di cui possono essere oggetto i pazienti CdC che spesso non sono in grado di riconoscere e denunciare situazioni di sofferenza. A volte capita anche che il paziente abusi della pazienza e disponibilità dei caregivers rendendo insopportabile il loro carico assistenziale. È necessario valutare anche questi aspetti individuando i segnali di pericolo nei comportamenti quotidiani e ascoltando le richieste di aiuto della famiglia.

***Per maggiori informazioni**: Associazione Bambini CdC, www.criduchat.it, tel. 055-828683, mail: abc@criduchat.it.*

Bibliografia

1. Guala A, Spunton M, Tognon F, et al. Psychomotor development in Cri du Chat syndrome: comparison in two Italian cohorts with different rehabilitation methods. Sci World J. 2016;16:3125283.
2. Villa R, Fergnani VGC, Silipigni R, et al. Structural brain anomalies in Cri-du-Chat syndrome: MRI findings in 14 patients and possible genotype-phenotype correlations. Eur J Paediatr Neurol. 2020;28:110-119.
3. Spunton M, Guala A, Liverani ME, et al. Skin picking disorder in 97 Italian and Spanish Cri du chat patients. Am J Med Genet A. 2019;179:1525-1530.
4. Cistaro A, Quartuccio N, Piccardo A, et al. 18F-fluorodexyglucose Position Emission Tomography identifies altered brain metabolism in patients with Cri du Chat syndrome. J Nucl Med. 2020;61:1195-9.
5. Guala A, Spunton M, Cerruti Mainardi P, et al. Anesthesia in Cri du Chat syndrome: Information on 51 Italian patients. Am J Med Genet. 2015;167A:1168-70.
6. Guala A, Spunton M, Kalantari S, et al. Neoplasia in Cri du Chat Syndrome from Italian and German Databases. Case Rep Genet. 2017;17:5181624.
7. Kodra Y, Cavazza M, de Santis M, Guala A, et al. Social Economic Costs, Health-Related Quality of Life and Disability in Patients with Cri Du Chat Syndrome. Int J Environ Res Public Health. 2020;17:5951.

Paola Crosasso[1], Daria Bettoni[2], Martina Tonelli[3], Tullio Elia Testa[2]
[1]SC Farmacie Ospedaliere ASL Città di Torino; [2]UOC Farmacia ASST Spedali Civili di Brescia;
[3]AOU Città della Salute e della Scienza di Torino



Malattie rare: modalità di accesso ai farmaci orfani, innovativi e off-label

Per molte malattie rare (MR) manca un'efficace terapia, perciò è fondamentale garantire l'accesso ai nuovi farmaci, anche prima che si sia concluso l'iter autorizzativo europeo e che se ne sia deciso il rimborso a livello nazionale.
La necessità di un Early Access alle terapie è presente in tutti quegli ambiti in cui pazienti affetti da una patologia grave non hanno opzioni terapeutiche. Il problema è particolarmente rilevante in Italia, dove, tra la valutazione dell'EMA e l'effettiva disponibilità del farmaco possono trascorrere anche due anni. La conoscenza di questi percorsi a tutela dei bisogni terapeutici non soddisfatti è necessaria per operare scelte prescrittive sicure, appropriate ed efficaci, nonché per portare proposte utili per il miglioramento e la semplificazione della normativa, garantendo un maggiore e più rapido accesso alle nuove terapie.

Legge 648/96

Quando un farmaco per il trattamento di una MR non è registrato per quella patologia o non è in commercio, è opportuno verificare che sia inserito negli elenchi della L.648/96, verificandone i criteri di inclusione ed esclusione per cui ne è stato approvato l'uso.
La richiesta di inserimento richiede una valutazione da parte della Commissione Tecnica Scientifica di AIFA che provvede a stilare un elenco, periodicamente rivalutato, di farmaci forniti a carico del SSN. Sarebbe molto utile l'emissione di una lista specifica per l'off-label consolidato nell'ambito delle MR di facile consultazione per tutti i centri di riferimento.

Off-label: Legge 94/98 (cd. "Di Bella") e Leggi Finanziarie 2007 e 2008

La normativa attuale, disciplinando un ambito estremamente complesso, pone a tutela del paziente alcuni vincoli sulla disponibilità di evidenze scientifiche e studi di fase II, dal momento che le terapie off-label presentano un profilo rischio-beneficio atteso "incerto" non adeguatamente approfondito in ambito sperimentale.
D'altronde, soprattutto per le MR ed i tumori rari, è frequente che non siano stati condotti studi di fase II; da ciò nasce l'esigenza di rivedere la normativa per quest'ambito e per tutte le aree terapeutiche particolarmente critiche, come quello delle cure palliative e la pediatria, dove spesso, non essendo disponibili farmaci autorizzati, è necessario ricorrere a formulazioni galeniche magistrali.

Sarebbe utile tracciare gli usi off-label con un database nazionale per disporre di real world data di efficacia, sicurezza e spesa

Sarebbe necessario condurre sperimentazioni cliniche mirate per arrivare a conclusioni definitive su usi off-label, specie se consolidati, ma ancora privi di valutazioni adeguate di rischio/beneficio.
Non da ultimi vengono l'aspetto economico, difficile da sostenere per il paziente trattandosi spesso di terapie onerose e l'accesso a queste quando si tratta di medicinali H non acquistabili dal cittadino né vendibili dall'ospedale. Quest'ultima criticità si può risolvere con una prestazione, inclusiva della terapia, in solvenza, ma andrebbe opportunamente normata. Sarebbe utile tracciare gli usi off-label con un database nazionale per disporre di real world data di efficacia, sicurezza e spesa, in modo da valutarli per l'aggiornamento della L. 648/96 e delle liste per uso consolidato.

Fondo nazionale AIFA (Fondo 5%)

È un fondo istituito con la Legge n. 326 del 2003 per l'impiego, a carico del SSN, di farmaci orfani per il trattamento di MR e di farmaci che rappresentano una speranza di cura, in attesa della commercializzazione, per particolari e gravi patologie.

L'accesso al fondo nazionale AIFA consente il rimborso di farmaci anche ad alto costo che altrimenti resterebbero a carico della struttura ospedaliera o del paziente

L'accesso al fondo, effettuato per singolo paziente, consente il rimborso di farmaci anche ad alto costo che, essendo off-label e non potendo rientrare nell'uso compassionevole o essere ricondotti nell'ambito delle MR riconosciute esenti, resterebbero a carico della struttura ospedaliera o del paziente, quando non ricoverato.
Si tratta di una importante opzione che va valutata e, se possibile, percorsa, in quanto il fondo istituito ad hoc ne garantisce la fornitura a carico del SSN.

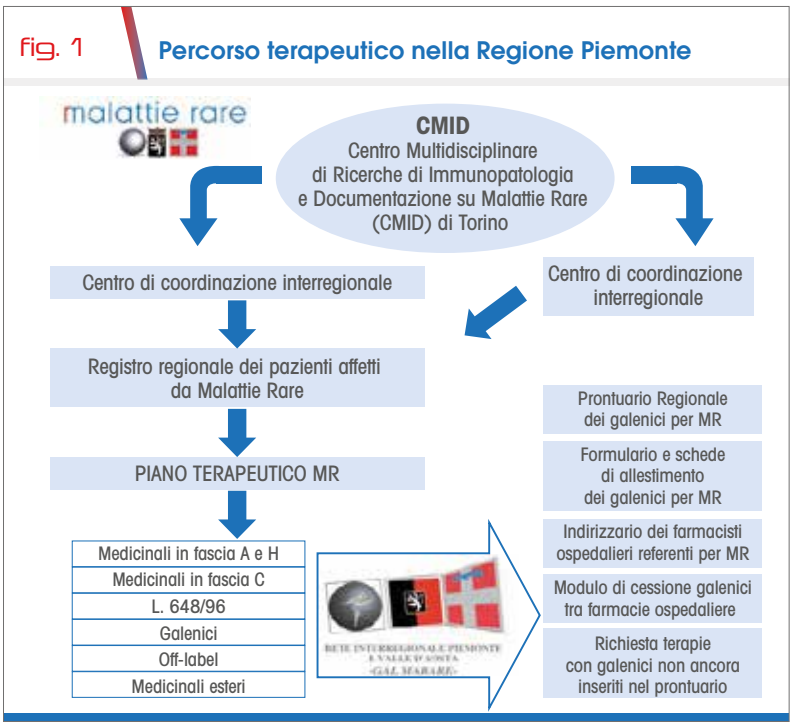
Importazione dei farmaci dall'estero

L'impiego del farmaco deve avvenire nel rispetto della normativa italiana e delle condizioni d'uso autorizzate nel paese di provenienza, cioè il medicinale deve essere utilizzato solo per le indicazioni terapeutiche per cui è registrato all'estero.
Questa limitazione può essere una criticità per indicazioni particolari, come le MR per cui possono non esserci farmaci registrati nemmeno all'estero, la normativa è chiara: non può essere fatto l'off-label di un farmaco non autorizzato in Italia.

Decreto Ministeriale 7/9/17 (expanded-access o uso terapeutico)

L'accesso alle cure attraverso tale DM può avvenire in due modalità: inserimento di un paziente non trattato nell'ambito di studi clinici, in un programma di uso terapeutico o per uso nominale, quando non ci sono programmi aperti (art. 3, comma 1).
Limitatamente alle MR ed ai tumori rari è introdotta la possibilità di utilizzare farmaci per cui sono disponibili soltanto dati di studi conclusi di fase I (art. 2), e che abbiano documentato l'attività e la sicurezza ad una determinata dose e schedula di trattamento, per indicazioni anche diverse da quella per la quale si richiede l'uso compassionevole. Lo stesso DM evidenzia, infatti, che in questi ambiti "è opportuno tenere in debita considerazione la difficoltà di condurre studi adeguatamente potenziati secondo le metodologie convenzionali".

fig. 1 **Percorso terapeutico nella Regione Piemonte**

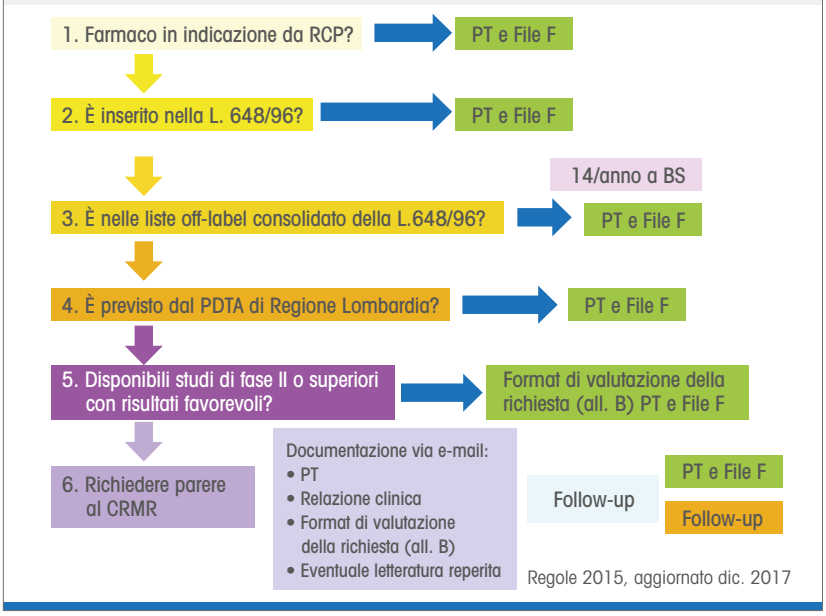


Fascia Cnn (non negoziata)

La legge Balduzzi consente la disponibilità in tempi brevi di nuovi medicinali, subito dopo l'autorizzazione regolatoria. Sono tuttora presenti criticità irrisolte, la mancanza di rimborsabilità blocca l'impiego di molti farmaci in fascia Cnn, poiché le ditte farmaceutiche non li commercializzano prima della rimborsabilità o perché i costi, in genere rilevanti, sono a carico della struttura ospedaliera. Talvolta, per il periodo di permanenza del medicinale in Cnn, la ditta farmaceutica è disponibile

alla vendita a prezzo simbolico, ma anche in questi casi l'opzione si presta a valutazioni differenti e non sempre positive: non tutte le aziende sanitarie sono disponibili all'acquisto prima della valutazione di inserimento nel prontuario e prima che AIFA e le singole Regioni pongano eventuali restrizioni sulla rimborsabilità o modalità di prescrizione. Per quanto riguarda le MR, solo in alcune Regioni è garantito l'accesso gratuito ai farmaci in fascia C e Cnn, se indicati nel piano terapeutico: a tale proposito sarebbe necessario porre una deroga, rendendo sempre possibile l'accesso almeno per gli ambiti in cui non sono disponibili terapie alternative.

fig. 2 **Regione Lombardia: percorso di valutazione di trattamento off-label per pazienti con MR**



I percorsi regionali

Diverse regioni hanno istituito dei percorsi ad hoc per semplificare l'accesso alle terapie innovative, consentendo, per le MR riconosciute, anche farmaci che non rientrano, ad esempio per le limitate evidenze scientifiche, nella normativa nazionale. Purtroppo questa possibilità risulta preclusa alle regioni in piano di rientro, si tratta di un vincolo che dovrebbe essere superato, tenendo conto che è un ambito in cui spesso mancano alternative terapeutiche. Le figure 1 e 2 mostrano a titolo esemplificativo i percorsi della Regione Piemonte e della Regione Lombardia.

