ISSN: 2612-2588

MR la Rivista

La Rivista Italiana delle Malattie Rare



review

Epatite autoimmune

Le laminopatie muscolari scheletriche

Bisfosfonati ed osteogenesi imperfetta

il caso clinico

Significativo arresto della crescita ponderale: non solo genetica

pagina dismorfologica

La sindrome Xia Gibbs: una rara forma sindromica di disabilità intellettiva

Il farmaco

L'evoluzione della terapia per la SMA: da nusinersen alla terapia genica

dalle reti italiane

IPINet il registro italiano delle immunodeficienze primitive

anno V
ottobre 2021
numero 3

QUADRIMESTRALE DI ATTUALITA' IN MEDICINA Pubblicazione registrata al Tribunale di Milano n. 11 del 10 gennaio 2017 - Poste Italiane Spa Spedizione in Abbonamento Postale - 70% - LO/MI



MALATTIE RARE

IL NOSTRO IMPEGNO PER COLO**RARE** IL FUTURO DI OGNI PAZIENTE

Da sempre abbiamo a cuore il futuro dei nostri pazienti.

Il nostro impegno nelle malattie rare ha reso possibile lo sviluppo di soluzioni terapeutiche in diverse aree quali l'endocrinologia, l'ematologia e la neurologia.

La nostra missione è quella di continuare a ricercare soluzioni innovative per il trattamento di altre patologie rare e contribuire a migliorare la vita dei pazienti e delle loro famiglie.

Pfizer Breakthroughs that change patients' lives®

sommario

la Rivista
La Rivista Italiana delle Malattie Rare

editoriale

Conoscenza e/è libertà *B. Bembi* 5

review

Epatite autoimmune *A. Gerussi, A. Gambarotto, L. Cristoferi, M. Carbone, P. Invernizzi* 6

Le laminopatie muscolari scheletriche *L. Maggi, L. Politano* 9

Bisfosfonati ed osteogenesi imperfetta *F. Antoniazzi, A. Guzzo, P. Cavarzere, R. Gaudino* 13

l'opinione

Le reti di riferimento europeo per le malattie rare: update e programmi per il futuro *M. Scarpa* 17

il caso clinico

Significativo arresto della crescita ponderale: non solo genetica *P. Cianci, A. Cattoni, A. Selicorni* 19

Impatto della terapia con empagliflozin su due pazienti con GSD1b e MICI
A. Maiorana, S. Gasperini 21

pagina dismorfologica

La sindrome Xia-Gibbs: una rara forma sindromica di disabilità intellettiva
L.Cazzaniga, M. Mariani, A. Selicorni 24

ricerca e innovazione

L'utilizzo dei sensori inerziali nel follow-up delle malattie rare *S. Rossi* 26

il farmaco

L'evoluzione della terapia per la SMA: da nusinersen alla terapia genica *A. Esposito, C. Panico* 27

letteratura

I Registri di Malattie Rare *E. Daina, S. Baldovino* 29

dalle reti italiane

IPINet, il registro italiano delle immunodeficienze primitive *A. Plebani* 32

dalle reti europee

ERN e COVID-19: valutazione della vaccinazione nei pazienti con MR complesse del tessuto connettivo *S.Ticciati, D. Marinello, A. Gaglioti, S. Cannizzo, R. Talarico, M. Cutolo, M. Mosca* 35

la voce delle associazioni

Il contributo dei rappresentanti di pazienti nelle ERN *I. Galetti* 37

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 Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS, Centro di Ricerche Cliniche per le Malattie Rare Aldo e Cele Daccò, Ranica, 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

Conoscenza e/è libertà

Guarda la videopillola

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

Scrivo questo editoriale dopo aver assistito allo spettacolo shoccante, un impressionante corteo di 10-15.000 persone "no green-pass/no vax" che ha sfilato per le vie della mia città, Trieste in un pomeriggio pre-elettorale. Me ne sono imbattuto per caso e ho deciso di percorrerlo, prima incuriosito e poi sempre più sgomento, con l'intento di capire chi lo componeva e le ragioni della protesta.

L'età media dei partecipanti era di 35-50 anni, persone "normali", molte mamme con bambini, una nutrita schiera di "alternativi", impiegati, lavoratori del porto, gestori di bar, artigiani, e commercianti. Armati di fischietti e tamburi gridavano "libertà, libertà" e "no green pass"; avevano cartelli contro la "dittatura sanitaria" e le "big-pharma", in connubio con chi governa. Descrivevano cure alternative, a domicilio, e la persecuzione di medici non allineati.

Mentre sfilavano pensavo alla generazione dei miei genitori, figli di un'epoca dura, che aveva investito nello studio dei figli per battere l'ignoranza, migliorare le loro condizioni e forse anche il mondo. Pensavo alle campagne vaccinali di un tempo. Pensavo al rispetto per la scienza e al pudore dell'ignoranza, alle vittime della pandemia, oggi grazie al vaccino "solo" 50-60 al giorno. Potrebbe essere il racconto di un brutto sogno invece è il resoconto di un normale venerdì pomeriggio.

Cosa sta succedendo? Come è possibile che bravi cittadini, disposti a far colletta per garantire la terapia genica a bambini con malattie rare, diventino antagonisti di uno dei migliori sistemi sanitari esistenti? Cosa fare per evitare la deriva anti-scientifica e aiutare queste persone a uscire dalla paranoia?

Potendo influire sui decision-maker mi verrebbero in mente tre piccoli suggerimenti: esigere un maggior impegno nello studio, senza paura di apparire severi; promuovere una comunicazione interpersonale basata sul dialogo pacato, l'ascolto, il rifiuto dell'aggressività; ridurre lo scandalismo e la negatività dai media. Difficile? Non so; noi piccole talpe continuiamo a scavare gallerie di conoscenza.

Si chiude il 2021 con un numero ricco e stimolante. La rubrica "review" fa il punto su epatite autoimmune, laminopatie muscolari e bisfosfonati nell'Osteogenesi Imperfetta. Nei "casi clinici", una menzione va allo studio sull'uso di un antidiabetico orale, empagliflozin, nel trattamento della malattia infiammatoria cronica intestinale nella Glicogenosi 1b, mentre "ricerca ed innovazione" ci presenta un report sull'uso dei sensori per lo studio dei movimenti articolari in malattie rare a compromissione ossea. In tema di farmaci innovativi, potremo inoltrarci nelle nuove terapie della SMA, da nusinersen alla terapia genica. Il numero ospita inoltre una serie di contributi rilevanti sulle reti italiane ed europee delle MR ed un'analisi sulla funzione ed utilità dei registri di malattia, nella "videopillola" curata dalla collega Erica Daina sul sito on-line della rivista. A tutti una buona lettura e l'augurio di rafforzare conoscenza e libertà.

Bruno Bembi



review

Alessio Gerussi[1,2], Anna Gambarotto[3], Laura Cristoferi[1,2], Marco Carbone[1,2], Pietro Invernizzi[1,2]
[1]Centro Malattie Autoimmuni del Fegato, Università Milano-Bicocca, Monza; [2]Network Europeo di Riferimento per le Malattie Epatiche (ERN RARE-LIVER), Ospedale San Gerardo, Monza; [3]Associazione Malattie Autoimmuni del Fegato (AMAF) Onlus

Epatite autoimmune

L'epatite autoimmune (EA) è una rara patologia autoimmune del fegato, caratterizzata da presentazione clinica aspecifica ed eterogenea. L'EA può evolvere a cirrosi, insufficienza epatica e morte, in particolare se non riconosciuta e trattata precocemente. Si possono distinguere due tipologie di EA: il tipo 1 e il tipo 2. Il tipo 1 è più comune ed è caratterizzato da positività per gli autoanticorpi antinucleo (ANA) e anti muscolo liscio (anti-SMA); si può presentare a qualsiasi età con esordio clinico e istologico variabile e ha alti tassi di risposta terapeutica. L'EA di tipo 2 rappresenta il 10% di tutte le forme di EA, ha come elemento caratterizzante la positività agli autoanticorpi anti-LKM1 ed è quasi esclusiva dell'età pediatrica. Se comparata all'EA di tipo 1 è gravata da prognosi peggiore, con minore responsività alla terapia e più frequente necessità di terapia di mantenimento a lungo termine (1).

Epidemiologia

L'EA è una malattia rara, sebbene in Italia manchi ancora di un riconoscimento ufficiale come tale. L'EA ha una prevalenza variabile stimata di 15-25 casi per 100.000 abitanti. L'incidenza di EA è in progressivo aumento, con stime provenienti da registri danesi di aumento da 1,3 (1994) a 2,1 (2012) casi per 100.000 abitanti-anno (2). Come per altre patologie autoimmuni, il 75-80% dei pazienti affetti da EA sono di sesso femminile. L'EA di tipo 1 interessa pazienti di tutte le età; diversamente, l'EA di tipo 2 interessa soprattutto bambini, anche con età inferiore all'anno, e adolescenti/giovani adulti di età inferiore ai 25 anni, mentre è estremamente rara in individui di età superiore ai 25 anni (2).

Eziopatogenesi

L'eziopatogenesi della EA è sconosciuta; si ritiene che l'interazione tra un fattore ambientale non identificato e un individuo geneticamente predisposto determini una cascata di eventi immunologici che sostengono una infiammazione epatica cronica. La predisposizione genetica è confermata dalla presenza di una maggior incidenza di queste patologie tra familiari. La maggiore correlazione genetica è data dall'associazione con la regione genetica HLA (human leukocyte antigen), che suggerisce la verosimile centralità dei linfociti T CD4 nella sua patogenesi. I fattori ambientali che agiscono come innesco in pazienti predisposti sono verosimilmente agenti virali e/o xenobiotici (es. farmaci). Questo fenomeno di cross-reazione è chiamato mimetismo molecolare e si attiva quando la risposta immune contro virus o xenobiotici si dirige anche contro antigeni self a causa della forte omologia. La rottura della tolleranza al self chiama in causa i linfociti T regolatori, che sono disfunzionali e presenti in numero molto minore nei pazienti con EA. Indipendentemente dal fattore di innesco, il danno immunologico è caratterizzato da un'attivazione delle cellule presentanti l'antigene epatiche specializzate, come le cellule di Kupffer e le cellule dendritiche, le quali processano e presentano sulla loro superficie l'antigene self ai linfociti T recettori (TCR), con un progressivo perpetuarsi della risposta infiammatoria e della citotossicità epatica.