Diverse regioni hanno istituito percorsi ad hoc per semplificare l'accesso alle terapie innovative consentendo anche l'uso di farmaci che non rientrano nella normativa nazionale

Maria Elisabetta De Ferrari
Nefrologia, Dialisi e Trapianto, ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda, Milano



Calcolosi renale secondaria a cistinuria: racconto di un percorso ad ostacoli tra diagnosi e cura

Prevalenza e manifestazione clinica

La calcolosi renale secondaria a cistinuria rappresenta una causa rara di calcolosi renale, con una prevalenza dell'1-2% nella popolazione adulta che sale al 6-8% nella popolazione pediatrica (1).
La calcolosi renale è l'unica manifestazione clinica della cistinuria (OMIM 220100), malattia ereditaria autosomica recessiva caratterizzata da un difetto di trasporto a livello del tubulo renale prossimale che non è in grado di riassorbire l'aminoacido cistina e gli altri dibasico aminoacidi (ornitina, lisina, arginina – acronimo C.O.L.A.).
Solo la cistina è insolubile nelle urine al pH fisiologico e precipita nelle vie urinarie formando i calcoli. La diagnosi solitamente viene formulata quando la cistina si riscontra come componente unico o predominante in un calcolo o nel caso di familiarità. La cistinuria colpisce globalmente circa 1/7000 nuovi nati, con ampie differenze demografiche, 1/2500 negli ebrei libici e 1/100.000 in Svezia; la prevalenza stimata in Europa e USA è di circa 1/10.000 individui (2-3).

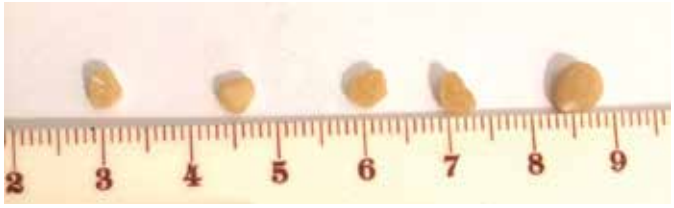
Giunge alla nostra attenzione Luca per una calcolosi recidivante calcica molto attiva in monorene congenito pelvico con severa morbilità urologica. In una occasione esame chimico di frammenti emessi: calcio ossalato. I primi esami metabolici non hanno documentato evidenti fattori di rischio per la calcolosi. Abbiamo inviato vari calcoli nel frattempo emessi (Fig. 1) per analisi cristallografica con esito di composizione di CISTINA PURA e dosaggio gascromatografico dei dibasico aminoacidi urinari risultati elevati, indicativi di stato omozigote per cistinuria (cistina 478 mg/g creatinina, valori diagnostici > 300) (4).

Primo ostacolo nel percorso diagnostico: diagnosi fallace di calcolosi calcica per verosimile errore nell'esame chimico dei calcoli.

I cistinurici possono formare anche calcoli misti, con altri componenti come il calcio ossalato, l'acido urico o la struvite, ma la cistina deve essere la componente predominante. L'esame chimico non è attualmente consigliabile, mentre si preferisce per una maggiore accuratezza diagnostica la spettrofotometria all'IR o l'indagine cristallografica. Una diagnosi corretta è fondamentale in quanto la terapia specifica per la calcolosi di cistina differisce sostanzialmente da quella per la

Se non diagnosticata e trattata, la calcolosi cistinica può causare insufficienza renale fino al 70% dei soggetti

fig. 1 **Calcoli emessi spontaneamente**



Notare colore giallo ceroso (la scala è in cm)

calcolosi calcica. Inoltre la calcolosi cistinica, se non diagnosticata e trattata, può causare insufficienza renale fino al 70% dei soggetti (5).
Viene formulata diagnosi di cistinuria, malattia rara del gruppo dei Disturbi del Metabolismo e del Trasporto degli Aminoacidi, codice di esenzione RCG040 (Tab. 1).
Anche se non utile a scopo diagnostico, è stato effettuato lo studio molecolare dei geni associati a cistinuria che ha identificato la presenza della duplicazione E5_E9dup in omozigosi del gene SLC3A1, nota in letteratura come associata alla cistinuria di tipo A (4).
Il trattamento della cistinuria ha come scopo la prevenzione delle recidive calcolotiche, mantenendo le urine sottosature per la cistina, al di sotto del limite di solubilità che è di 250 mg/L, ma che aumenta a 500 mg/L ad un pH di 7,5 (6). Luca ha una cistinuria di circa 1000 mg/24 ore, per cui deve garantire una diuresi alcalina di circa 3-4 L con iperidratazione frazionata durante la giornata, prima del riposo notturno ed eventualmente nei risvegli notturni. Per alcalinizzare le urine, è consigliabile un citrato di potassio a formulazione retard con possibilità di monitorare le dosi secondo il pH delle urine con cartine tornasole, in compresse da assumere 2-3 volte al giorno, con posologia aumentata la sera per permettere una efficace alcalinizzazione nottetempo.
Il citrato di K è segnalato come terapia nei PDTA (Percorsi Diagnostici, Terapeutici e Assistenziali) della Regione Lombardia e dunque anche se è un integratore, essendo prescritto nel piano terapeutico delle Malattie Rare, è completamente rimborsato dal SSN.
Nel prosieguo del follow-up, per nuove recidive, abbiamo prescritto a Luca un farmaco chelante la cistina, la tiopronina, che produce complessi tiopronina-cisteina che sono 50 volte più solubili della cistina. Dopo due mesi di terapia, compaiono eventi avversi (orticaria, dolori articolari, proteinuria). Un ulteriore tentativo terapeutico è stato avviato dopo tre anni con consenso informato del paziente e parere favorevole dell'allergologo, per la possibilità descritta di riprendere il trattamento dei chelanti senza eventi avversi dopo risoluzione della proteinuria. Purtroppo dopo poche settimane Luca manifesta incremento ponderale di 6 kg con dispnea ed edemi diffusi da stato anasarcatico per sindrome nefrosica con proteinuria massiva di 19 g/24h, che ha necessitato terapia con furosemide ed albumina ev. L'evoluzione è stata prognosticamente favorevole a breve, con scomparsa completa della proteinuria (7).

tab. 1 Criteri diagnostici per cistinuria RCG040 - PDTA Regione Lombardia

1. Calcolosi renale a composizione nota (cistina pura o prevalente - metodo di indagine spettrofotometrica all'IR, cristallografica o chimica)

e/o

2. Cistinuria superiore a 300 mg/g creatinina

Il trattamento ha come scopo la prevenzione delle recidive calcolotiche mantenendo le urine sottosature per la cistina

Secondo e terzo ostacolo nel percorso di cura: evento avverso alla tiopronina con reazione immunoallergica e sindrome nefrosica

Un nuovo approccio alternativo per la prevenzione delle recidive calcolotiche nella cistinuria si basa sulla inibizione della crescita dei cristalli con un L-cistina dimetil-estere e metil-estere in un modello murino di cistinuria, sia in vitro che in vivo. Purtroppo tali molecole sono instabili e possono portare ad un accumulo lisosomiale tossico di cistina, come nella cistinosi.
Nella ricerca ulteriore di prodotti efficaci, sono stati testati in un modello di topo Slc3a1$^{-/-}$ vari antiossidanti e il più promettente è risultato l'acido α-lipoico (ALA), grazie ad una azione inibitoria sulla crescita dei calcoli con effetto ancora inspiegato sulla incrementata solubilità della cistina. La buona notizia è che ALA è un integratore nutrizionale comunemente utilizzato nella neuropatia diabetica con profilo di rischio soddisfacente. Con tali presupposti, ALA è stato recentemente testato in due soggetti in età pediatrica con calcolosi

Diuresi forzata, alcalinizzazione delle urine ed eventuale corretta posologia dei farmaci chelanti rapprentano i principali goal terapeutici

cistinica che hanno manifestato ridotta incidenza di calcoli sintomatici e asintomatici e in un caso dissoluzione di alcuni calcoli fino a 9 mm dopo soli due mesi di terapia (8).
Decidiamo con Luca di iniziare la terapia con l'acido α-lipoico, sempre in associazione agli altri presidi noti di elevata diuresi alcalina che hanno comunque dato dei risultati tangibili nell'ultimo periodo almeno in una minore morbilità urologica. Dopo qualche settimana compare un'ingravescente perdita del gusto, non associato ad altra sintomatologia, che porta peraltro al dubbio di un'infezione da SARS-CoV-2 con immediata esecuzione di un tampone faringeo molecolare, risultato negativo. Tale sintomatologia non viene descritta come evento avverso in nessuna banca dati consultata, ma è senz'altro presente una causalità temporale con l'assunzione del nuovo farmaco. Purtroppo il fenomeno diventa incompatibile con l'alimentazione quotidiana e anche questa chance terapeutica viene preclusa.

Quarto ostacolo nel percorso di cura: evento avverso non noto all'acido α-lipoico con ageusia

Il racconto del percorso ad ostacoli della diagnosi e cura della calcolosi secondaria a cistinuria di Luca termina dopo più di 12 anni con una ulteriore delusione. Dovrà forzatamente affidarsi come strategia terapeutica al mantenimento costante di una efficace diuresi alcalina.
Siamo peraltro entrambi consapevoli e speranzosi in un futuro avanzamento delle ricerche farmacologiche per questa rara e "challenging" calcolosi renale (9).

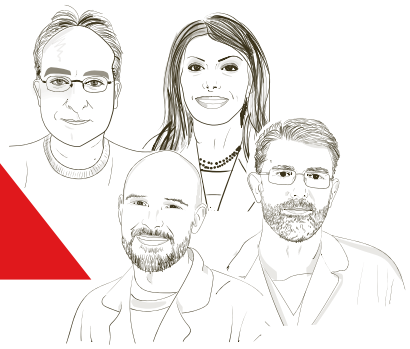
Raccomandazioni per la pratica clinica

Memento: "Cistinuria, se non la cerchi, non la trovi". Il dubbio diagnostico deve sorgere nell'evenienza di calcolosi insorta in età infantile, che deve sempre prevedere il dosaggio dei dibasico aminoacidi urinari e l'analisi spettrofotometrica o cristallografica di calcoli prodotti, ma può essere pure sospettata in pazienti adulti, dove la diagnosi di qualsivoglia tipo di calcolosi deve sempre essere formulata per un corretto inquadramento clinico.
A diagnosi fatta e terapia prescritta, l'iter successivo necessita una stringente valutazione della compliance e del puntuale raggiungimento e mantenimento dei goal terapeutici (diuresi quotidiana >3-4 L con pH urinario >7,5, oltre ad una eventuale corretta posologia dei farmaci chelanti) con controlli ambulatoriali e strumentali frequenti e ripetute prescrizioni per un trattamento che deve necessariamente durare tutta la vita.
In questo ambito, come in tutte le malattie rare, l'alleanza medico-paziente riveste un'importanza peculiare dai risultati a volte insperati.