La presentazione clinica è eterogenea, la maggior parte dei pazienti è asintomatica o con sintomatologia aspecifica

Presentazione clinica e quadro biochimico

La presentazione clinica dei pazienti con EA è eterogenea. La maggior parte dei pazienti è asintomatica o presenta sintomatologia aspecifica (astenia, calo ponderale, anoressia, poliartralgia). Non rara è la presentazione acuta, con epatite e ittero; molto rara è la presentazione fulminante

La diagnosi si basa sulla presenza di elementi clinici, biochimici, sierologici e istologici, escludendo patologie concomitanti

con coagulopatia e encefalopatia epatica, gravata da elevata morbidità e mortalità. Un terzo dei pazienti presenta già alla diagnosi segni di cirrosi epatica. Il quadro biochimico tipico dei pazienti affetti da EA è caratterizzato da fluttuazioni spontanee dei livelli delle transaminasi (ALT e AST). I livelli di bilirubina possono essere normali o aumentati a seconda della gravità della condizione del paziente (2). Il livello sierico delle IgG è elevato nell'85% dei pazienti al momento della diagnosi (3). A scopo diagnostico è fondamentale la rilevazione degli autoanticorpi: ANA e anti-SMA (per EA tipo 1) e anti-LKM1 (per EA tipo 2). ANA e anti-SMA non sono patognomonici di EA; per converso, l'associazione tra la contemporanea positività ad ANA e anti-SMA aumenta significativamente la probabilità di EA nel contesto di un adeguato quadro clinico-patologico. Gli anti-LKM1, sono invece segno distintivo dell'EA di tipo 2 (4).

tab. 1 **Criteri diagnostici per Epatite Autoimmune**

Criteri diagnostici rivisti	Criteri diagnostici semplificati
Sesso femminile (+2)	Titoli anticorpali: - ANA/SMA ≥1:40 (+1), ≥1:80 (+2) - anti-LKM ≥1:40 (+2) - anti-SLA positivi (+2)
Fosfatasi Alcalina x ULN/Transaminasi x ULN <1.5 (+2), 1.5-3 (0), >3 (-2)	Livelli di immunoglobuline: - IgG > ULN (+1) - IgG > 1.1 x ULN (+2)
Livelli di γ-Globuline o di IgG: >2 x ULN (+3), 1.5-2.0 x ULN (+2), 1-1.5 ULN (+1), <1 x ULN (0)	Istologia epatica: - compatibile con AIH (+1) - tipica di AIH (+2)
Titolo anticorpale ANA/SMA/anti-LKM1 >1:80 (+3), 1:80 (+2), 1:40 (+1), <1:40 (0)	Markers sierologici virali: - assenti (+2) - presenti (0)
Anticorpi anti-mitocondrio AMA: positività (-4), negatività (0)	
Markers sierologici virali: positività (-3), negatività (+3)	
Uso di farmaci epatotossici: sì (-4), no (+1)	
Consumo di alcool: <25 gr/die (+2), >60 gr/die (-2)	
Genotipo HLADR3/HLADR4: positività (+1), negativo (0)	
Presenza di altre malattie autoimmuni: sì (+2), no (0)	
Istologia epatica: > Epatite di interfaccia (+3) > Infiltrato linfo-plasmacellulare (+1) > Rosette epatocitarie (+1) - Nessuna delle precedenti (-5) - Alterazioni dei dotti biliari (-3) - Altre interazioni (-3)	
Risposta al trattamento immunosoppressivo: completa (+2), incompleta (+3)	

PRE-TRATTAMENTO
SCORE ≥ 7: diagnosi definita
SCORE ≥ 6: diagnosi probabile

PRE-TRATTAMENTO
SCORE > 15: diagnosi definita
SCORE 10-15: diagnosi probabile

POST-TRATTAMENTO
SCORE > 17: diagnosi definita
SCORE 12-17: diagnosi probabile

ULN: upper limit of normal (limiti superiori della norma); IgG: immunoglobuline G; ANA: anticorpi antinucleo; SMA: anticorpi anti muscolo liscio; LKM: anticorpi anti liver kidney; AMA: anticorpi anti mitocondrio; AIH: autoimmune hepatitis (epatite autoimmune).

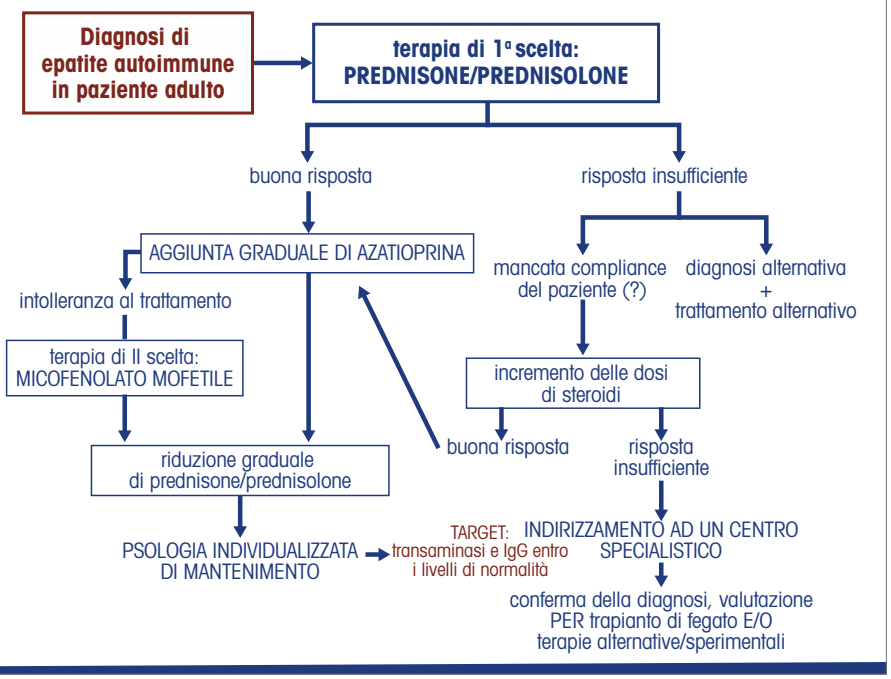
Istologia

Il ruolo della biopsia epatica nell'iter diagnostico della EA è essenziale, perché consente di rilevare elementi istologici tipici, di escludere altre patologie e di stadiare il grado di fibrosi (5). La caratteristica istologica più tipica è l'epatite di interfaccia, un infiltrato infiammatorio costituito da linfociti e plasmacellule presente a livello periportale che si estende al lobulo e spesso associato a necrosi. Sebbene presente in praticamente tutti i casi di EA cronica, questo quadro non è patognomonico potendosi rilevare anche in corso di altre patologie come epatiti virali, malattia di Wilson, danno da farmaci e malattie autoimmuni delle vie biliari. Altri reperti tipici sono le rosette epatiche, espressione di rigenerazione epatica, e l'emperipolesi, che consiste nella presenza di linfociti o plasmacellule all'interno del citoplasma epatocitario. I quadri ad esordio acuto e iperacuto hanno spesso caratteristiche differenti e più aspecifiche (6).

Diagnosi

La diagnosi di EA non si avvale di un test patognomonico ma è affidata alla contemporanea presenza di diversi elementi clinici, biochimici, sierologici (autoanticorpi) e istologici, unitamente all'esclusione di patologie concomitanti (Tab. 1). L'indagine radiologica non ha un ruolo diagnostico ma è utile per escludere un overlap con la colangite sclerosante primitiva o a fini di stadiazione. L'EA spesso viene diagnosticata assieme ad altre patologie autoimmuni, in particolare tireopatie autoimmuni e connettiviti sistemiche.

fig. 2 **Gestione terapeutica del paziente adulto**



Trattamento

Il trattamento farmacologico d'elezione è rappresentato dalla terapia a base di steroide e/o farmaci immunosoppressori. Tale terapia ha come scopo biologico la riduzione dell'attività linfocitica e conseguentemente dell'infiammazione epatica; tale effetto biologico si traduce clinicamente nella risoluzione dei sintomi (qualora presenti), nella normalizzazione delle transaminasi e del livello di IgG sieriche (remissione biochimica). La risposta biochimica migliora la sopravvivenza dei pazienti e si associa a risoluzione della flogosi epatica a livello istologico con stabilità/miglioramento della fibrosi (remissione istologica) nella maggior parte dei casi (7) (Fig. 2).

La terapia per l'EA è efficace in una percentuale maggiore all'80% dei pazienti, a prezzo tuttavia di effetti collaterali fisici e psichici, frequenti e talora anche gravi. Tali effetti collaterali sono principalmente correlati all'uso cronico dei farmaci immunosoppressori, con i noti effetti negativi sul metabolismo glucidico, lipidico, sul metabolismo osseo, e correlati all'aumentato rischio di infezioni opportunistiche e di neoplasie. Nei casi complessi sono utilizzati in seconda e terza linea il micofenolato mofetile, gli inibitori delle calcineurine (tacrolimus, ciclosporina), o farmaci biologici quali rituximab o infliximab (8). Il trapianto è riservato ai casi di epatite acuta fulminante con encefalopatia e nei pazienti con cirrosi epatica scompensata, secondo le linee guida nazionali e internazionali e i protocolli definiti dalla rete dei centri trapianto (9,10).

Conclusioni

L'EA è una patologia rara dall'eziopatogenesi ancora oscura, caratterizzata da una presentazione eterogenea e un iter diagnostico complesso. Le terapie disponibili sono efficaci ma gravate da importanti effetti collaterali. L'EA va sospettata da tutti i clinici al fine di evitare ritardi diagnostici, ma la sua gestione va riservata a centri epatologici di secondo e terzo livello.

Bibliografia

1. Bossen L, Gerussi A, Lygoura V, et al. Support of precision medicine through risk-stratification in autoimmune liver diseases – histology, scoring systems, and non-invasive markers. Autoimmun. Rev. 2018; 17(9):854–865.
2. Mieli-Vergani G, Vergani D, Czaja AJ, et al. Autoimmune hepatitis. Nat Rev Dis Primers. 2018; 12; 4:18017.
3. Hartl J, Miquel R, Zachou K, et al. Features and outcome of AIH patients without elevation of IgG. JHEP Rep. 2020 Feb 29;2(3):100094.
4. Gerussi A, Halliday N, Carbone M, et al. Open challenges in the management of autoimmune hepatitis. Minerva Gastroenterol. Dietol. 2020 Dec. 03 doi:10.23736/S1121-421X.20.02805-6
5. Tiniakos DG, Brain JG, Bury YA. Role of Histopathology in Autoimmune Hepatitis. Dig. Dis. 2015; 33(2): 53–64.
6. Rahim MN, Miquel R, Heneghan MA. Approach to the patient with acute severe autoimmune hepatitis. JHEP Rep. 2020;2(6):100149.
7. Gerussi A, Halliday N, Saffioti F, et al. Normalization of serum immunoglobulin G levels is associated with improved transplant-free survival in patients with autoimmune hepatitis. Dig. Liver Dis. 2020;52(7):761-767.
8. Lohse AW, Sebode M, Jørgensen MH, et al. Second-line and Third-line therapy for Autoimmune Hepatitis A position statement from the European Reference Network on Hepatological Diseases and the International Autoimmune Hepatitis Group. J Hepatol. 2020;73(6):1496-1506.
9. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Autoimmune hepatitis. J Hepatol. 2015;63(4):971-1004.
10. Mack CL, Adams D, Assis DN, et al. Diagnosis and Management of Autoimmune Hepatitis in Adults and Children: 2019 Practice Guidance and Guidelines From the American Association for the Study of Liver Diseases. Hepatology. 2020;72(2):671-722.



Lorenzo Maggi[1], Luisa Politano[2]
[1]Unità Operativa di Neuroimmunologia e Malattie Neuromuscolari, Fondazione IRCCS Istituto Neurologico Carlo Besta, Milano; [2]Già Professore di Genetica Medica - Università della Campania Luigi Vanvitelli, Presidente dell'Associazione Centro Gaetano Torre per le Malattie Muscolari, Marano di Napoli

Le laminopatie muscolari scheletriche

La lamina A/C è una proteina coinvolta in numerosi processi cellulari, pertanto mutazioni nel rispettivo gene (*LMNA*) sono associate ad un'ampia gamma di quadri clinici, da patologie muscolari, cardiache e metaboliche a sindromi da invecchiamento precoce (1).
Tuttavia, le malattie caratterizzate da interessamento muscolare cardiaco e scheletrico sono le più frequenti (1).

Inquadramento

Rientrano nel gruppo delle laminopatie muscolari scheletriche:

- la Distrofia Muscolare di Emery-Dreifuss autosomica dominante (EDMD2, OMIM#181350);
- la Distrofia Muscolare dei Cingoli di tipo 1B (LGMD1B, OMIM#150330 159001);
- una forma di distrofia muscolare congenita (L-CMD, OMIM #613205),

tutte causate da mutazioni nel gene *LMNA* e potenzialmente coesistenti nella stessa famiglia (2). Per tale motivo, e tenuto conto della considerevole sovrapposizione clinica, questi fenotipi possono essere considerati come un *continuum* nello spettro clinico delle distrofie da mutazioni nel gene *LMNA* (*LMNA*-RD) (2). Il cuore, essendo un muscolo, può essere coinvolto in tutti i tipi su menzionati, precedendo talvolta la comparsa della debolezza muscolare. Non esistono dati epidemiologici certi inerenti queste miopatie, che sono inserite tra le patologie rare.
Le principali caratteristiche dei tre fenotipi clinici di *LMNA*-RD sono riportate in tabella 1.
La **EDMD2** è stato il primo fenotipo da mutazioni in *LMNA* descritto in letteratura, ed è caratterizzato dalla seguente triade clinica:

1) precoci retrazioni tendinee a livello di caviglia, gomito e colonna;

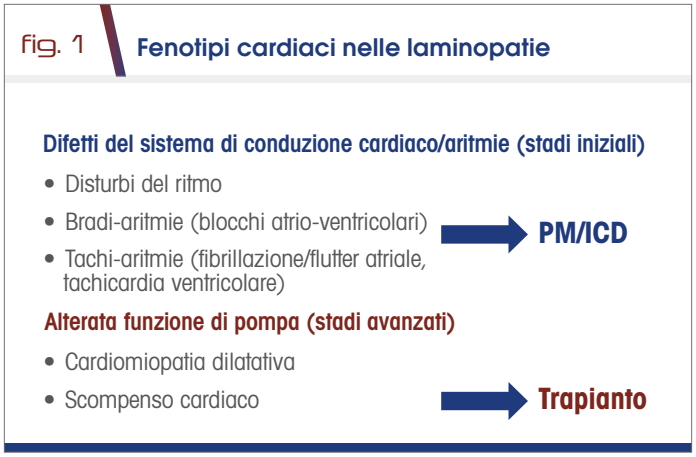
tab. 1 **Caratteristiche cliniche e genetiche dei fenotipi di *LMNA*-RD**

	EDMD2	LGMD1B	L-CMD
Esordio	2a-3a decade	3a-4a decade	< 2 anni
Distribuzione ipostenia	scapolo/omero/peroneale	pelvica/scapulare	diffusa o SCC
Retrazioni tendinee	frequenti, tipiche al gomito	relativamente frequenti	frequenti
Coinvolgimento assiale	frequente	raro	frequente
Scoliosi	frequente	rara	frequente
Coinvolgimento facciale/bulbare	raro	molto raro	raro
Cammino non-autonomo	raro e tardivo	raro e tardivo	frequente
Coinvolgimento cardiaco	penetranza quasi complete con età	penetranza quasi complete con età	relativamente frequente
Coinvolgimento respiratorio	raro	raro	relativamente frequente
Biopsia di muscolo	miopatica aspecifica	miopatica aspecifica	miopatica o distrofica
Tipo di mutazioni	missenso	frameshift	missenso

EDMD2: distrofia muscolare autosomico dominante di Emery-Dreifuss; LGMD1B: distrofia muscolare dei cingoli di tipo 1B; L-CMD: distrofia muscolare congenita associata a mutazioni in *LMNA*; SCC: sindrome del capo cadente.

EDMD2, LGMD1B e L-CMD possono essere considerate un *continuum* nello spettro clinico delle distrofie da mutazioni del gene *LMNA*

2) ipotrofia e ipostenia muscolare, a prevalente distribuzione scapolo-omero-peroneale, in particolare nelle prime fasi di malattia;
3) coinvolgimento cardiaco, con comparsa in età adulta di cardiomiopatia dilatativa e disturbi di conduzione, associati ad elevato rischio di morte improvvisa (MI) (1).



L'esordio dell'ipostenia avviene solitamente entro l'inizio della seconda decade di vita, a volte preceduto dalla comparsa delle retrazioni tendinee, che possono essere anche gravi ed invalidanti, impattando su postura e cammino (1,2). Al contrario, la forma di distrofia di Emery-Dreifuss legata al cromosoma X (EDMD1), causata da mutazioni nel gene EMD, colpisce solo individui maschi e presenta una distribuzione dell'ipostenia solo omero-peroneale, solitamente preceduta dalle retrazioni tendinee; inoltre, in questa forma l'autonomia del cammino è più a lungo preservata.

La **LGMD1B** esordisce più tardivamente, solitamente nella terza o quarta decade di vita, e le retrazioni tendinee, in particolari quelle al gomito, sono più tipiche rispetto alla EDMD2 (1,2). Sebbene la nuova classificazione delle Distrofie Muscolari dei Cingoli abbia escluso la forma LGMD1B, tale entità clinica è ancora utile nell'identificare precocemente pazienti mutati in *LMNA* a causa della specifica distribuzione della debolezza muscolare, prevalente a carico dei muscoli scapolari e pelvici (1,2). Tuttavia, in fase avanzata di malattia, la differenziazione con la EDMD2 può risultare difficoltosa, per il contemporaneo interessamento dei muscoli pelvici in entrambe le forme. La **L-CMD** è stata riportata in pazienti con mutazioni in *LMNA*, ed esordio dei sintomi muscolari alla nascita o entro i primi due anni di vita (1,2). Accanto a questa sono state descritte: una grave forma congenita con minimo o assente sviluppo motorio, ed una forma più lieve caratterizzata da prevalente coinvolgimento dei muscoli assiali, normale acquisizione del controllo del capo con successiva insorgenza della "sindrome del capo cadente", conservata deambulazione (2). Retrazioni tendinee e scoliosi sono molto frequenti. A differenza di EDMD2 e LGMD1B, il coinvolgimento respiratorio è comune, mentre quello cardiaco sembra poco frequente, almeno in fase precoce. Il sistema nervoso centrale non è coinvolto.

Uno studio italiano ha osservato come il fenotipo LGMD1B sia quello più frequente (2), mentre una casistica cinese ha documentato una maggiore frequenza di L-CMD (3).

In generale, la storia naturale delle *LMNA*-RD è dominata dal coinvolgimento cardiaco e dalle sue complicanze (2,4,5). Generalmente la progressione dell'ipostenia è lenta nel corso degli anni, sebbene impatti sulla qualità di vita e determini disabilità. La perdita della deambulazione avviene comunque in una minoranza dei pazienti (2,4). Un discorso a parte è rappresentato dalle forme più gravi di L-CMD, in cui il coinvolgimento muscolare è molto rilevante, con marcata disabilità motoria (2,3,6).