Bibliografia

1. Lieske JC, Rule AD, Krambeck AE, et al. Stone composition as a function of age and sex. Clin J Am Soc Nephrol. 2014;9:2141-2146.
2. Eggerman T, Venghaus A, Zerres K. Cystinuria: An inborn cause of urolithiasis. Orphanet J Rare Dis. 2012;7:19.
3. Sahota A, Tischfield JA, Goldfarb DS, et al. Cystinuria: Genetic aspect, mouse models, and a new approach to therapy. Urolithiasis. 2019;47:57-66.
4. Dello Strologo L, Pras E, Pontesilli C, et al. Comparison between SLC3A1 and SLC7A9 cystinuria patients and carriers: a need for new classification. J Am Soc Nephrol. 2002;13:2547-2553.
5. Rhodes HL, Yarram-Smith L, Rice SJ, et al. Clinical and genetic analysis of patients with cystinuria in the United Kingdom. Clin J Am Soc Nehrol. 2015;10:1235-1245.
6. Servais A, Thomas K, Dello Strogolo L, et al. Cystinuria: Clinical practice recommendation. Kidney Int. 2020;99:48-58.
7. Prot-Bertoye C, Lebbah S, Daudon M, et al. French Cystinuria Group. Adverse events associated with currently used medical treatments for cystinuria and treatment goals: results from a series of 442 patients in France. BJU Int. 2019;124:849-861.
8. Cil O, Perwad F. α-lipoic acid (ALA) improves cystine solubility in cystinuria: report of 2 cases. Pediatrics. 2020;145:e20192951
9. Moussa M, Papatsoris AG, Chakra MA, et al. Update on cystine stones: current and future concepts in treatment. Intractable & Rare Diseases Research. 2020;9:71-78.

Michele De Canio, Miriam Teoli, Luca Barbieri, Marco Ardigò
Centro Porfirie e Malattie Rare, Istituto Dermatologico San Gallicano-IRCCS, Roma



Trentacinque anni di follow-up in un paziente affetto da porfiria epatoeritropoietica

Nel novembre 1987 è stato descritto uno dei pochi casi tuttora conosciuti di porfiria epatoeritropoietica (HEP) (1), una forma particolarmente rara di porfiria, gruppo di malattie metaboliche ereditarie correlate alla biosintesi dell'eme (2). Il probando era un bambino di 10 anni che presentava una grave forma di fotosensibilità con comparsa di vescicole sierose, erosioni e croste sul volto e sulle mani (Fig. 1).
La sintomatologia era insorta nei primi anni di vita e durante l'infanzia aveva sviluppato una pronunciata ipertricosi, tuttavia non presentava ritardo nello sviluppo fisico o mentale. Il paziente presentava urine colore rosso pur non avendo anemia emolitica e splenomegalia né eritrodonzia, manifestazioni tipiche della più grave porfiria eritropoietica congenita (CEP; Morbo di Günther). Gli esami ematochimici erano nella norma, ad eccezione dei test di funzionalità epatica che mostravano l'incremento delle transaminasi e un debole aumento della gamma-globulina sierica.

Diagnosi

La diagnosi di HEP è stata stabilita in base al riscontro dell'aumentata escrezione urinaria di porfirine (55% uroporfirina; 28% eptacarbossiporfirina) e dell'incremento di protoporfirina eritrocitaria prevalentemente nella forma legata allo zinco. Negli eritrociti l'attività dell'enzima uroporfirinogeno decarbossilasi (UROD) risultava drasticamente ridotta a circa il 7% del valore normale (1). Successivamente, l'indagine molecolare del gene UROD rivelava la presenza in omozigosi della variante patogenetica c.499G>A (p. Glu167Lys) (3). I genitori, non consanguinei, erano entrambi portatori della mutazione in eterozigosi.

Decorso clinico

Nel corso degli anni il paziente è stato sottoposto a controlli periodici del metabolismo dell'eme, della condizione cutanea ed epatica.
In assenza di una terapia specifica per la malattia, il rischio di incorrere nei danni cronici dovuti alla fototossicità delle porfirine è stato contenuto tramite l'adozione di misure di prevenzione volte ad evitare l'esposizione alla luce diretta e ai fattori che aggravano la sintomatologia tra cui fumo e l'assunzione di alcol e farmaci inducenti l'attività dei citocromi.
Malgrado il regime fotoprotettivo rigoroso, attual-

A 10 anni il paziente presentava una grave forma di fotosensibilità con comparsa di vescicole sierose, erosioni e croste su volto e mani, urine rosse e ipertricosi

fig. 1 **Immagini estratte dal lavoro di Bundino et al., 1987**



fig. 2 **Valutazione clinica all'ultimo follow-up**



Le immagini testimoniano le lesioni cutanee osservate a livello della testa (A, B) e della mano sinistra (C).

mente, all'età di 46 anni, il paziente mostra numerose lesioni cutanee a diverso stadio di guarigione, esiti cicatriziali e discromie della testa e del collo (Fig. 2 A, B).

Le palpebre mostrano segni di infiammazione cronica con spiccato ectropion in assenza di danni corneali alla valutazione oculistica. Le braccia e le mani presentano segni indicativi di danno fino alla atrofia cutanea simil-sclerodermia con riduzione delle falangi, deformazione articolare, perdita delle unghie (Fig. 2 C). Pur mostrando un severo danno di tipo attinico sulla cute, il paziente non presenta neoplasie alla valutazione in dermatoscopia. Le valutazioni strumentali (eco addominale, RMN epato-pancreatica) evidenziano fibrosi e steatosi epatica ma non epato-splenomegalia. Gli esami ematochimici indicano incremento delle transaminasi e della bilirubina, iperferritinemia come espressione della malattia cronica infiammatoria e del sovraccarico di ferro a livello epatico conseguente all'alterazione metabolica dell'eme. Inoltre si evidenziano segni di anemia emolitica ipercromica e carenza di 25-OH-vitamina D, dovuta probabilmente alla ridotta esposizione al sole.

Discussione

La HEP (MIM #176100) è un raro disordine metabolico congenito della via biosintetica dell'eme, causato da un severo deficit dell'enzima UROD (2). L'accumulo del substrato, nella forma ossidata di uroporfirina, danneggia primariamente epatociti ed eritroblasti, le cellule più attive nella produzione di eme, ma le porfirine rilasciate nel sangue raggiungono la pelle e gli altri organi causando un grave

Pur mostrando un severo danno di tipo attinico sulla cute, il paziente non presenta neoplasie alla valutazione in dermatoscopia

danno ossidativo. Le manifestazioni primarie appaiono precocemente nell'infanzia e comprendono estrema fotosensibilità, fragilità cutanea (vescicole, bolle, erosioni, cicatrici) nelle aree fotoesposte, ipertricosi, eritrodonzia e l'emissione di urine rosso-bruno. Le vescicole tendono a rompersi e guarire lentamente e, nel tempo, ripetute esposizioni alla luce causano cambiamenti sclerodermici che possono evolvere verso la fotomutilazione (4).

Dalla prima descrizione della HEP nel 1969 (5), meno di 100 casi sono stati riportati in letteratura (6). L'HEP è la forma autosomica recessiva della porfiria cutanea tarda familiare (PCT), condizione che predispone alla comparsa della sintomatologia in presenza di fattori di suscettibilità quali epatite C, infezione da HIV, eccessivo consumo di alcol, tabagismo, emocromatosi ereditaria (7). Rispetto alla PCT, le manifestazioni cutanee hanno un esordio precoce, una severità maggiore nella HEP e pertanto appaiono più simili a quelle indotte dalla CEP. Le manifestazioni extracutanee (anemia emolitica, trombocitopenia, splenomegalia, osteolisi, ritardo dello sviluppo) sono invece più frequenti e severe nella CEP che nella HEP (5). La diagnosi differenziale deve considerare PCT, CEP e le altre porfirie ad esordio infantile. L'esame istologico della cute non è utile ai fini diagnostici ma solo un'attenta indagine biochimica può distinguere tra queste patologie che mostrano un quadro clinico sovrapponibile (8).

Conclusioni

Attualmente, non esistono terapie efficaci per ristabilire l'attività enzimatica di UROD negli individui con HEP. La diagnosi precoce, nei centri specializzati, permette di adottare le misure di prevenzione necessarie a contenere l'evoluzione verso il più grave danno cronico. Tuttavia la scarsa conoscenza su questa malattia estremamente rara è spesso causa di ritardo diagnostico con gravi ripercussioni sulla salute del paziente.

Bibliografia

1. Bundino S, Topi GC, Zina AM, D'Allessandro Gandolfo L. Hepatoerythropoietic porphyria. Pediatr Dermatol. 1987; 4(3):229-33.
2. Stölzel U, Doss MO, Schuppan D. Clinical Guide and Update on Porphyrias. Gastroenterology. 2019; 157(2):365-381.e4.
3. Romana M, Grandchamp B, Dubart A, et al. Identification of a new mutation responsible for hepatoerythropoietic porphyria. Eur J Clin Invest. 1991; 21(2):225–229.
4. Elder GH. Hepatic porphyrias in children. J Inher Metab Dis. 1997; 20(2):237–246.
5. Piñol Aguadé J, Castells A, Indacochea A, Rodés J. A case of biochemically unclassifiable hepatic porphyria. Br J Dermatol. 1969; 81(4):270–275.
6. Liu LU, Phillips J, Bonkovsky H, et al. Hepatoerythropoietic Porphyria. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al, eds. GeneReviews®. Seattle, WA: University of Washington, 1993. Available at http://www.ncbi.nlm.nih.go/books/NBK169003/.
7. Egger NG, Goeger DE, Payne DA, et al. Porphyria cutanea tarda: multiplicity of risk factors including HFE mutations, hepatitis C, and inherited uroporphyrinogen decarboxylase deficiency. Dig Dis Sci. 2002; 47:419–426.
8. Phillips JD. Heme biosynthesis and the porphyrias. Mol Genet Metab. 2019; 128(3):164-177.



medpoint

MR la Rivista

La Rivista Italiana delle Malattie Rare

Una proposta educazionale a 360°:

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

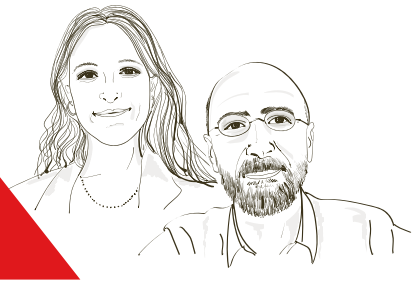
Ogni numero della Rivista è collegato ad una **FAD** (Formazione a Distanza), con erogazione dei crediti formativi ECM



www.malattierare.eu

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

Diego Centonze[1], Chiara La Morgia[2]
[1]UOC di Neurologia, IRCCS Neuromed, Pozzilli (IS) - Laboratorio di Immunopatologia Sinaptica, Dipartimento di Medicina dei Sistemi, Università Tor Vergata, Roma; [2]UOC Clinica Neurologica, IRCCS Istituto delle Scienze Neurologiche di Bologna

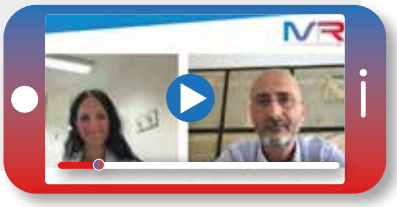


Fare luce (e diagnosi) sulla neuropatia ottica ereditaria di Leber

La neuropatia ottica ereditaria di Leber (Leber's Hereditary Optica Neuropathy, LHON) è una patologia neurodegenerativa che determina rapida e, nella maggior parte dei casi, permanente perdita della vista generalmente in persone giovani.
È una malattia rara a trasmissione materna, causata da disfunzione mitocondriale e si stima sia la malattia mitocondriale a maggior prevalenza (1 su 15.000 -1/50.000) (1,2). Nella maggioranza dei casi, la LHON è causata da 3 mutazioni primarie dell'mtDNA che causano disfunzioni nella catena respiratoria mitocondriale: 11778G>A/ND4, 14484 T>C/ND6 e 3460>A/ND1 (1,3,4). La LHON colpisce principalmente i giovani adulti maschi (80-90% dei casi), con un esordio tipico dei sintomi tra la 2ª e la 3ª decade di vita, anche se vi sono segnalazioni di comparsa di LHON tra i 2 e gli 87 anni (1).