La storia naturale delle *LMNA*-RD è dominata dal coinvolgimento cardiaco e dalle sue complicanze

Coinvolgimento cardiaco

Il coinvolgimento cardiaco è stato riportato nella malattia di Emery-Dreifuss sin dalla sua prima descrizione (7) nel 1966, e confermato nelle *LMNA*-RD. Esso è caratterizzato da disturbi della conduzione cardiaca sia in senso di bradi-aritmie, per lo più *blocchi atrioventricolari* (*BAV*), che di tachi-aritmie - *fibrillazione atriale e tachicardia ventricolare* - che spesso rappresentano la prima manifestazione della malattia. Il coinvolgimento cardiaco precoce è di solito caratterizzato da un *intervallo PR prolungato*, che evolve in un BAV avanzato per graduale sostituzione del tessuto di conduzione miocardico con tessuto fibroso e adiposo (5). Quadri di cardiomiopatia dilatativa, con evoluzione verso lo scompenso cardiaco intrattabile e rischio di eventi trombo-embolici, sono propri

degli stadi avanzati (Fig. 1). Esistono tuttavia alcune differenze tra le due forme genetiche: nei pazienti con EDMD1 ed in quelli con LGMD1B, di solito il coinvolgimento muscolare scheletrico precede i sintomi cardiaci; nei pazienti EDMD2, l'aritmia cardiaca può essere il primo sintomo che induce a consultare un medico. Anche il tipo e l'età di insorgenza delle aritmie sono diversi: le aritmie atriali sono più frequenti nella EDMD1, quelle ventricolari nelle *LMNA*-RD (60% vs 3%). Le aritmie ventricolari compaiono in genere più tardivamente nella EDMD1, ma possono insorgere precocemente nelle forme congenite di laminopatia, ed il loro rischio aumenta con l'età. Al contrario i BAV sono di solito più tardivi nelle *LMNA*-RD (4-6).

Diagnosi

La diagnosi di *LMNA*-RD, sospettata clinicamente sulla base delle caratteristiche menzionate in precedenza, è confermata mediante l'analisi molecolare del gene *LMNA* (1). Indagini biochimiche quali il dosaggio della creatinchinasi (CK, normale o max 5 volte il limite superiore della norma, più elevato nella L-CMD) o strumentali quali l'elettromiografia, possono aiutare in fase iniziale nella diagnosi differenziale con altre patologie del sistema nervoso periferico, quali patologie del motoneurone e neuropatie; tuttavia, tali esami, se alterati in senso miopatico, non consentono di differenziare le *LMNA*-RD da altre miopatie.

Il trattamento richiede la gestione multidisciplinare di sintomi e complicanze cardiologiche, respiratorie ed ortopediche

La risonanza magnetica (RM) dei muscoli di cosce e gambe senza mezzo di contrasto può evidenziare una sostituzione adiposa in muscoli specifici (prevalente nel gastrocnemio mediale e nei vasti, con relativo risparmio del retto femorale), indirizzando l'analisi genetica.

Il quadro istologico muscolare nelle *LMNA*-RD è generalmente aspecifico, per cui la la biopsia di muscolo non è necessaria nel processo diagnostico dei casi con fenotipo tipico (2).

Diagnosi del coinvolgimento cardiaco

La diagnosi cardiologica si avvale, per la valutazione, di visita cardioaritmologica, ECG standard e dinamico sec. Holter, ecocardiogramma, ed in casi selezionati, Studio Elettrofisiologico Endocavitario, per la stratificazione del rischio aritmico di MI. La frequenza delle valutazioni (annuale o più frequente) sarà guidata dal giudizio clinico e dalla conoscenza della storia naturale di malattia (4-6,8). La presenza o meno di coinvolgimento muscolare scheletrico, il tipo di aritmie e l'età di insorgenza delle stesse possono essere di aiuto nella diagnosi differenziale tra EDMD1 e EDMD2.

Terapia

Il trattamento dei pazienti si avvale della gestione multidisciplinare di sintomi e complicanze cardiologiche, respiratorie ed ortopediche (1). Sebbene non esiste al momento alcuna terapia causale per le *LMNA*-RD, terapie promettenti sono in fase di studio preclinico (1).

Terapia del coinvolgimento cardiaco

Si avvale delle stesse indicazioni farmacologiche utilizzate nella popolazione generale, compresa la terapia anticoagulante, in caso di cardiomiopatia dilatativa, fibrillazione atriale ed aritmie (4). Per la prevenzione della morte improvvisa, in caso di bradi-aritmie, di più frequente riscontro nelle EDMD1, è indicato l'impianto di pacemaker (4,9); in caso di tachi-aritmie, di più frequente riscontro nelle laminopatie, trova invece indicazione l'impianto di un defibrillatore (4,10).

La presa in carico del paziente con *LMNA*-RD presso Centri di riferimento competenti per patologia, necessita di un team multidisciplinare che comprenda anche un aritmologo, in quanto la precoce identificazione dei soggetti ad alto rischio di MI potrebbe salvare loro la vita (9,10).

Bibliografia

1. Bonne G, Quijano-Roy S. Emery-Dreifuss muscular dystrophy, laminopathies, and other nuclear envelopathies. Handb Clin Neurol 2013, 113, 1367-1376.
2. Maggi L, D'Amico A, Pini A, et al. LMNA-associated myopathies: the Italian experience in a large cohort of patients. Neurology 2014, 83, (18), 1634-1644.
3. Fan Y, Tan D, Song D, et al. Clinical spectrum and genetic variations of LMNA-related muscular dystrophies in a large cohort of Chinese patients. J Med Genet 2020.
4. Wang S., Peng D. Cardiac Involvement in Emery-Dreifuss Muscular Dystrophy and Related Management Strategies. Int. Heart J. 2019; 60:12–18. doi: 10.1536/ihj.17-60
5. Peretto G, Di Resta., Perversi J, et al. Cardiac and Neuromuscular Features of Patients with LMNA-Related Cardiomyopathy. Ann. Intern. Med. 2019;171: 458. doi: 10.7326/M18-2768.
6. Petillo R, D'Ambrosio P, Torella A, et al. Novel mutations in LMNA A/C gene and associated phenotypes. Acta Myol. 2015 Dec;34(2-3):116-119. PMID: 27199538.
7. Emery AE, Dreifuss FE. Unusual type of benign x-linked muscular dystrophy. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1966 Aug;29(4):338-342. doi: 10.1136/jnnp.29.4.338.
8. Ben Yaou R, Yun P, Dabaj I, et al. International retrospective natural history study of LMNA-related congenital muscular dystrophy. Brain Commun. 2021 Apr 11;3(3):fcab075. doi: 10.1093/braincomms/fcab075.
9. Nigro G, Russo V, Ventriglia VM, et al. Early onset of cardiomyopathy and primary prevention of sudden death in X-linked Emery-Dreifuss muscular dystrophy. Neuromuscul Disord. 2010 Mar;20(3):174-177. doi: 10.1016/j.nmd.2009.12.004.
10. Golzio PG, Chiribiri A, Gaita F. 'Unexpected' sudden death avoided by implantable cardioverter defibrillator in Emery Dreifuss patient. Europace. 2007 Dec;9(12):1158-1160. doi: 10.1093/europace/eum236.



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



Franco Antoniazzi, Alessandra Guzzo, Paolo Cavarzere, Rossella Gaudino
Centro per la diagnosi e cura delle malattie rare scheletriche dell'età evolutiva della Regione Veneto; Dipartimento di Scienze Chirurgiche, Odontostomatologiche e Materno Infantili; UO Pediatria C - AOUI Verona - Università di Verona, Ospedale Donna e Bambino

Bisfosfonati ed osteogenesi imperfetta

Approccio multidisciplinare e terapia farmacologica

Il trattamento dell'osteogenesi imperfetta (OI) (1) deve permettere al paziente di raggiungere il massimo della funzionalità e della autonomia permesse dalla propria forma di malattia. Un approccio multidisciplinare (chirurgico ortopedico, fisioterapico e farmacologico) coordinato e individualizzato, permette di ottenere i migliori risultati (2).

Ad oggi non è possibile una terapia eziopatogenetica, ma solo un trattamento farmacologico "sintomatico", allo scopo di diminuire fratture e deformità, ridurre dolore e disabilità, aumentare la velocità di crescita, influenzare positivamente densità minerale e struttura ossea: in definitiva migliorare la qualità di vita.

Premessa fondamentale è che l'organismo abbia a disposizione tutti i fattori per una corretta mineralizzazione: introito di calcio secondo gli apporti raccomandati per l'età e livelli di vitamina D sufficienti (25-OH-Vitamina D > 30 ng/ml). Senza questi presupposti qualunque terapia perde gran parte della sua efficacia.

Nella OI ad oggi non è possibile una terapia eziopatogenetica, ma solo un trattamento farmacologico "sintomatico"

I bisfosfonati

I bisfosfonati diminuiscono il riassorbimento osseo attraverso la loro azione di inibizione degli osteoclasti, mentre non vanno ad agire negativamente sugli osteoblasti. Il bilancio netto di questa terapia è un aumento di massa ossea.

La somministrazione può avvenire per via parenterale (endovenosa o intramuscolare) o per via orale. Le preparazioni orali hanno una scarsa biodisponibilità, con assorbimento inferiore al 5% e danno problemi di tipo gastrointestinale (nausea, dolori addominali, cefalea). Per questi motivi la via endovenosa è quella preferita, almeno in età pediatrica.

In Italia viene usato principalmente il neridronato (unico farmaco registrato con indicazione per osteogenesi imperfetta), simile come struttura, modalità di somministrazione e potenza di azione al pamidronato.

Composti con potenza molto maggiore ma minore maneggevolezza nel bambino sono utilizzati meno frequentemente e nell'ambito di studi controllati (es. zoledronato, da somministrare ad intervalli semestrali o annuali).

La maggior parte delle esperienze nell'uso di questi composti si ha nella osteogenesi imperfetta, ma sono sempre più numerose le applicazioni in altre "osteoporosi" primitive e secondarie pediatriche (3).

Terapia con bisfosfonati nella osteogenesi imperfetta

I bisfosfonati sono attualmente il cardine del trattamento farmacologico nei pazienti pediatrici con OI.

Dopo alcune segnalazioni su casi isolati, la terapia con bisfosfonati si è imposta con la pubblicazione da parte di Glorieux e coll. più di 20 anni fa dei risultati positivi di un ampio studio osservazionale non controllato in 30 bambini con OI grave.

Numerosi altri studi, per la maggior parte con pamidronato per via endovenosa, hanno confermato nella sostanza i benefici effetti dei bisfosfonati nei bambini con OI (Tab. 1).

Una reazione acuta simil-influenzale avviene quasi costantemente dopo la prima somministrazione di bisfosfonato. Per ridurre questa reazione, solo metà della dose indicata è somministrata il primo giorno del primo trattamento. La massima concentrazione sia del pamidronato che del neridronato nella soluzione fisiologica da infondere è di 0,1 mg/ml. La durata della infusione deve essere di

I bisfosfonati costituiscono il cardine del trattamento farmacologico nei pazienti pediatrici

almeno 3 ore.
Specialmente nelle forme severe la terapia, iniziata già dall'età di un mese, si è rivelata molto efficace (4), con miglioramento nelle acquisizioni motorie e, in alcuni casi, il raggiungimento di una deambulazione autonoma, giudicata al momento della diagnosi molto improbabile.

tab. 1 **Pamidronato e neridronato ev: dosaggi e modi di somministrazione**

Pamidronato

Età (anni)	Dosaggio	Frequenza
< 2	0,5 mg/kg/die per 3 giorni	Ogni 2 mesi
2-3	0,75 mg/kg/die per 3 giorni	Ogni 3 mesi
> 3	1,0 mg/kg/die per 3 giorni (dose massima 60 mg/die)	Ogni 4 mesi

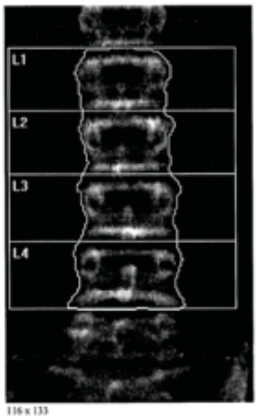
Neridronato

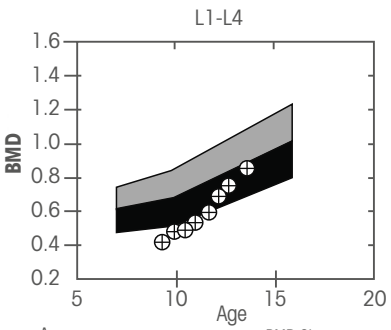
Età (anni)	Dosaggio	Frequenza
< 2	1 mg/kg/die per 2 giorni	Ogni 3 mesi
> 2	2 mg/kg/die in 1 giorno (dose massima 100 mg)	Ogni 3 mesi

Una reazione acuta simil-influenzale avviene quasi costantemente dopo la prima somministrazione di bisfosfonato.
Per ridurre questa reazione, solo metà della dose indicata è somministrata il primo giorno del primo trattamento.
La massima concentrazione sia di pamidronato che di neridronato nella soluzione fisiologica da infondere è di 0,1 mg/ml. La durata della infusione deve essere di almeno 3 ore.

Già dalle prime somministrazioni del farmaco si osserva una influenza positiva sul dolore osseo. I bisfosfonati migliorano la microarchitettura ossea, la massa ossea, le deformità delle ossa lunghe, l'accrescimento e la forza muscolare, diminuiscono il turnover osseo e ripristinano la dimensione, la forma e la densità minerale ossea delle vertebre con fratture da compressione (5) (Fig. 1).
Gli effetti sulla riduzione della frequenza di fratture alle ossa lunghe non sono invece conclusivi (6), anche perché durante la terapia si assiste ad un aumento di capacità motorie e quindi ad un aumento delle situazioni a rischio. Il miglioramento dell'architettura ossea non è sufficiente per azzerare la fragilità ossea, in particolare nei bambini più gravemente colpiti, poiché la terapia non è "patogenetica" e non ripara completamente le alterazioni del tessuto osseo causate dalla malattia.
Sebbene i bisfosfonati siano considerati come parte integrante della gestione multidisciplinare nei bambini con osteogenesi imperfetta, non esiste un pieno consenso su chi trattare, quale farmaco utilizzare, in quale dose o per quanto tempo.

fig. 1 **Comportamento della densità minerale ossea durante trattamento con neridronato alla dose di 2 mg/kg ev ogni 3 mesi**





Age	BMD (g/cm²)	BMD Change vs Baseline	vs Previous
13	0.846	105.3%#	13.4%*
12	0.746	81.1%#	9.5%*
12	0.681	65.4%#	15.3%*
11	0.591	43.5%#	12.4%#
10	0526	27.6%*	9.2%*
10	0.481	16.8%*	0.4%
9	0.479	16.3%*	16.3%*
9	0.412		

Chi trattare

Il trattamento sopprime marcatamente il turnover osseo, per cui va riservato in primo luogo a pazienti con OI da moderata a severa. Nelle forme severe i bisfosfonati vanno utilizzati sempre e il prima possibile, anche già dal primo mese di vita: il trattamento è sicuro ed è in grado di cambiare in maniera positiva la storia naturale della malattia. Nelle forme moderate o lievi il trattamento va deciso in maniera individualizzata, sulla base del numero di fratture e della presenza di deformità vertebrali.

Quale farmaco utilizzare

In età pediatrica si usano in genere bisfosfonati per via endovenosa, di potenza intermedia da

Il trattamento sopprime marcatamente il turnover osseo, per cui va riservato in primo luogo a pazienti con OI da moderata a severa

somministrare ad intervalli trimestrali. Le maggiori esperienze sono con il pamidronato e il neridronato (a cui si farà generalmente riferimento in seguito).

Quali dosi iniziali utilizzare

La dose standard di neridronato è di 2 mg/kg da infondere e.v. ogni 3 mesi. Per le forme lievi la dose può anche essere di 1 mg/kg. La terapia viene infusa lentamente, in almeno 3 ore, in soluzione fisiologica alla diluizione di 0,1 mg/ml. La dose va in seguito modulata in base ai marker del metabolismo osseo, in modo da non sopprimere troppo il turnover osseo in fase di crescita.

Quali controlli eseguire durante la terapia

Nella nostra esperienza si controllano ogni 6 mesi i markers di apposizione (ALP ossea, osteocalcina, propeptide N-terminale del procollagene tipo 1 - P1NP) e del riassorbimento osseo (telopeptide C-terminale del collagene tipo I - CTx), insieme ai livelli di PTH e 25 OH Vitamina D (supplementata in modo sistematico per mantenere livelli > 30 ng/ml). La densitometria ossea (DXA a colonna e femore) viene eseguita ogni 12 mesi per valutare le variazioni di densità minerale ossea. Si esegue una ecografia addominale per eventuale nefrolitiasi ogni 1-2 anni se i pazienti sono supplementati anche con calcio (in caso di insufficiente apporto con la dieta).

Quanto a lungo trattare

Il massimo beneficio viene ottenuto nei primi 2-4 anni di trattamento. In seguito, in base ad andamento clinico, risultati di esami e DXA si può passare ad una dose più bassa di mantenimento (1 mg/kg o addirittura 0,5 mg/kg), sempre ogni 3 mesi.
La terapia non andrebbe interrotta prima della fine della crescita ossea, per non rendere più fragili e sottoposte a rischio di frattura le porzioni ossee cresciute dopo la sospensione.

Alla fine della pubertà, periodo libero da fratture, la terapia può essere sospesa e i soggetti controllati nel tempo fino all'età adulta

tab. 2 **Effetti positivi, problematiche aperte ed effetti collaterali nell'uso dei bisfosfonati nella OI**

Effetti positivi
miglioramento del sintomo dolore
incremento di massa ossea
incremento di dimensioni dei corpi vertebrali
diminuzione del rischio di fratture
miglioramento della crescita staturale
aumento di mobilità, capacità di deambulazione e forza muscolare
Problematiche in discussione
capacità di riparazione delle fratture: nessuna alterazione
riparazione dei siti di osteotomia: probabilmente ritardata
numero di fratture: quasi sempre diminuzione; in alcuni casi aumento (apparente) per aumento della mobilità e delle performances.
sospensione dopo il termine della crescita e terapia nell'adulto: da valutare nel singolo paziente
uso in fase pre-concepimento: nessun effetto avverso segnalato
fase post-concepimento e in gravidanza: da non utilizzare
Effetti collaterali
sindrome simil-influenzale, ipocalcemia lieve asintomatica (preparati per via endovenosa)
nausea, dolori addominali, cefalea (preparati per os)
strie metafisarie radiologicamente evidenti (senza significato clinico)
osteonecrosi della mandibola: mai segnalata in età pediatrica nella OI

Dopo la fine della pubertà, nella storia naturale della malattia inizia un periodo di relativa libertà da fratture. Si può decidere a questo punto di sospendere la terapia, controllando la situazione a distanza (ogni 1-2 anni), in attesa di una eventuale ripresa (o l'inizio di altre terapie) in età adulta, per prevenire una recrudescenza delle fratture in età più avanzata.

Interazioni con le fratture e la chirurgia ortopedica

Il trattamento con bisfosfonati non sembra avere influenze sul tempo di guarigione delle fratture mentre risulta in alcuni studi essere associato ad una ritardata riparazione dei siti di osteotomia per posizionamento di chiodi endomidollari. Si preferisce distanziare di almeno un mese il ciclo di terapia da una frattura e, in corrispondenza di interventi chirurgici programmati, sospendere temporaneamente il trattamento saltando un ciclo trimestrale.

Utilizzo in epoca preconcezionale

In caso di trattamento di donne in epoca preconcezionale non ci sono effetti negativi a livello embrionale e fetale, mentre per mancanza di dati, i bisfosfonati non vanno utilizzati in fase post-concepimento e in gravidanza.

Effetti collaterali

Si può avere un lieve abbassamento dei livelli di calcio sierico (7) in modo dipendente dai valori di vitamina D, raramente sin-

tomatico, e una reazione febbrile con dolori ossei (simil-influenzale) di breve durata dopo la prima somministrazione (Tab. 2).
Le linee trasversali radiologicamente visibili in sede metafisaria sono la traccia delle somministrazioni endovenose di bisfosfonato: non hanno nessuna implicazione clinica e sono destinate a riassorbirsi nel tempo.
L'osteonecrosi della mandibola in caso di trattamenti odontoiatrici è una complicanza segnalata nell'adulto oncologico trattato con alte dosi di bisfosfonati per lunghi periodi. A tuttora non è mai stata segnalata nei bambini con osteogenesi imperfetta, probabilmente per le minori dosi utilizzate e per l'uso di bisfosfonati a media potenza (8) .