Guarda la videopillola

Inquadra il QR code con la fotocamera del tuo smartphone per approfondire l'argomento



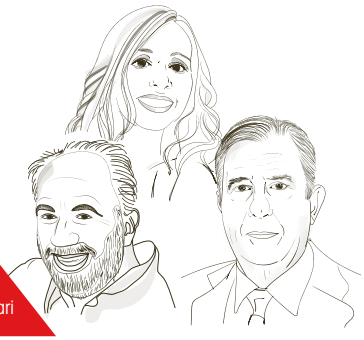
La corretta gestione del paziente può essere ritardata dalla variabilità clinica della LHON, spesso diagnosticata come neurite ottica

La malattia non è di solito accompagnata da sintomi prodromici, ed ha classica presentazione clinica caratterizzata da rapida perdita subacuta e indolore della visione centrale, inizialmente in un occhio, seguita dal coinvolgimento del secondo occhio, in un arco di tempo variabile in giorni/settimane, mesi (generalmente 6-8 settimane) (3). L'evoluzione visiva globale della LHON è peggiorativa, con la maggior parte dei pazienti che progredisce verso la perdita severa dell'acuità visiva; una recente revisione dei dati pubblicati in letteratura segnala l'eventuale recupero spontaneo della vista in un sottogruppo di individui (circa il 15% dei casi) (3).
Il riconoscimento tempestivo della LHON è quindi un aspetto cruciale per la gestione del paziente e l'avvio della terapia (4); tuttavia, la rarità della malattia e la variabilità dell'espressione clinica possono ritardare la corretta diagnosi della malattia, spesso diagnosticata come neurite ottica data la somiglianza della presentazione clinica (5).

Bibliografia

1. Yu-Wai-Man P, Griffiths PG, et al. The Epidemiology of Leber Hereditary Optic Neuropathy in the North East of England. Am J Hum Genet. 2016 Jun 2;98(6):1271.
2. Orphanet. Neuropatia ottica ereditaria di Leber. https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Expert=104&lng=IT
3. Carelli V, La Morgia C, Ross-Cisneros FN et al. Optic neuropathies: the tip of the neurodegeneration iceberg. Hum Mol Genet. 2017 Oct 1;26(R2):R139-R150.
4. Amore G, Romagnoli M, Carbonelli M, et al. Therapeutic Options in Hereditary Optic Neuropathies. Drugs. 2021;81(1):57-86.
5. Weerasinghe D, Lueck C. Mimics and chameleons of optic neuritis. Pract Neurol. 2016;16(2):96-110.

Laura Crisponi[1], Giuseppe Zampino[2,3], Giangiorgio Crisponi[4]
[1]Istituto di Ricerca Genetica e Biomedica (IRGB) del Consiglio Nazionale delle Ricerche (CNR), Cagliari; [2]UOC Pediatria, Fondazione Policlinico Universitario A Gemelli – IRCCS, Roma; [3]Dipartimento di Scienza della Vita e Sanità, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma; [4]già Responsabile della Sezione Neonatale della Clinica Sant'Anna di Cagliari



La sindrome di Crisponi/sudorazione indotta dal freddo

La sindrome di Crisponi/sudorazione indotta dal freddo (CS/CISS) è una rarissima patologia a trasmissione autosomica recessiva, con un centinaio di casi riportati finora in letteratura, caratterizzata da un complesso fenotipo clinico e da una elevata letalità neonatale.

Manifestazioni cliniche

La sindrome si manifesta con un fenotipo neonatale che poi cambia ed evolve nel tempo. Anomalie facciali come viso largo, guance paffute, naso ampio con narici anteverse, si accompagnano a camptodattilia, malformazione congenita delle dita di entrambe le mani. In risposta a stimoli tattili o durante il pianto, questi bambini vanno incontro a contrazioni parossistiche della muscolatura mimica e dell'orofaringe (simili al tetano neonatale), che conferiscono al volto una particolare espressione (Fig. 1). A queste si associano gravi disturbi alimentari e respiratori. Il decorso clinico è caratterizzato dalla comparsa di febbre continuo remittente sui 38°C con puntate di ipertermia irregolare oltre i 42°C nelle prime settimane di vita, associate nella maggior parte dei casi a decesso.

Nonostante la prognosi grave, alcuni pazienti sopravvivono. L'evoluzione clinica è contrassegnata da una lenta regressione della sintomatologia distonica e da una lenta ripresa dell'alimentazione spontanea. Le anomalie di termoregolazione persistono tutta la vita. In ambienti con temperatura superiore a 22C° si possono verificare episodi di ipertermia che regrediscono solo con mezzi fisici come l'acqua fredda o in ambienti refrigerati con aria condizionata. Nel corso degli anni compare una grave cifoscoliosi progressivamente ingravescente (Fig. 2).

In tutti i bambini all'età di circa cinque anni insorge una sudorazione paradossa indotta dal

La CS/CISS è caratterizzata da un complesso fenotipo clinico e da una elevata letalità neonatale

fig. 1 **Contrazioni parossistiche della muscolatura mimica e dell'orofaringe in neonati affetti da CS/CISS**



freddo (<18°-22°C), ma anche da stimoli emotivi o dall'ingestione di dolci, che coinvolge la parte superiore del corpo (viso, braccia, tronco).

Diagnosi

La diagnosi clinica si basa sull'esame obiettivo, la storia clinica e, in alcuni casi, la storia familiare. È piuttosto difficile considerando il fenotipo relativamente nuovo, la rarità, la complessità e l'evoluzione durante lo sviluppo. Inoltre, la vasta gamma di sintomi, in parte comuni ad altre sindromi soprattutto nel periodo neonatale, richiede un'attenta diagnosi differenziale.

La conferma della CS/CISS mediante test genetici molecolari è fondamentale. Si tratta di una patologia geneticamente eterogenea. Circa il 95% dei casi CS/CISS possono essere spiegati da varianti nel gene *CRLF1* (CS/CISS1) e il resto da varianti nel gene *CLCF1* (CS/CISS2). La sindrome si trasmette con modalità autosomica recessiva. Se in una famiglia sono state identificate le mutazioni responsabili della malattia è possibile l'individuazione di portatori e la diagnosi prenatale. Il sospetto diagnostico può essere avanzato in gravidanza anche in base a eventuali anomalie ecografiche, quali la camptodattilia o segno delle corna, soprattutto nelle popolazioni dove è particolarmente frequente quali Sardegna, Turchia, Arabia Saudita e Spagna.

Patogenesi

I geni *CRLF1* e *CLCF1* codificano rispettivamente per un recettore di citochina e per una citochina; il complesso CRLF1/CLCF1 viene secreto e agisce sulle cellule che esprimono il recettore del fattore neurotrofico ciliare (CNTFR). Il legame del complesso CRLF1/CLCF1 al CNTFR porta all'attivazione della via di segnalazione JAK/STAT, che supporta la differenziazione e la sopravvivenza di diversi tipi di cellule neuronali durante lo sviluppo e in età adulta. Tale complesso è inoltre implicato nel mediare lo switch del fenotipo noradrenergico/colinergico dell'innervazione simpatica delle ghiandole sudoripare durante lo sviluppo postnatale.

Approccio terapeutico

La CS/CISS è un paradigma di disabilità in cui le interrelazioni con l'ambiente ostacolano la piena partecipazione degli individui affetti alla società. La gestione è per lo più sintomatica e personalizzata e si basa sulla progressione tipica della malattia nei pazienti (Tab. 1). È necessario un follow-up multidisciplinare a lungo termine che coinvolga da subito i genitori.

L'assistenza neonatale è molto critica e una gestione corretta può ridurne la mortalità. I neonati affetti hanno bisogno di un ambiente dedicato con temperatura controllata (senza superare i 20°C) e con stimolazione ridotta al minimo. Le disfunzioni termoregolatorie non rispondono ai farmaci antipiretici e possono essere controllate solo in parte con mezzi fisici (acqua fredda).

I neonati hanno bisogno di un monitoraggio continuo dei parametri cardiorespiratori, della saturazione di ossigeno e della temperatura

Nel corso degli anni compare una cifoscoliosi progressivamente ingravescente che richiede l'utillizzo di un busto o un intervento chirurgico

fig. 2 **Evoluzione del fenotipo clinico, dall'epoca neonatale a quella adulta, in due ragazzi affetti da CS/CISS**



tab. 1 **Valutazioni raccomandate dopo una diagnosi di CS/CISS: complicanze acute per gruppo di età**

Valutazione specialistica o valutazione/esame strumentale	Frequenza o frame rate
• Valutazione pediatrica con misurazione dei parametri di crescita	• Alla diagnosi; semestrale nei primi 3 anni, poi annuale
• Valutazione neuropsichiatrica infantile	• Alla diagnosi; ogni 6 mesi nei primi 2 anni, ogni anno fino a 6 anni, poi secondo l'evoluzione
• Valutazione oculistica	• Alla diagnosi, annuale fino a 6 anni, in seguito con tempistiche determinate dall'evoluzione
• Valutazione ortopedica/fisiatrica	• Alla diagnosi, poi ogni 6 mesi fino a 6 anni, in seguito con una tempistica determinata dai problemi presenti
• Valutazione odontoiatrica	• Alla diagnosi, successivamente annuale o con una tempistica determinata dai problemi presenti
• Valutazione gastroenterologica	• Alla diagnosi; ogni 6 mesi nei primi 2 anni successivi su indicazione clinica
• Valutazione nutrizionale/dietetica	• Alla diagnosi; ogni 6 mesi nei primi 2 anni successivi su indicazione clinica
• Valutazione endocrinologica	• Alla pubertà su indicazione clinica
• Test ematochimici nutrizionali	• Su indicazione clinica
• RX colonna vertebrale	• Su indicazione clinica
• RMN cranio midollo spinale	• Su indicazione clinica
Complicanza acuta	**Gruppo di età**
• Polmonite ab ingestis	• Età neonatale
• Crisi ipertermiche, crisi epilettiche	• Età neonatale e prima infanzia
• Distress respiratorio con cianosi	• Età neonatale e prima infanzia
• Problemi comportamentali, agitazione, espressione del dolore, esofagite da reflusso gastroesofageo	• Età neonatale e prima infanzia
• Sudorazione paradossa	• Seconda infanzia, adolescenza, età adulta
• Disidratazione	• Tutte le età

corporea. I problemi di alimentazione richiedono spesso l'uso di sondini nasogastrici o PEG con pompa di alimentazione. L'utilizzo di un busto o un intervento chirurgico si rendono necessari per bloccare l'evoluzione della cifoscoliosi.
L'utilizzo di lacrime artificiali o gel lubrificante dalla nascita è raccomandato per la cheratopatia. A causa dei problemi di termoregolazione, i soggetti affetti da CS/CISS devono limitare il tempo o l'attività fisica prolungata in un ambiente caldo e vivere costantemente in un ambiente a temperatura controllata.
L'unico trattamento farmacologico ad oggi disponibile è quello con clonidina o moxonidina per contrastare la sudorazione paradossa indotta dal freddo, seppur con risultati variabili.

La gestione, sintomatica e personalizzata, si basa sulla progressione della malattia e necessita di un follow-up multidisciplinare

Conclusioni e prospettive future

Il progredire della ricerca volta ad una migliore dissezione dei meccanismi fisiopatologici alla base della sindrome attraverso diversi approcci (clinici, genetici, molecolari etc.) permetterà di approfondirne la conoscenza e di trovare interventi terapeutici e farmacologici knowledge-based.

Bibliografia

- Crisponi G. Autosomal recessive disorder with muscle contractions resembling neonatal tetanus, characteristic face, camptodactyly, hyperthermia, and sudden death: a new syndrome? Am J Med Genet. 1996;62(4):365-71.
- Crisponi L, Crisponi G, Meloni A, et al Crisponi syndrome is caused by mutations in the CRLF1 gene and is allelic to cold-induced sweating syndrome type 1. Am J Hum Genet. 2007;80(5):971-81.
- Buers I, Persico I, Schöning L, et al.Crisponi/cold-induced sweating syndrome: Differential diagnosis, pathogenesis and treatment concepts. Clin Genet. 2020;97(1):209-221.
- Angius A, Uva P, Oppo M, et al. Exome sequencing in Crisponi/cold-induced sweating syndrome-like individuals reveals unpredicted alternative diagnoses. Clin Genet. 2019 ;95(5):607-614.