I bisfosfonati e altri farmaci

Un trattamento combinato tra ormone della crescita (GH) e bisfosfonati associa la stimolazione della sintesi del collagene e dell'apposizione ossea da parte del GH con l'inibizione del riassorbimento osseo data dai bisfosfonati (9) e può essere indicata nei pazienti con mutazioni che causano un difetto quantitativo di collagene.
Discorso analogo può essere fatto per il paratormone (PTH - teriparatide), utile per stimolare la apposizione ossea e già utilizzato a cicli nell'adulto con osteogenesi imperfetta ma non utilizzabile al momento in età pediatrica.

Oltre i bisfosfonati..

L'effetto dei bisfosfonati è risultato meno positivo nell'OI rispetto all'osteoporosi nell'adulto e non corregge il difetto intrinseco di qualità ossea. In attesa delle terapie genetiche e cellulari, vengono attualmente esplorate strategie che porteranno nei prossimi anni all'utilizzo di farmaci più specifici e mirati: denosumab (anticorpo monoclonale anti RANK-L), teriparatide (TPTD - frammento 1-34 del PTH), romosozumab e setrusumab (anticorpi monoclonali anti sclerostina) e fresolimumab (anticorpo monoclonale anti TGF-beta) (10).

Conclusioni

Il trattamento con bisfosfonati ha portato significativi miglioramenti nella storia clinica dei bambini e adolescenti affetti da forme moderate a severe di OI.
Nei pazienti con OI severa la terapia va iniziata il prima possibile, mentre nelle forme moderate o lievi il trattamento non va eseguito in tutti i casi ma va deciso in maniera individualizzata.
Gli effetti collaterali a breve termine della terapia sono irrilevanti, mentre gli effetti a lungo termine sono ancora in gran parte poco conosciuti. Trattandosi di farmaci che tendono a persistere per molto tempo nell'organismo, devono essere utilizzati solo in caso di effettiva necessità.
Infine, il trattamento farmacologico deve essere sempre considerato parte integrante dell'approccio multidisciplinare, accanto al programma di chirurgia correttiva, fisioterapia e terapia occupazionale.

In attesa delle future terapie genetiche e cellulari, sono in corso studi su diversi anticorpi monoclonali

Gli Autori ringraziano l'Associazione Italiana per l'Osteogenesi Imperfetta (As.It.O.I.) per l'incoraggiamento ed il supporto alla ricerca nella OI.

Bibliografia

1. Marini JC, Forlino A, Bächinger HP, et al. Osteogenesis imperfecta. Nat Rev Dis Primers. 2017 Aug 18;3:17052.
2. Monti E, Mottes M, Fraschini P, et al. Current and emerging treatments for the management of osteogenesis imperfecta. Ther Clin Risk Manag. 2010 Sep 7;6:367-81.
3. Baroncelli GI, Bertelloni S. The use of bisphosphonates in pediatrics. Horm Res Paediatr. 2014;82(5):290-302.
4. Antoniazzi F, Zamboni G, Lauriola S, et al. Early bisphosphonate treatment in infants with severe osteogenesis imperfecta. J Pediatr. 2006 Aug;149(2):174-9.
5. Bains JS, Carter EM, Citron KP, et al. A Multicenter Observational Cohort Study to Evaluate the Effects of Bisphosphonate Exposure on Bone Mineral Density and Other Health Outcomes in Osteogenesis Imperfecta. JBMR Plus. 2019 Jan 7;3(5):e10118.
6. Dwan K, Phillipi CA, Steiner RD, et al. Bisphosphonate therapy for osteogenesis imperfecta. Cochrane Database Syst Rev. 2016 Oct 19;10(10):CD005088.
7. Maines E, Tadiotto E, Morandi G, et al. Hypocalcemia following Neridronate Administration in Pediatric Patients with Osteogenesis Imperfecta: A Prospective Observational Study. J Pediatr Genet. 2020 Jun;9(2):93-100.
8. Maines E, Monti E, Doro F, et al. Children and adolescents treated with neridronate for osteogenesis imperfecta show no evidence of any osteonecrosis of the jaw. J Bone Miner Metab. 2012 Jul;30(4):434-8.
9. Antoniazzi F, Monti E, Venturi G, et al. GH in combination with bisphosphonate treatment in osteogenesis imperfecta. Eur J Endocrinol. 2010 Sep;163(3):479-87.
10. Marom R, Rabenhorst BM, Morello R. Osteogenesis imperfecta: an update on clinical features and therapies. Eur J Endocrinol. 2020 Oct;183(4):R95-R106.

Maurizio Scarpa
Centro Di Coordinamento Regionale per le Malattie Rare,
Azienda Universitaria Integrata di Udine



Le reti di riferimento europeo per le malattie rare: update e programmi per il futuro

Grazie all'attività delle associazioni di pazienti e alla visione della Direttiva Cross Border 2011/24/EU, nel 2017 si sono creati i Network Europei di Riferimento per le Malattie Rare (ERN). I 24 ERN sono formati da Centri Clinici di Eccellenza, accreditati dai 27 Ministeri della Salute, coordinati per lavorare, insieme alle associazioni di pazienti, all'ottimizzazione della diagnosi, del management, e della terapia delle malattie rare (Fig. 1).

L'Italia coordina tre reti ERN: ERN BOND (www.ern-bond.eu) sulle malattie rare dello scheletro e ERN ReConnect (www.reconnect.ern-net.eu) sulle malattie rare del tessuto connettivo, a guida, rispettivamente dell'Istituto Rizzoli (Dr. Luca Sangiorgi) e dell'Università di Pisa/Ospedale S. Anna (Prof.ssa Marta Mosca) e un terzo ERN, MetabERN (www.metab.ern-net.eu), sulle malattie rare metaboliche ereditarie, da me coordinato, presso il Centro di Coordinamento Regionale per le Malattie Rare della Regione Friuli-Venezia-Giulia, Azienda Sanitaria Universitaria Friuli Centrale.

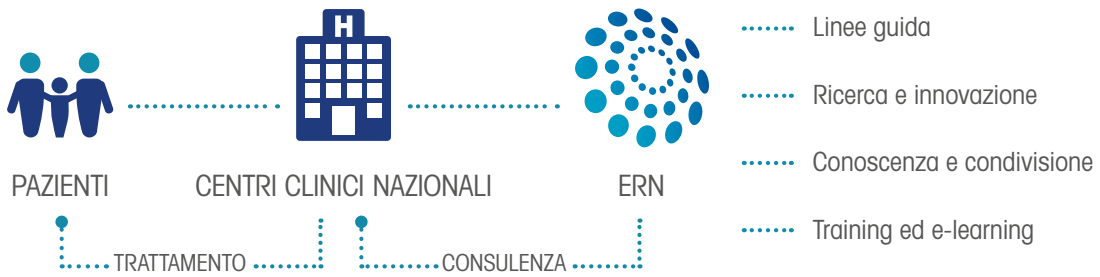
Gli ERN non sono un progetto ma un programma della Commissione Europea che viene rinnovato a cadenza quinquennale e rappresenta una delle maggiori testimonianze dell'importanza della collaborazione tra i paesi europei. La definizione di linee guida internazionali, la promozione di programmi di transizione, praticamente inesistenti in Europa, l'integrazione con i sistemi sanitari nazionali sono tra le sfide maggiori in un sistema continentale caratterizzato da 27 realtà sanitarie distinte.

Uno dei maggiori traguardi raggiunti è la possibilità di effettuare diagnosi complesse mediante la condivisione di dati clinici, imaging e di laboratorio mediante una piattaforma informativa sicura di ultima generazione, la Clinical Patient Management System (CPMS), che può essere usata dai centri di eccellenza ERN e rispondente alle richieste delle recenti normative sulla protezione dei dati sensibili (GDPR, EU 2016/679) entrata in vigore nel maggio 2018. Attraverso questa piattaforma sono stati risolti oltre un migliaio di casi clinici che altrimenti sarebbero stati difficilmente approcciabili. Le 24 Reti ERN sono tutte collegate tra di loro tramite l'ERN Coordinators Group (ERN-CG), un organo ufficiale della Commissione formato da tutti i 24 Coordinatori che regolarmente condividono le loro esperienze e si aiutano l'un l'altro nella gestione delle reti. L'ERN-CG coordina diverse attività di interesse comune a tutti gli ERN come: aspetti legali, riguardanti il rapporto con enti privati, quali ad esempio Big Pharma; la ricerca; la generazione di modelli per la conoscenza e l'insegnamento delle malattie rare e la promozione di linee guida; il monitoraggio delle attività; l'utilizzo di sistemi di information technology per condividere dati, e l'integrazione con i vari sistemi sanitari.

La condivisione di dati clinici, imaging e di laboratorio ha permesso la risoluzione di oltre un migliaio di casi clinici complessi

Tutte queste attività condivise con il Board degli Stati Membri che garantisce il contatto degli ERN con i Ministeri della Salute di tutti i 27 Stati Membri sta producendo una serie di documenti che rappresenteranno una linea guida di come gli ERN potranno svolgere la loro attività all'interno dei diversi sistemi sanitari europei nei prossimi cinque anni.

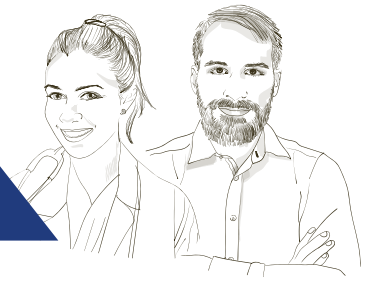
fig. 1 **Processo di integrazione tra associazioni pazienti e centri nelle ERN**



Horizon Europe 2021-2027 svilupperà programmi di intelligenza artificiale e machine learning per favorire diagnosi precoce e sviluppo di nuove terapie

Ma quale è il programma degli ERN nei prossimi 5 anni?
Dopo aver impegnato il primo quinquennio nell'organizzazione dell'unica e più grossa rete di ospedali e Unità specialistiche esistente al mondo sulle malattie rare, il prossimo quinquennio, che inizierà il 1° marzo 2022, sarà veramente l'occasione per mostrare come questa rete sia un esempio da imitare a livello globale.
Dato che ora la base organizzativa strutturale è stata definita ci si potrà dedicare principalmente alla promozione di progetti di ricerca applicati allo sviluppo di tecnologie per la diagnosi precoce delle malattie rare e per la loro terapia, soprattutto attraverso le tecnologie dell'Intelligenza artificiale. I progetti vedranno anche la partecipazione attiva delle Associazioni di Pazienti e saranno incentrati sulle loro necessità. In questo senso è stato fondato il programma ERICA (European Rare Disease Research Coordination and Support Action, www.erica-rd.eu).
Il programma Horizon Europe 2021-2027 sarà una delle occasioni maggiori per mostrare la competitività e la capacità degli ERN di organizzarsi in gruppi di ricerca attivi. Infatti, è già stato presentato un progetto competitivo da parte di 5 ERN per lo sviluppo di programmi di intelligenza artificiale, machine learning e natural language processing per l'analisi e l'uso etico e sicuro di dati clinici per diagnosi precoce e sviluppo di nuove terapie, in collaborazione con associazioni di pazienti, le maggiori università e industrie europee specializzate nello sviluppo di programmi informatici e analisi di dati.