Alessandro Rossi[1,2], Giancarlo Parenti[2,3], Terry G.J. Derks[1]
[1]Sezione di Malattie Metaboliche, Centro Medico Universitario di Groningen, Università di Groningen, Paesi Bassi; [2]Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali, Università degli Studi di Napoli "Federico II", Napoli; [3]Telethon Institute of Genetics and Medicine, Pozzuoli (Napoli)



Empagliflozin nella glicogenosi tipo Ib: un successo della medicina traslazionale

Introduzione

La glicogenosi tipo Ib (GSD Ib, MIM#232220) è un disordine ereditario del metabolismo dei carboidrati a trasmissione autosomica recessiva (prevalenza circa 1/500.000) causato da mutazioni del gene SLC37A4 che codifica per il trasportatore microsomiale del glucosio 6-fosfato (G6PT), espresso ubiquitariamente (Fig. 1). I pazienti affetti da GSD Ib mostrano severa ipoglicemia dopo breve digiuno (circa 2-4 ore), epatomegalia, iperlattatemia, iperlipidemia, iperuricemia, scarso accrescimento, neutropenia/disfunzione neutrofila ed aumentato rischio di malattia infiammatoria cronica intestinale (MICI) e malattie autoimmuni (1). Nonostante i progressi nella terapia dietetica e farmacologica, le manifestazioni immunologiche impattano ancora oggi fortemente su prognosi e qualità di vita dei pazienti (1).

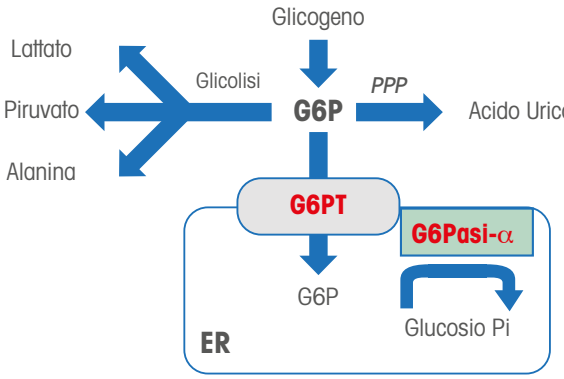
La neutropenia/disfunzione neutrofila (presente in più dell'80% dei pazienti con GSD Ib) è causa di frequenti infezioni (anche gravi) ed aumentate ospedalizzazioni (1). A lungo il meccanismo patogenetico è rimasto poco chiaro, riflettendosi sulla scarsa disponibilità di terapie efficaci (2). Tutt'oggi il fattore stimolante le colonie granulocitarie (G-CSF) costituisce l'unica opzione terapeutica approvata per la neutropenia nei pazienti con GSD Ib (3). Se da un lato il G-CSF consente un rapido aumento dei neutrofili ed una riduzione del rischio di infezioni, la sua somministrazione può associarsi ad effetti collaterali quali splenomegalia ed ipersplenismo e rischio di sviluppare neoplasie mieloidi. Infine, alcuni pazienti mostrano soltanto una risposta parziale e possono richiedere dosi di G-CSF molto alte (4).

Le manifestazioni immunologiche impattano su prognosi e qualità di vita dei pazienti con GSD Ib

Patogenesi della neutropenia: ruolo dell'1,5AG6P

Recentemente è stato dimostrato il ruolo dell'accumulo intracellulare di 1,5-anidroglucitolo 6-fosfato (1,5AG6P) nella patogenesi della neutropenia nella GSD Ib. In tessuti che esprimono la glucosio 6-fosfatasi-β (G6Pasi-β, espressione ubiquitaria, gene G6PC3) ma non la G6Pasi-α (espressa principalmente in fegato, rene ed intestino, gene G6PC1) il

Fig. 1 **Sintesi fisiopatologica della glicogenosi tipo I (GSD I)**



Le proteine i cui difetti sono causa di GSD Ia (G6Pasi-α) e GSD Ib (G6PT) sono mostrate in rosso. G6P: glucosio 6-fosfato; G6PT: trasportatore microsomiale del glucosio 6-fosfato; G6Pasi-α: glucosio 6-fosfatasi-α; ER: reticolo endoplasmatico; PPP: via del pentosio fosfato.
Modificato da Rossi et al. J Inherit Metab Dis. 2018 Nov;41(6):985-995

G6PT trasporta il glucosio 6-fosfato ed il suo analogo strutturale 1,5AG6P ma non altri substrati. L'accumulo di 1,5AG6P è stato dimostrato in linee cellulari deficitarie in G6PT o G6Pasi-β incubate con il precursore 1,5AG, indicando che fisiologicamente l'1,5AG viene fosforilato a 1,5AG6P e che G6PT e G6Pasi-β sono necessari per l'idrolisi dell'1,5AG6P. Sulla base di tali osservazioni è stato quindi proposto il meccanismo patogenetico alla base della neutropenia/disfunzione neutrofila nella GSD Ib (5). L'1,5AG (o 1-deossiglucosio) è una molecola (strutturalmente simile al glucosio) normalmente presente in circolo, prevalentemente di derivazione dietetica (origina dalla conversione dell'1,5-anidrofruttosio da parte di diverse glucosidasi). Una piccola quota (<10%) è prodotta a livello endogeno. L'1,5AG ha una lunga emivita (circa 3 mesi) in parte dovuta al suo riassorbimento a livello renale ad opera di diversi trasportatori tubulari (es. SGLT4, SGLT2), per i quali compete col glucosio. Nelle cellule (es. cellule ematopoietiche) viene fosforilato ad 1,5AG6P ad opera della glucochinasi ADP-dipendente (ADPCK) e di esochinasi a bassa affinità. Fisiologicamente, l'1,5AG6P è trasportato dal G6PT nel reticolo endoplasmico (ER) dove è defosforilato dalla G6Pasi-β. In presenza di un difetto del G6PT (o della G6Pasi-β), l'1,5AG6P si accumula in elevate concentrazioni nel citosol, inibendo le esochinasi. Questo risulta in una deplezione del pool intracellulare di G6P, con riduzione di glicolisi (n.b. i neutrofili maturi, essendo poveri in mitocondri, dipendono prevalentemente dalla glicolisi per la produzione di ATP), via del pentosio fosfato (attraverso cui si produce il NADPH utilizzato per il burst ossidativo nei neutrofili) e della glicosilazione delle proteine (per la quale è necessario l'UDP-glucosio) (Fig. 2). L'insieme di queste alterazioni impatta sulla sopravvivenza e il funzionamento dei neutrofili (e probabilmente anche dei macrofagi) (5).

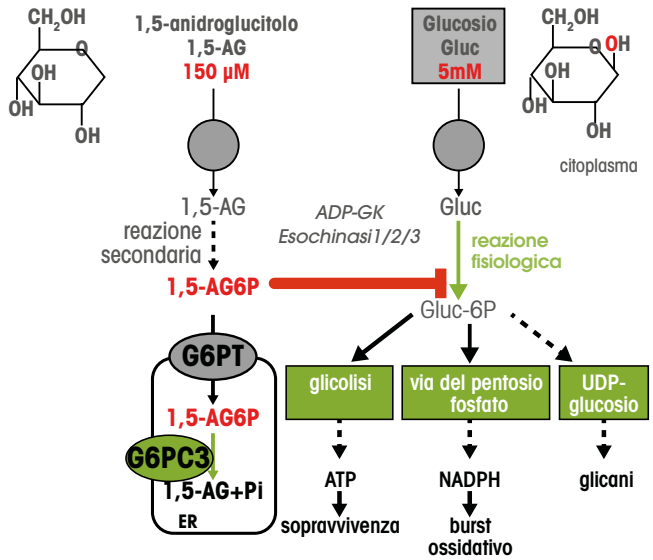
Nuove strategie terapeutiche

La dimostrazione del ruolo dell'accumulo intracellulare di 1,5AG6P nella patogenesi della neutropenia/disfunzione neutrofila costituisce la base per lo sviluppo di nuove strategie terapeutiche per la GSD Ib. Come detto, l'1,5AG (precursore dell'1,5AG6P) è prevalentemente di origine dietetica. Considerata la sua presenza in molti alimenti, limitarne l'ingestione rappresenta una strategia poco applicabile, soprattutto nei pazienti con GSD Ib che di per sé già necessitano di una dieta specifica. Si sono quindi esplorati trattamenti che aumentino l'escrezione urinaria di 1,5AG.

Fisiologicamente il glucosio filtrato attraverso il glomerulo renale è completamente riassorbito a livello tubulare mediante diversi trasportatori. Tra questi, il principale è SGLT2, espresso a livello del

La dimostrazione del ruolo dell'accumulo intracellulare di 1,5AG6P nella patogenesi della neutropenia costituisce la base per lo sviluppo di nuove strategie terapeutiche

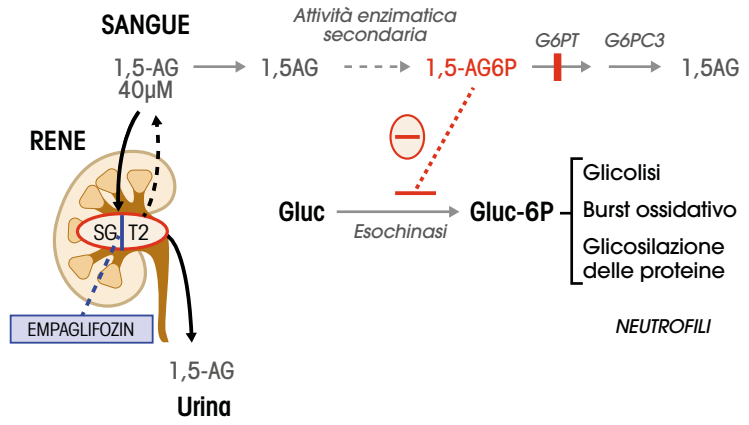
fig. 2 **Rappresentazione schematica della patogenesi della neutropenia nella GSD Ib**



1,5-AG: 1,5-anidroglucitolo; 1,5AG6P: 1,5-anidroglucitolo 6-fosfato; G6PT: trasportatore del glucosio 6-fosfato; Gluc-6P: glucosio 6-fosfato; ADP-GK: ADP-glucochinasi; G6PC3: Glucosio 6-fosfatasi β.

Da Veiga da Cunha et al. Proc Natl Acad Sci U S A. 2019 Jan 22;116(4):1241-1250

fig. 3 **Meccanismo d'azione di empagliflozin nella GSD Ib**



Empagliflozin blocca il riassorbimento renale di 1,5AG, riducendo le concentrazioni di 1,5AG (plasma) e 1,5AG6P (neutrofili). 1,5-AG: 1,5-anidroglucitolo; 1,5AG6P: 1,5-anidroglucitolo 6-fosfato; G6PT: trasportatore del glucosio 6-fosfato; Gluc: glucose; Gluc-6P: glucosio 6-fosfato; ADP-GK: ADP-glucochinasi; G6PC3: Glucosio 6-fosfatasi β.

Da Wortmann et al. Blood. 2020 Aug 27;136(9):1033-1043

Gli inibitori di SGLT2 sono ipoglicemizzanti orali che inibiscono il riassorbimento renale di glucosio

tubulo prossimale, che riassorbe circa l'80-90% del glucosio filtrato. Gli inibitori di SGLT2 (empagliflozin, canagliflozin, dapagliflozin) sono farmaci ipoglicemizzanti orali approvati per il trattamento del diabete tipo 2 che inibiscono il riassorbimento renale di glucosio. Poiché la glicosuria riduce il riassorbimento renale di 1,5AG (glucosio e 1,5AG competono per gli stessi trasportatori) è attesa una riduzione delle concentrazioni di 1,5AG (plasma) e 1,5AG6P (neutrofili). L'efficienza con cui il SGLT2 viene bloccato e la selettività per SGLT2 varia tra le diverse molecole (es. empagliflozin è il piu' selettivo, canagliflozin è il meno selettivo per SGLT2) (6). La riduzione di 1,5AG6P rimuove il blocco delle esochinasi e aumenta la disponibilità di G6P per i pathway che da esso originano, quali glicolisi (sintesi di ATP), via del pentosio fosfato (sintesi di NADPH necessario per il burst ossidativo) e glicosilazione delle proteine (per la quale è necessario UDP-glucosio), determinando aumentata sopravvivenza e migliorata funzione dei neutrofili (Fig. 3).