Paola Cianci[1], Alessandro Cattoni[2], Angelo Selicorni[1]
[1]UOC Pediatria, Centro Mariani del Bambino Fragile, Ospedale Sant'Anna, Como;
[2]Clinica Pediatrica, Fondazione MBBM, Università degli Studi di Milano-Bicocca, Ospedale San Gerardo, Monza



Significativo arresto della crescita ponderale: non solo genetica

La paziente è una bambina che abbiamo conosciuto all'età di 15 mesi, quando è stata inviata in ambulatorio di genetica pediatrica per storia di arresto della crescita ponderale da circa 6-8 mesi. È nata a termine da gravidanza normodecorsa, con crescita intrauterina regolare, peso alla nascita 3,550 kg (> 50° percentile) e buon adattamento alla vita extrauterina. Nei primi mesi di vita è andata incontro a un regolare accrescimento, con raggiungimento del 75-90° percentile sia in peso, che in lunghezza. A partire dagli 8 mesi di vita ha presentato una deflessione della curva di crescita ponderale, fino al di sotto del 3° percentile. L'accrescimento staturale si è mantenuto invece regolare, lungo il 50° percentile. Esami ematochimici di primo livello avevano permesso di escludere una tireopatia, la malattia celiaca, una infezione delle vie urinarie e cause infettive di malassorbimento. Nella norma anche arrayCGH e analisi molecolare per lipodistrofia congenita generalizzata di Berardinelli.

Alla nostra valutazione clinica è stato riscontrato un aspetto distrofico, con tessuto sottocutaneo scarsamente rappresentato, ma normale obiettività neurologica e cardio-toraco-addominale, in assenza di franchi tratti dismorfici o dismetria agli arti.
La bambina è stata inizialmente indirizzata a controlli ambulatoriali seriati, durante i quali è stato registrato un introito alimentare di poco insufficiente, e sotto la guida del nostro servizio di nutrizione clinica, è stata impostata una dieta specifica comprendente delle integrazioni caloriche. Dato l'ulteriore peggioramento del quadro ponderale, associato a rifiuto dell'alimentazione, è stata intrapresa nutri-

La RMN encefalo evidenzia una voluminosa lesione espansiva a livello di III-IV ventricolo e lesioni plurime millimetriche a livello midollare

fig. 1 **RMN encefalo della paziente**



Lesione espansiva in regione diencefalica riconoscibile alla RMN encefalo in sequenza assiale T2 pesata (A) e in sequenza coronale (B) e sagittale (C) T1 pesate.

zione enterale con SNG e sono stati ripetuti esami ematici di routine, così come ECG, ecocardiogramma ed ecografia addominale, risultati tutti nella norma. Anche un assessment endocrinologico, comprensivo di TSH/FT4, cortisolo, ACTH, IGF1 e prolattina sono risultati nei limiti.

In considerazione della storia clinica e della normalità degli accertamenti fino a quel momento descritti, prima di procedere con ulteriori indagini genetiche (studio molecolare mirato a lipodistrofie VS whole exome sequencing) è risultato necessario escludere un quadro di sindrome diencefalica. Per tale motivo, è stata eseguita una RMN encefalo, successivamente allargata a midollo, che ha messo in evidenza una voluminosa lesione espansiva (30x37x24mm) a livello di III-IV ventricolo e plurime millimetriche a livello midollare (D6-D7, D9, D4 e D11) (Fig. 1).

L'esame istologico ha posto diagnosi di astrocitoma pilomixoide, e sono stati quindi avviati cicli di chemioterapia con parziale beneficio. Per comparsa di idrocefalo ostruttivo secondario a incremento della lesione principale, la paziente è stata sottoposta a plurimi interventi neurochirurgici per asportazione della stessa, settotomia e posizionamento di derivazione ventricolo-peritoneale. Come conseguenza di tali interventi, il quadro si è complicato con iponatriemia ingravescente associato a poliuria in quadro di cerebral salt wasting syndrome post-chirurgica, che ha necessitato di protratta supplementazione di alte dosi di sodio cloruro prima ev e poi per bocca e stretto monitoraggio del delicato compenso elettrolitico.

Collateralmente, come esito dei plurimi interventi neurochirurgici a coinvolgimento ipotalamico, la bambina ha sviluppato un quadro di ipopituitarismo, con evidenza di ipotiroidismo centrale e deficit di ACTH, che hanno richiesto l'inizio di una terapia sostitutiva ad hoc.

La **sindrome diencefalica** è una rara causa di scarso accrescimento nella prima infanzia, associata a presenza di neoplasie della regione ipotalamo-chiasmatica quali astrocitoma pilocitico o pilomixoide. Tali tumori, quando associati alla sindrome diencefalica, si presentano di maggiori dimensioni, più aggressivi e ad esordio precoce. Clinicamente si caratterizza per un significativo rallentamento della crescita ponderale fino all'arresto e/o calo ponderale, nonostante un apporto calorico non necessariamente ridotto. Secondariamente alla possibile evoluzione con ipertensione endocranica, si possono associare anche iperattività o irritabilità, difetti del campo visivo, nistagmo, pallore della papilla ottica, vomito o cefalea. Il trattamento è strettamente correlato a quello della neoplasia, i segni e sintomi regrediscono dopo l'asportazione anche parziale. Poiché la resezione completa è generalmente gravata, per sede, da importanti sequele neurologiche ed endocrinologiche, il trattamento può prevedere resezione parziale seguita dal trattamento chemioterapico.

La sindrome diencefalica è una causa rara di scarso accrescimento nella prima infanzia ed è causata da neoplasie a carico della regione ipotalamo-chiasmatica

Alla luce della scarsa specificità clinica, la diagnosi è spesso ritardata. Pertanto, di fronte a un bambino con significativa deflessione della curva di crescita ponderale, soprattutto in assenza di tratti chiaramente dismorfici, o di altre cause organiche apparenti, è importante considerare l'esecuzione di una RMN encefalo. In casi come quello qui presentato, inoltre, l'esecuzione di imaging ha permesso di evitare ulteriormente ritardi diagnostici e quindi terapeutici che sarebberoderivati dall'esecuzione di indagini genetiche aggiuntive.

Bibliografia

1. Moreno Villares JM, Fernández Carrión F, Gallego Fernández ME, et al. Diencephalic syndrome: An uncommon cause of malnutrition. An Esp Pediatr. 2002;56:466–71.
2. Poussaint TY, Barnes PD, Nichols K, et al. Diencephalic syndrome: clinical features and imaging findings. AJNR Am J Neuroradiol. 1997;18:1499–505.
3. Scalzone M, Coccia P, Ruggiero A, et al. Diencephalic syndrome and brain tumours: a rare cause of growth failure. Eur. J Oncol. 2009;14:00.
4. Tosur M, Tomsa A, Paul DL. Diencephalic syndrome: a rare cause of failure to thrive. BMJ Case Rep. 2017 bcr2017220171.

Arianna Maiorana[1], Serena Gasperini[2]
[1]UOC Malattie Metaboliche, Dipartimento di Pediatrie Specialistiche, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma; [2]Centro Malattie Metaboliche Rare, Clinica Pediatrica, Fondazione MBBM Onlus, Ospedale San Gerardo, Monza



Impatto della terapia con empagliflozin su due pazienti con GSD1b e MICI

Riportiamo i casi di 2 bambini con glicogenosi 1b (GSD1b) e malattia infiammatoria cronica intestinale (MICI). La MICI è una complicanza frequente della GSD1b che peggiora il quadro clinico e metabolico, il controllo glicemico e la qualità di vita dei pazienti. La terapia di scelta è la somministrazione del fattore stimolante le colonie dei granulociti (GCSF), tuttavia la risposta è molto variabile e gravata da effetti collaterali quali rischio linfoproliferativo, splenomegalia e osteopenia. Recentemente, l'utilizzo di un nuovo farmaco sembra avere effetti promettenti sul decorso della malattia.