In topi G6PC3–/– trattati con empagliflozin si è osservata una riduzione >80% dei livelli di 1,5AG (plasma) e 1,5AG6P (neutrofili) ed un aumento dei neutrofili circolanti, in assenza di significative variazioni della glicemia (5). Questi dati suggeriscono il possibile ruolo terapeutico degli inibitori di SGLT2 nei pazienti con GSD Ib.

Sulla base di questi risultati, 4 pazienti (3 femmine, 1 maschio, età: 2-21 anni) affetti da GSD Ib (tutti in terapia con G-CSF) sono stati trattati con empagliflozin (0.3-0.7 mg/Kg/die).

Recentemente sono stati pubblicati i risultati relativi al follow-up di circa 8 mesi (range: 6.4-9.6 mesi).

In nessun paziente si sono verificate ipoglicemie gravi. Dopo 3 settimane di trattamento si è osservata in tutti una riduzione di 4-5x delle concentrazioni plasmatiche di 1,5AG. In 3/4 pazienti è stata valutata anche la concentrazione leucocitaria di 1,5AG6P, evidenziandosi una riduzione >50% tra 15 e 30 giorni di trattamento. In tutti i pazienti si è osservata una riduzione delle fluttuazioni della conta dei neutrofili. In 2/4 pazienti il numero di neutrofili circolanti è rimasto stabile o aumentato anche dopo la sospensione del G-CSF; in 2/4 pazienti la conta dei neutrofili è rimasta stabile o aumentata anche dopo la riduzione della dose di G-CSF, rispettivamente dell'81% e del 57%. In 1/4 pazienti è stato valutato anche il burst ossidativo dei neutrofili, osservando un aumento dal 34% al 96% (rispetto ai controlli sani) dopo 2 giorni di trattamento. Similmente, l'attività battericida dei neutrofili valutata in 2/4 pazienti dopo l'inizio della terapia con empagliflozin è risultata sovrapponibile a quella dei controlli sani.

Infine, in 2/4 pazienti si è osservato un significativo miglioramento dello stato di glicosilazione della proteina LAMP2 nei granulociti (7).

Conclusioni e prospettive future

Da oltre 30 anni il G-CSF costituisce l'unica opzione terapeutica per la neutropenia/disfunzione neutrofila nella GSD Ib. Tuttavia, esso presenta diversi limiti legati al fatto di non agire direttamente sulla causa della neutropenia.

La definizione del meccanismo patogenetico alla base della neutropenia/disfunzione neutrofila nella GSD Ib ha consentito di identificare un farmaco che si è dimostrato efficace in vitro ed in vivo replicando in questo modo il percorso ideale (dal laboratorio al letto del malato) della medicina traslazionale. Nel caso specifico, l'identificazione di un farmaco già presente in commercio ne ha accelerato l'applicazione clinica.

Così come in passato la nutrizione enterale, l'amido di mais, il G-CSF, oggi gli inibitori di SGLT2 si propongono come potenzialmente in grado di modificare la storia naturale e migliorare il trattamento e la qualità di vita dei pazienti con GSD Ib.

I loro principali vantaggi sono la pronta disponibilità (sono già in commercio per la terapia del diabete tipo 2), la semplicità di assunzione (disponibili sottoforma di compresse), il costo (inferiore al G-CSF) ed un buon profilo di sicurezza. Sebbene i dati preclinici appaiano estremamente promettenti, l'esperienza clinica è ancora limitata e diversi aspetti restano da chiarire.

Non in tutti i pazienti è possibile sospendere la somministrazione di G-CSF. Non è chiaro se dosi maggiori rispetto a quelle utilizzate finora siano ugualmente (o maggiormente) sicure ed efficaci. Non è chiaro se empagliflozin sia sicuro e/o efficace anche nei pazienti con malattia renale. Empagliflozin potrebbe essere efficace anche su altre manifestazioni della GSD Ib (es. MICI, controllo metabolico). Inoltre, sebbene non si siano registrati episodi di ipoglicemia grave, essa (insieme alle infezioni delle vie urinarie) rappresenta un potenziale effetto collaterale (secondario alla glicosuria); quindi, l'inizio della somministrazione di questi farmaci e la stabilizzazione terapeutica dovrebbero avvenire in ambiente adeguato. Pertanto, piuttosto che configurarsi come un trattamento unico e risolutivo, verosimilmente questi farmaci arricchiranno l'armamentario terapeutico per i pazienti con GSD Ib ottimizzandone l'outcome.

Verosimilmente questi farmaci arricchiranno l'armamentario terapeutico per i pazienti con GSD Ib ottimizzandone l'outcome

È quindi necessario raccogliere ulteriori dati circa il profilo di sicurezza ed efficacia di empagliflozin nei pazienti con GSD Ib. In questo senso, lo sviluppo di un network collaborativo globale appare di fondamentale importanza. A tale scopo, l'Università di Groningen (Paesi Bassi) coordina iniziative per supportare lo sviluppo di una rete internazionale e finalizzate alla diffusione della conoscenza di questo argomento attraverso seminari, webinar ed incontri con le associazioni di pazienti. In particolare, è stato realizzato un sistema elettronico (database REDCap) per la raccolta dei dati relativi al follow-up di pazienti con GSD Ib trattati con empagliflozin.

Tutti gli interessati possono inviare una mail a t.g.j.derks@umcg.nl e alessandro.rossi@unina.it

Bibliografia

1. Kishnani PS, Austin SL, Abdenur JE, et al. Diagnosis and management of glycogen storage disease type I: a practice guideline of the American College of Medical Genetics and Genomics. Genet Med. 2014;128:1-29.
2. Jun HS, Weinstein DA, Lee YM, Mansfield BC, Chou JY. Molecular mechanisms of neutrophil dysfunction in glycogen storage disease type Ib. Blood. 2014;123(18):2843-2853.
3. Visser G, Rake J, Labrune P, et al. Consensus guidelines for management of glycogen storage disease type 1b - European Study on Glycogen Storage Disease Type 1. Eur J Pediatr. 2003;161:S120-S123.
4. Dale DC, Bolyard AA, Marrero T, et al. Neutropenia in glycogen storage disease Ib: outcomes for patients treated with granulocyte colony-stimulating factor. Curr Opin Hematol. 2019;26:16–21.
5. Veiga-da-Cunha M, Chevalier N, Stephenne X, et al. Failure to eliminate a phosphorylated glucose analog leads to neutropenia in patients with G6PT and G6PC3 deficiency. Proc Natl Acad Sci U S A. 2019;116(4):1241-1250.
6. Johnston R, Uthman O, Cummins E, et al. Canagliflozin, dapagliflozin and empagliflozin monotherapy for treating type 2 diabetes: systematic review and economic evaluation. Health Technol Assess 2017;21(2):1-218..
7. Wortmann SB, Van Hove JLK, Derks TGJ,et al. Treating neutropenia and neutrophil dysfunction in glycogen storage disease IB with an SGLT2-inhibitor. Blood. 2020;136(9):1033-1043.

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



La gestione dei farmaci esteri: normativa di riferimento e fasi di acquisizione

L'importazione e la carenza di un farmaco

L'importazione di farmaci dall'estero si rende necessaria nei casi in cui il medico, in condizioni eccezionali e per motivate esigenze, richieda di importare medicinali non registrati in Italia (privi di AIC) o nei casi in cui i medicinali registrati nel nostro Paese risultino temporaneamente carenti.
Ne consegue che la temporanea irreperibilità o l'assenza di un farmaco sul territorio nazionale rappresentano una importante criticità per le strutture ospedaliere e territoriali del Servizio Sanitario Nazionale (SSN).
La richiesta può avvenire per trattamenti da somministrare nell'ambito ospedaliero o anche per pazienti che iniziano la terapia in regime ospedaliero e necessitano di proseguirla a domicilio.

Riferimenti normativi

I riferimenti normativi vigenti in tema di importazione di farmaci da Paesi comunitari o extracomunitari sono:

- Decreto Ministeriale (DM) 11/05/2001 che definisce le procedure da applicarsi in caso di temporanea carenza di specialità medicinali e il DM 02/12/2016 relativo ai vaccini o medicinali emo o plasma derivati
- DM 11/02/1997 e successive modifiche per l'importazione di specialità medicinali registrate all'estero

La irreperibilità di un farmaco sul territorio nazionale rappresenta un'importante criticità per le strutture del SSN

- DM 7/09/2017 che disciplina l'uso terapeutico di un medicinale sottoposto a sperimentazione clinica. Nell'ambito del decreto è previsto il ricorso all'uso sperimentale per patologia rara o tumore raro sulla base dei risultati di fase 1 e sul meccanismo d'azione del farmaco.

In caso di momentanea carenza di prodotto medicinale su territorio nazionale, AIFA può procedere autorizzando direttamente la ditta farmaceutica all'importazione identificando nel decreto autorizzativo Paese di provenienza, quantità, lotto e scadenza, e garantendo quindi i requisiti di qualità GMP.
In altri casi, qualora questa opzione non venga garantita, sarà la Struttura ospedaliera a occuparsi dell'importazione secondo modalità e modelli di cui al DM 11/05/2001, chiedendo il relativo nulla osta all'importazione ad AIFA.
Nei casi in cui il curante ritenga indispensabile il ricorso ai farmaci per indicazioni non autorizzate è possibile importare anche dei medicinali off-label ma autorizzati dalla CTS AIFA ai sensi della legge 648/96.

Percorso e modulistica per l'importazione

L'importazione direttamente dall'estero richiede la compilazione di specifici moduli predisposti dalle autorità competenti, che ciascuna azienda sanitaria adotta nei propri regolamenti interni.
Il medico curante compila il documento che è di norma convalidato (per le richieste ospedaliere) dalla farmacia interna. La richiesta può essere redatta secondo due modalità: per acquisti destinati a pazienti già individuati o per acquisti de-

AIFA ha istituito una pagina web per monitorare le carenze di farmaci registrati in Italia con aggiornamenti costanti e relativi adempimenti connessi

stinati a costituire scorta di reparto; in entrambi i casi i quantitativi non devono essere superiori al trattamento terapeutico di novanta giorni per singolo paziente.
È necessaria l'acquisizione del consenso informato in entrambe le possibili modalità di importazione sopra elencate.
Il nulla osta all'importazione è poi rilasciato dagli Uffici di Sanità Marittima Aerea e di Frontiera (USMAF) del Ministero della Salute, che controllano anche il transito del bene.
Altro caso è quello dei farmaci registrati in Italia ma temporaneamente carenti: il DM 11/05/2001, a tutela della continuità di cura quando un farmaco è irreperibile, regolamenta l'importazione e l'acquisto all'estero di medicinali urgenti e non programmabili. Anche in questo caso è prevista apposita modulistica la cui compilazione è a cura del medico richiedente e del farmacista, ciascuno per le proprie parti di competenza.
Tale modulo va inoltrato ad AIFA per l'ottenimento del nulla osta necessario all'importazione.
In entrambi i casi, l'utilizzo del farmaco importato potrà avvenire esclusivamente secondo le indicazioni d'uso registrate nel Paese di origine del prodotto.

Conclusioni

A causa della complessità del processo, le Regioni e le centrali di acquisto pubbliche prevedono gare per farmaci di importazione sulla base delle necessità delle Strutture sanitarie relativamente ai farmaci registrati all'estero nel rispetto delle condizioni di importazione richiamate nei decreti vigenti.
AIFA ha istituito una pagina web per monitorare le carenze di farmaci registrati in Italia con aggiornamenti costanti e relativi adempimenti connessi, specie in merito alla possibilità di ottenere il nulla osta all'importazione.
Alcuni farmaci impiegati per malattie rare non sono in commercio in Italia e devono necessariamente essere importati secondo le procedure sopradescritte.

Alessandro Rossi[1,2]
[1]Sezione di Malattie Metaboliche, Centro Medico Universitario di Groningen, Università di Groningen, Paesi Bassi; [2]Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali, Università degli Studi di Napoli "Federico II", Napoli



Empagliflozin e glicogenosi Ib: un caso clinico

Improved inflammatory bowel disease, wound healing and normal oxidative burst under treatment with empagliflozin in glycogen storage disease type Ib
Grünert SC et al. Orphanet Journal of Rare Diseases (2020) 15:218

Riassunto
In questo recente lavoro viene presentato il caso di una paziente adulta affetta da glicogenosi Ib (GSD Ib) trattata con empagliflozin, mostrando gli effetti su neutropenia/disfunzione neutrofila e malattia infiammatoria cronica intestinale (IBD).

Punti di forza
In corso di terapia con empagliflozin si manifestano:
- *Assenza di eventi avversi*
- *Conta dei neutrofili relativamente stabile e funzione dei neutrofili normale, consentendo la sospensione del trattamento con G-CSF*
- *Miglioramento di frequenza evacuativa e Crohn's Disease Activity Index (CDAI) e guarigione della ferita chirurgica addominale.*

Limiti
- *Non disponibili dati su: genotipo, funzione dei neutrofili pre-trattamento, concentrazioni di 1,5-anidroglucitolo 6-fosfato, funzione renale*
- *Non disponibili dati morfologici sulla malattia infiammatoria cronica intestinale (es. colonscopia, risonanza magnetica) post-trattamento con empagliflozin*
- *Calprotectina fecale, proteina C-reattiva ed emoglobina normali prima dell'inizio del trattamento.*

Una paziente di 35 anni affetta da glicogenosi Ib, presenta neutropenia (trattata con G-CSF dall'età di 9 anni) e IBD ed è in terapia dietetica (pasti frequenti diurni e nutrizione enterale notturna). All'età di 25 anni viene sottoposta a colectomia subtotale (stenosi del colon trasverso ed ascessi multipli). Nel corso del follow-up si osservano buon controllo metabolico, splenomegalia e trombocitopenia. A causa della IBD e dello scadimento delle condizioni cliniche generali, all'età di 33 anni viene sottoposta ad estesa resezione ileodigiunale. Si osserva progressiva deiscenza della ferita chirurgica (persistente oltre 1 anno dopo l'intervento). Per la presenza di 10-11 evacuazioni liquide die (CDAI:398), persistenza della ferita chirurgica e bassa qualità della vita viene avviato trattamento off-label con empagliflozin (10 mg/die).
Non si verificano eventi avversi (infezioni urogenitali, episodi significativi di ipoglicemia, chetoacidosi). Le concentrazioni di albumina ed emoglobina restano normali. Persistono la trombocitopenia e la splenomegalia. La dieta resta invariata. Si osserva una relativa stabilità della conta dei neutrofili, anche dopo la progressiva sospensione del G-CSF (dopo 41 giorni di trattamento). Si verificano inoltre una riduzione del CDAI (184) e della frequenza evacuativa (5-7/die) e una riduzione della ferita della parete ad-

dominale. Dopo 1 mese di trattamento la dose di empagliflozin viene aumentata a 20 mg/die. Dopo 50 giorni di trattamento viene inoltre valutata la funzione dei neutrofili: l'apoptosi e la produzione di ROS (basali e sotto stimoli) nei polimorfonucleati della paziente appaiono paragonabili ai controlli.

Commento

Empagliflozin si è mostrato sicuro ed efficace in una paziente con GSD Ib. In particolare, è stato possibile sospendere la terapia con G-CSF dopo 25 anni. Poiché ciò non è possibile in tutti i pazienti con GSD Ib trattati con empagliflozin, la ragione di queste differenze (es. genotipo) dovrà essere chiarita. Nel caso riportato si è inoltre osservata normale funzione dei neutrofili in corso di empagliflozin. Tuttavia, la mancanza di dati su funzionalità pre-trattamento, concentrazioni di 1,5-anidroglucitolo 6-fosfato (il cui accumulo causa la neutropenia) e funzione renale (si veda l'articolo ***Empagliflozin nella glicogenosi tipo Ib: un successo della medicina traslazionale****), richiede ulteriori studi per fornire l'adeguato substrato patogenetico a supporto di tale terapia.*

In questo caso si è osservato inoltre un miglioramento dei sintomi legati alla IBD e la guarigione della ferita chirurgica addominale. Considerato l'andamento intermittente dei sintomi, l'assenza di dati morfologici (es. colonscopia, risonanza magnetica) e la normalità dei dati biochimici (es. emoglobina, calprotectina fecale) già prima del trattamento, ulteriori evidenze sono necessarie per confermare il possibile effetto di empagliflozin anche sull'IBD.

In conclusione, è opportuna la raccolta sistematica dei dati relativi all'utilizzo di empagliflozin per confermarne sicurezza ed efficacia.

Simone Baldovino[1,2], Erica Daina[3]
[1]CMID, Centro di Coordinamento Rete Interregionale Malattie Rare Piemonte e Valle d'Aosta, Ospedale S. Giovanni Bosco – ASL Città di Torino; 2Dipartimento di Scienze Cliniche e Biologiche, Università di Torino; [3]Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS, Centro di Ricerche Cliniche per le Malattie Rare Aldo e Cele Daccò, Ranica (BG)



Immunoglobuline sottocute nelle PID

Primary immunodeficiency disease: a cost-utility analysis comparing intravenous vs subcutaneous immunoglobulin replacement therapy in Australia

Windegger TM, Nghiem S, Nguyen KH, Fung YL, Scuffham PA. Blood Transfus. 2019 Aug 5:1-10.

Riassunto

Le immunoglobuline endovena (IVIg) somministrate in ambito ospedaliero sono state il trattamento standard per i pazienti affetti da immunodeficienze primitive (PID) con deficit anticorpali. Negli ultimi 10 anni si è diffuso l'uso di immunoglobuline per via sottocutanea (SCIg) a domicilio. Il principale ostacolo alla loro diffusione è rappresentato dai possibili maggiori costi. Gli autori hanno sviluppato una serie di analisi di tipo economico-sanitario (modello di simulazione di coorte Markov, costo per anno di vita aggiustato per la qualità (QALY), sensibilità probabilistica, etc.) che hanno permesso di confrontare i costi delle due vie di somministrazione in sei diversi scenari clinici – PID senza infezione, PID con infezione, bronchiectasie senza infezione, bronchiectasie con infezione, bronchiectasie con infezione cronica da P. aeruginosa e morte – nella realtà australiana. Gli autori hanno stimato i costi sanitari attesi per QALY delle due opzioni. Il costo cumulativo a 10 anni per paziente è stato di 297.547 dollari australiani (A $) con l'uso delle IVIg e 251.713 A $ con l'uso delle SCIg. Il risparmio con l'uso delle SCIg è principalmente legato alla riduzione dei costi per la somministrazione ospedaliera ed al minor tasso di infezioni. L'analisi di sensibilità probabilistica ha mostrato che l'uso di SCIg è preferibile nel 93,2% delle simulazioni. Il lavoro dimostra che, in una realtà come quella australiana, nonostante il costo per grammo delle SCIg sia maggiore di quello delle IVIg, il costo per il trattamento con le prime risulta conveniente per i pazienti con PID.

Commento

Il lavoro di Windegger e colleghi confronta i costi sanitari connessi all'uso delle IVIg e delle SCIg per i pazienti affetti da PID in un sistema sanitario come quello australiano che presenta numerose analogie con quello italiano. Questo lavoro, come altri su pazienti affetti da deficit immunoglobulinici secondari, dimostra come il trattamento con SCIg possa essere non solo preferibile per i pazienti ma anche cost-effective in un sistema sanitario pubblico come quello italiano.

Patient Preferences for Subcutaneous versus Intravenous Administration of Treatment for Chronic Immune System Disorders: A Systematic Review

Overton PM, Shalet N, Somers F, Allen JA. Patient Prefer Adherence. 2021 Apr 19;15:811-834.

Riassunto

Per molte delle malattie croniche del sistema immunitario - immunodeficienze e malattie autoimmuni - sono disponibili farmaci che possono essere somministrati per via sia endovenosa (EV) che sottocutanea (SC). Il trattamento più adatto può variare per ciascun paziente, a seconda di caratteristiche individuali e preferenze. Diversi studi hanno evidenziato come l'assecondare le preferenze del paziente comporti una maggio-

re aderenza al trattamento e un miglioramento degli indicatori di qualità della vita correlati alla salute. Gli autori hanno condotto una revisione della letteratura scientifica in merito alle diverse modalità di somministrazione dei farmaci valutate dai pazienti. In 18 lavori il confronto è stato effettuato considerando la somministrazione di immunoglobuline EV o SC in pazienti con immunodeficienze (13 studi), neuropatia motoria multifocale o polineuropatia cronica infiammatoria demielinizzante (5 studi). Negli ulteriori 31 studi, le modalità di somministrazione EV e SC hanno riguardato trattamenti diversi dalle immunoglobuline in pazienti affetti da artrite reumatoide (11 studi), malattie infiammatorie croniche intestinali (10 studi), lupus eritematoso sistemico (2 studi), asma grave (2 studi), sclerosi multipla (1 studio), psoriasi (1 studio), spondiloartrite assiale (1 studio) o affetti da diverse patologie (3 studi).

Per quanto riguarda gli studi dedicati alla somministrazione di immunoglobuline, le preferenze dei pazienti erano largamente in favore della modalità SC (16/18 studi). Le preferenze relative a modalità di somministrazione di farmaci diversi dalle immunoglobuline erano invece più distribuite (in favore di SC in 20 studi, in favore di EV in 7 e non significativamente diverse in 4).

Dei 49 lavori complessivamente considerati, la maggioranza ha dimostrato una predilezione dei pazienti per la somministrazione SC, legata in particolare alla possibilità di un trattamento a domicilio ritenuto più comodo e confortevole rispetto a quello ospedaliero. Per i pazienti in favore del trattamento EV, i principali vantaggi sono rappresentati dalla minore frequenza delle somministrazioni e dalla percezione di maggiore sicurezza legata alla presenza degli operatori sanitari. Si evidenziava inoltre una generale tendenza dei pazienti a preferire l'opzione di trattamento EV o SC in atto al momento della rilevazione.

Nell'insieme, la preferenza per la modalità di somministrazione SC riguardava tutte le fasce di età.

Commento

Obiettivo del trattamento delle affezioni del sistema immunitario è quello di migliorare il quadro clinico e conseguentemente l'autonomia del paziente. Nelle condizioni croniche la modalità di somministrazione delle terapie può avere un peso rilevante su questi aspetti e più in generale sulla qualità della vita del singolo. Quando si hanno a disposizione farmaci che, mantenendo profili sovrapponibili per quanto riguarda efficacia e sicurezza, possono essere somministrati con modalità diverse, le preferenze dei pazienti rappresentano un elemento rilevante per orientare le scelte.

La tendenza dei pazienti a preferire l'opzione di trattamento in atto al momento della rilevazione appare verosimilmente correlata con l'esperienza acquisita dal singolo e sottolinea come un'offerta complessiva, unita a training individualizzati, possa favorire decisioni realmente informate promuovendo maggiore consapevolezza e adesione al trattamento.

Il desiderio dei pazienti e degli operatori di minimizzare i rischi infettivi dell'ospedalizzazione ha assunto particolare rilevanza in relazione alla pandemia da SARS-CoV-2 e può aver orientato le scelte favorendo modalità di auto-somministrazione domiciliare. In considerazione dei vantaggi sperimentati dai pazienti, è verosimile che tali modalità persistano anche in seguito alla diffusione della copertura vaccinale. L'auto-somministrazione dei farmaci a domicilio può essere vantaggiosa per il paziente in termini di autonomia e miglioramento della qualità della vita, ma è anche legata ad una riduzione dei costi per il Servizio Sanitario meritevole di ulteriore approfondimento con studi dedicati.

Marco Gattorno
UOC Clinica Pediatrica e Reumatologia e UOSD Malattie Autoinfiammatorie e Immunodeficienze, IRCCS G. Gaslini, Genova



RITA, la ERN per le immunodeficienze e le malattie autoinfiammatorie ed autoimmuni rare

La rete Rare Immunodeficiency, AuToinflammatory and Autoimmune Disease (RITA) riunisce i centri leader con esperienza nella diagnosi e nel trattamento delle malattie rare del sistema immunitario in tutta Europa. Le malattie rare del sistema immunitario, compresi gli errori immunitari congeniti monogenici, comprendono oltre 400 condizioni, generalmente classificate come immunodeficienze primarie (PID) quando predispongono a infezioni, disturbi autoinfiammatori (AID), se associati a disturbi della risposta infiammatoria e malattie autoimmuni (AI) in caso di alterata tolleranza ad auto-antigeni con sviluppo di autoanticorpi. Alcuni errori nel sistema immunitario possono essere la risultante di più processi patologici, le cosiddette malattie da immunodisregolazione, in cui immunodeficienza, infiammazione e autoimmunità possono coesistere in modo combinato (1).
L'approccio diagnostico a queste condizioni è molto complesso e necessita della combinazione di una evidente expertise clinica combinata alla disponibilità di metodiche diagnostiche adeguate sia dal punto di vista genetico (pannelli in silico tramite next generation sequencing) che immunologico (citofluorimetria, test funzionali cellulari).
La terapia con immunoglobuline polivalenti ha rivoluzionato le prospettive per i pazienti con deficit di anticorpi, mentre i trattamenti specifici con farmaci anti-citochine (ad es. anti-TNF, anti-IL-1) o inibitori delle JAK chinasi hanno trasformato la vita dei pazienti con forme autoinfiammatorie e autoimmuni. Le Immunodeficienze severe e molte malattie da Immunodisregolazione necessitano di trapianto di cellule staminali ematopoietiche o di terapia genica.
L'ERN-RITA comprende al momento 24 centri clinici di eccellenza (denominati health care providers, HCP) e 8 organizzazioni di pazienti e familiari. I 24 HCP coinvolti in RITA e le relative organizzazioni di pazienti sono elencati nel sito web RITA (http://rita.ern-net.eu/). È in corso di valutazione la selezione di ulteriori HCP che hanno applicato al secondo bando lanciato nel 2020.
La fondazione di RITA è stata sviluppata grazie all'esistenza di realtà scientifiche già operative a livello europeo e internazionale nel campo delle malattie rare immunologiche e, in particolare, dell'European Society for Immunodeficiencies (ESID) con il suo registro, della Pediatric Rheumatology European Society (PRES), dell'International Society for Systemic AID (ISSAID), del Pediatric Rheumatology International Trials Organization (PRINTO), con i registri EUROFEVER e PHARMACHILD, dell'European Vasculitis Society (EUVAS), dell'organizzazione BEHCET International. La presenza di diverse competenze ed esperienze è un carattere unico dell'ERN-RITA rispetto alle altre ERN, generalmente riconducibili a una sola specifica realtà scientifica. La sfida di ERN-RITA è di fare convivere e collaborare le diverse anime che la compongono per arrivare ad un miglioramento complessivo della modalità di diagnosi e cura di questo vasto numero di malattie (2).
Gli obiettivi principali di RITA sono:

- fornire lo stato dell'arte per un'assistenza clinica completa per bambini e adulti con malattie immunologiche rare, armonizzando le linee guida

Attualmente la ERN-RITA comprende 24 centri clinici di eccellenza e 8 organizzazioni di pazienti e familiari

Il progetto MERITA promuove l'interoperabilità dei registri di RITA finora identificati sviluppando un nuovo registro di metadati

diagnostiche e terapeutiche in tutta Europa, garantendo così a ogni paziente un pari accesso a competenze e cure eccellenti e riducendo la ricerca di assistenza sanitaria transfrontaliera
- stabilire alleanze sostenibili all'interno dei centri europei per accelerare la diagnosi, migliorare l'accesso alle cure e sviluppare cure di transizione per i pazienti con malattie immunologiche rare, massimizzando l'uso efficiente delle risorse e facilitando la mobilità delle competenze
- assicurare il corretto accreditamento del controllo di qualità sui test diagnostici e sulla terapia mirata, stabilendo uno strumento comune di farmacovigilanza in queste rare condizioni
- rafforzare la sorveglianza epidemiologica e la ricerca di base sulle malattie immunologiche rare
- formare i futuri leader nel settore, assicurandone la sostenibilità nella prospettiva internazionale, e promuovere la consapevolezza delle malattie immunologiche rare tra medici, assistenti, pazienti, organizzazioni familiari e politici, sostenendo risorse e misure migliori per garantire una diagnosi precoce mediante screening e miglioramento dei sintomi di riconoscimento.

Un esempio di razionalizzazione e cooperazione: MERITA

Uno dei problemi emersi alla costituzione della rete ERN è la estrema parcellizzazione delle informazioni disponibili sui pazienti con malattie rare in Europa. Ad aprile 2018 è stato inviato un sondaggio online a tutti i membri RITA al fine di ottenere un censimento dei registri esistenti fino a quel momento (3).

Sono stati identificati 50 registri in 14 paesi europei, di cui 30 (60%) sono dedicati principalmente alle malattie autoimmuni, 14 (28%) alle immunodeficienze primarie e 12 (24%) alle autoinfiammatorie. Quindici registri (30%) hanno arruolato pazienti con un singolo disturbo immunitario raro specifico.

La maggior parte dei registri (35; 70%) arruola pazienti provenienti dai confini nazionali e un solo registro raccoglie dati da due paesi (registro UKIVAS). Tra i registri internazionali, cinque raccolgono dati sulla PID (registro ESID, EBMT, SCETIDE, PCID e HLH), quattro con AI (Pharmachild, BrainWorks, EULAR web library e JIR cohort) e tre sono dedicati all'AID (Eurofever, Infevers e ImmunAID). Il registro ESID e la coorte JIR raccolgono anche dati sull'AID. Altri registri internazionali sono dedicati a un singolo disturbo specifico (3).

Complessivamente, 27 membri RITA stanno coordinando 25 registri; 53 membri stanno partecipando a 38 registri e 27 membri conoscevano l'esistenza di 16 registri senza partecipare. I dati solitamente raccolti in questi registri sono demografia, diagnosi, manifestazioni cliniche, test di laboratorio e trattamento, mentre i dati genetici e di imaging sono riportati meno frequentemente. Un profilo di sicurezza del trattamento è riportato in 29 registri. Complessivamente vengono contate quindici biobanche (3).

L'indagine mostra chiaramente come la rete RITA abbia bisogno di un piano comune per l'inventario dei dati clinici. Su queste basi è stato proposto il progetto "Metadata register for the ERN RITA" (MERITA), recentemente finanziato dalla UE. L'obiettivo è promuovere l'interoperabilità dei registri di RITA finora identificati sviluppando un nuovo registro per la condivisione dei dati secondo gli standard del Centro comune di ricerca (JRC) della Commissione europea. Inoltre, la piattaforma di consultazione clinica ERN RITA CPMS sarà adattata in modo che i dati raccolti, analogamente agli altri registri RITA, siano direttamente trasferibili nel registro MERITA.

Bibliografia

1. Tangye SG. The Ever-Increasing Array of Novel Inborn Errors of Immunity: an Interim Update by the IUIS Committee. J Clin Immunol. 2021 Apr;41(3):666-679.
2. Brodszki N. European Society for Immunodeficiencies (ESID) and European Reference Network on Rare Primary Immunodeficiency, Autoinflammatory and Autoimmune Diseases (ERN RITA) Complement Guideline: Deficiencies, Diagnosis, and Management. J Clin Immunol. 2020 May;40(4):576-591.
3. Papa R. ERN RITA Council Towards European harmonisation of healthcare for patients with rare immune disorders: outcome from the ERN RITA registries survey. Orphanet J Rare Dis. 2020 Jan 30;15(1):33.

Alessandro Segato
Presidente AIP-Associazione Immunodeficienze Primitive O.d.V.



AIP - Associazione Immunodeficienze Primitive

L'Associazione per le Immunodeficienze Primitive (AIP) è una organizzazione di volontariato nata trent'anni fa dalla volontà di un gruppo di pazienti, familiari e medici interessati alla diffusione dell'informazione sulle immunodeficienze primitive (IDP), deficit patologici congeniti del sistema immunitario che interessano circa 9 persone ogni 10.000, ed è coadiuvata da un Comitato Scientifico del quale fanno parte clinici e ricercatori di nota fama nazionale e internazionale.
L'associazione è attiva grazie al perseguimento di diversi obiettivi, primo tra tutti l'obbligo di informare e diffondere la cultura sulle IDP tra pazienti, medici, personale sanitario, caregiver, cittadini e tutti i portatori di interesse, cercando di assicurare ai pazienti il giusto riconoscimento dei diritti sul piano socio-sanitario e lavorativo.
Grazie ad un numero cospicuo di soci presenti in tutto il territorio nazionale l'associazione favorisce una rete di comunicazione attiva fra i pazienti ed i loro caregiver, attraverso la comunicazione con i Gruppi Locali.
AIP promuove, per i pazienti ricoverati, un'assistenza ottimale cercando di offrire un ambiente rispettoso del malato e favorendo l'applicazione dei protocolli diagnostico-terapeutici del Comitato Scientifico dell'IPINet (Italian Immunodeficiency Network di AIEOP).

Le attività dell'associazione

In trent'anni di attività AIP ha sviluppato numerosi progetti per i pazienti, e per una corretta informazione e sensibilizzazione sul mondo delle immunodeficienze primitive attraverso un sistema di comunicazione in continua evoluzione di cui fanno parte il sito www.aip-it.org, i canali social Facebook e Twitter, l'invio di informazioni ai soci attraverso newsletter e via WhatsApp (gruppi locali e gruppo nazionale), il notiziario di informazione semestrale "AIP informa" ed il Bilancio Sociale.

> Obiettivo primario è informare e diffondere la cultura sulle PID assicurando ai pazienti il giusto riconoscimento dei diritti sul piano socio-sanitario e lavorativo

In linea con gli obiettivi dell'associazione AIP supporta i pazienti grazie al servizio Immunohelp, al quale pazienti e soci possono rivolgersi per porre quesiti o chiedere informazioni su ciò che concerne l'ambito delle IDP indirizzandoli presso i centri di cura di riferimento. Oltre all'assistenza telefonica, AIP sostiene economicamente, ove possibile, i pazienti e le loro famiglie per il supporto diagnostico e terapeutico e fornisce assistenza in ambito burocratico.
Negli ultimi anni l'associazione è cresciuta molto anche grazie ai diversi progetti realizzati, ottenendo una presenza più forte nei tavoli di discussione istituzionali sulle immunodeficienze primitive.
Tra le problematiche attuali su cui AIP sta investendo spicca tra tutte quella della carenza (shortage) di immunoglobuline. In questo ambito AIP ha attivato una campagna a sostegno della donazione di sangue e plasma in partnership con le associa-

La Casa di Lino Globulino è un progetto per la realizzazione di un alloggio family friendly che risponda alle necessità delle famiglie dei piccoli pazienti durante i periodi di ricovero

zioni dei donatori.
Il tema delle vaccinazioni rappresenta un altro aspetto su cui AIP sta attualmente investendo molto in termini di informazione.
Nel corso di questo anno contrassegnato dall'emergenza pandemica, in cui molti pazienti affetti da IDP si sono trovati soli e smarriti, l'associazione ha accompagnato soci, pazienti e caregiver nella "gestione dell'emergenza" attraverso AipLive@ Home, un ciclo di incontri online, nell'ultimo dei quali è stato affrontato il tema della vaccinazione anti-COVID-19 grazie al supporto della prof.ssa Isabella Quinti.
Molti sono i progetti per il futuro: tra questi la realizzazione della Casa di Lino Globulino, un alloggio "family friendly" che risponda alle necessità delle famiglie dei piccoli pazienti durante i periodi di ricovero.
Le storie di Lino Globulino, il supereroe delle immunodeficienze primitive, saranno il filo conduttore che guiderà l'allestimento dell'appartamento. Il progetto pilota Casa di Lino Globulino, per ragioni storico logistiche, sarà a Brescia, ma una volta partito e verificatane l'efficienza e la sostenibilità economica, potrebbe essere replicato vicino ai principali centri di cura pediatrici della rete IPINet per il trattamento delle IDP e, in generale, vicino ai principali centri pediatrici del Paese.

Diamo forma al futuro



0500005571

Sfidiamo il presente perché l'eccellenza nella ricerca è un fiore raro, che facciamo crescere giorno dopo giorno con impegno e passione

Chiesi
Global Rare Diseases

www.chiesi.it