Decorso clinico

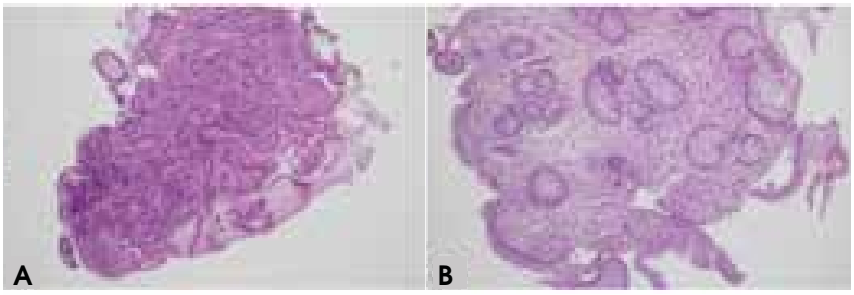
La prima bambina ha ricevuto la diagnosi di GSD1b (Tab.1) all'età di 11 mesi. Oltre alle lesioni orali e genitali ricorrenti, ha progressivamente presentato flessione della crescita, alvo frequente, dolori addominali ricorrenti, positività di sangue occulto fecale e calprotectina, aumento degli indici di flogosi con positività degli ASCA. In seguito alla diagnosi di MICI di grado severo (pCDAI 47.5), confermata mediante pancolonscopia a 6 anni, è stata iniziata terapia con GCSF alla dose di 3 µg/

La malattia infiammatoria cronica intestinale è una complicanza frequente della GSD1b

tab. 1 **Criteri diagnostici e terapeutici della GSD1b**

		Trattamento
Criteri clinici	Faccia a bambola	
	Scarso accrescimento	Terapia con HGH se deficit di GH
	Epatomegalia	
	Afte orali e genitali	
Criteri biochimici	Ipoglicemia ipochetotica	Dieta iperglucidica ipolipidica addizionata
	Ridotta tolleranza al digiuno	di maltodestrine e amido di mais
	Acidosi lattica	Sodio bicarbonato
	Iperuricemia	Allopurinolo
	Ipertrigliceridemia	Fibrati
	Ipercolesterolemia	Statine
	Neutropenia	Vitamina E, GCSF
Analisi molecolare	Mutazioni recessive del gene SLC37A4 (glucosio-6-fosfato translocasi)	
Complicanze	Infezioni ricorrenti	Antibiotici
	Malattia infiammatoria cronica intestinale	GCSF
	Adenomi epatici/Epatocarcinoma	US-TC-RM addome/Trapianto di fegato
	Anemia	Ferro
	Diatesi emorragica	
	Osteopenia/osteoporosi/fratture	Vitamina D, bifosfonati
	Tubulopatia prossimale e distale	Citrato di potassio
	Nefrocalcinosi/nefrolitiasi	Diuretici tiazidici
	Nefropatia/insufficienza renale	Ace-inibitori, sartanici/dialisi, trapianto renale
	Menorragia	
	Ovaio policistico	
	Ipertensione arteriosa sistemica	Ace-inibitori, sartanici
	Ipertensione polmonare	Sildenafil

Fig. 1 **Analisi istologica della valvola ileo-ciecale**



A, Valutazione pre-terapia con empagliflozin: mucosa intestinale disepitelizzata, presenza di tessuto di granulazione per flogosi marcata linfoplasmacellulare, moderato infiltrato granulocitario neutrofilo e infiltrato infiammatorio della lamina propria.

B, Valutazione a 3 mesi di terapia con empagliflozin: mucosa intestinale con architettura conservata, minimo infiltrato linfoplasmacellulare come da minima flogosi cronica con iniziali aspetti fibrotici.

La terapia con empagliflozin ha determinato un netto miglioramento clinico e istologico della MICI

kg, fermenti lattici e nutrizione enterale (NE) continua con terapia nutrizionale e maltodestrine, con miglioramento dei sintomi fino ad un pCDAI < 10, indicativo di remissione clinica, ma peggioramento della splenomegalia e dell'osteopenia. La pancolonscopia dopo 3 anni mostrava MICI di grado lieve, ma impossibilità di mantenere digiuno maggiore di 2 ore. Pertanto, a 10 anni ha iniziato terapia con empagliflozin (fino a 0,7 mg/kg). Dopo 2 settimane ha presentato neutrofili >1500/mmc e il GCSF è stato gradualmente sospeso. Attualmente la bambina è in remissione clinica da MICI, presenta buon accrescimento e assenza di lesioni orali, genitali o infezioni. Mantiene un digiuno di 3-4 ore tra i pasti diurni per os, mantenendo la NE notturna con terapia nutrizionale.

Il secondo bambino ha ricevuto la diagnosi di GSD1b ad 1 mese di vita. Posto in terapia con GCSF per neutropenia severa, nel tempo ha presentato splenomegalia ingravescente, aftosi orale ricorrente, positività di ASCA, sangue occulto e calprotectina fecale, in assenza di dolori addominali o alterazioni dell'alvo (pCDAI <10). All'età di 8 anni, ileocolonscopia ed enteroRM hanno mostrato ispessimento segmentario della parete del colon ascendente a livello della valvola ileo-ciecale con numerose ulcerazioni. Per neutropenia ingravescente e numerosi episodi infettivi/sepsi il GCSF è stato aumentato 6 µg/kg. A 9 anni, per peggioramento delle lesioni orali e del colon, della stenosi ulcerata non valicabile della valvola ileo-ciecale, ulcerazione dell'ileo terminale e frequente necessità di NE per difficoltà ad alimentarsi, è stata iniziata terapia con empagliflozin (fino a 0,6 mg/kg). La enteroRM e la colonscopia eseguite dopo 3 mesi hanno mostrato una netta riduzione dell'imbibizione edematosa e dell'ispessimento concentrico delle pareti del cieco (Fig.1). Dopo 8 mesi la dose di GCSF è stata ridotta a 1 µg/kg con normalizzazione di neutropenia, anemia e calprotectina. Attualmente il bambino si alimenta per os, mantiene un digiuno di 3 ore e non ha più presentato le lesioni aftose.

Discussione

La MICI è una complicanza temibile e frequente nella GSD1b. Diarrea cronica, dolori addominali ricorrenti, vomito, fistole anali sono segni di presentazione che spesso si associano a peggioramento della crescita, dell'anemia e del controllo glicemico, a causa dello stato infiammatorio mucosale e sistemico. La gestione del paziente è molto complessa e determina importanti ripercussioni sulla qualità della vita (necessità di effettuare la NE continua in ambiente scolastico, difficoltà di gioco e socializzazione). Recentemente è stato dimostrato che nei neutrofili dei pazienti con GSD1b si accumula un metabolita tossico derivante da un analogo del glucosio normalmente presente nel sangue (1,5AG), responsabile della disfunzione neutrofila, in quanto inibisce la glicolisi, unica fonte energetica

dei neutrofili. A seguito di ciò, è stato condotto uno studio su 4 pazienti con GSD1b e MICI trattati con empagliflozin per 9 mesi. Tale farmaco appartiene alla categoria degli antidiabetici orali e causa un aumento dell'escrezione renale di glucosio e altri zuccheri, tra cui l'1,5AG, riducendone la concentrazione plasmatica. Nei pazienti trattati, la terapia ha determinato la risoluzione delle lesioni mucosali, il miglioramento delle infezioni ricorrenti e della sintomatologia MICI correlata, il miglioramento della neutropenia e la normalizzazione della disfunzione neutrofila. Il trattamento con empagliflozin ha permesso di sospendere o ridurre la terapia con GCSF, senza che si verificassero eventi avversi farmaco correlati.
Nei nostri pazienti, la terapia con empagliflozin ha rapidamente determinato un netto miglioramento clinico e istologico della MICI, del quadro immunologico, del controllo glicemico e metabolico.

Conclusioni

La terapia con empagliflozin sembra essere promettente nel modificare la storia naturale della GSD1b e nel controllare la MICI, con notevole beneficio sulla qualità di vita dei pazienti.

Nodi clinici:

- La diagnosi di MICI nella GSD1b non è semplice perché alcuni segni clinici sono comuni ad entrambe le condizioni: scarso accrescimento, alvo frequente, dolori addominali, anemia, aumento indici di flogosi. Tuttavia il peggioramento di tali segni nella GSD1b unitamente a positività di sangue occulto e/o calprotectina, comparsa di rettorragia o ematochezia è suggestivo di MICI
- Il workup diagnostico della MICI prevede sierologia pANCA e ASCA, ecografia dell'ultima ansa ileale, enteroRM, EGDS e pancolonscopia

Indicazioni per la terapia con GCSF nella GSD1b

Almeno uno dei seguenti criteri:

1. Persistente conta neutrofila < 200/mmc
2. Infezioni severe
3. Evidenza di MICI

Bibliografia

1. Visser G, Rake JP, Fernandes J, et al. Neutropenia, neutrophil dysfunction, and inflammatory bowel disease in glycogen storage disease type Ib: results of the European Study on Glycogen Storage Disease type I. J Pediatr. 2000;137(2):187-91.
2. Visser G, Rake JP, Labrune P, et al. Granulocyte colony-stimulating factor in glycogen storage disease type 1b. Results of the European Study on Glycogen Storage Disease Type 1. Eur J Pediatr. 2002;161 Suppl 1:S83-7.
3. 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
4. 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; doi: 10.1182/ blood.2019004465
5. Levine A, Koletzko S, Turner D. ESPGHAN revised porto criteria for the diagnosis of inflammatory bowel disease in children and adolescents. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2014;58(6):795-806.
6. Visser G, Rake JP, Labrune P. Consensus guidelines for management of glycogen storage disease type 1b - European Study on Glycogen Storage Disease Type 1. Eur J Pediatr. 2002;161 Suppl 1:S120-3.
7. Kishnani PS, Austin SL, Abdenur JE. Diagnosis and management of glycogen storage disease type I: a practice guideline of the American College of Medical Genetics and Genomics. Genet Med. 2014;16(11):e1.

Laura Cazzaniga, Milena Mariani, Angelo Selicorni
UOC Pediatria, Centro Fondazione Mariani per il Bambino Fragile, ASST Lariana, San Fermo della Battaglia (CO)



La sindrome Xia-Gibbs: una rara forma sindromica di disabilità intellettiva

Il paziente è un ragazzo di 13 anni che giunge alla nostra attenzione dopo il riscontro, tramite esoma clinico, di una variante *de novo* in eterozigosi nel gene *AHDC1*, patogenetica per sindrome Xia-Gibbs.
È nato alla 40° settimana gestazionale, con parametri auxologici e punteggio Apgar nella norma. Già alla nascita sono stati notati alcuni dismorfismi aspecifici (Fig.1), insieme ad iporeattività e suzione ipovalida. La crescita è proseguita negli anni ai limiti inferiori di norma, ma regolarmente, ad eccezione di un blocco transitorio a 3-4 anni. L'acquisizione delle tappe psicomotorie è avvenuta in ritardo e il linguaggio verbale è caratterizzato da parole singole. È inoltre stato diagnosticato un disturbo dello spettro autistico.

Il paziente soffre di reflusso gastroesofageo, apnee ostruttive del sonno ed episodi di assenza parzialmente controllati dalla terapia. Alla RM cerebrale sono state evidenziate anomalie aspecifiche, quali l'asimmetria dei ventricoli laterali e l'assottigliamento del corpo calloso. Infine, presenta iperlordosi lombare, valgismo degli alluci e piattismo dei piedi.
È stato sottoposto a numerose indagini genetiche (cariotipo, arrayCGH, FISH telomerica, analisi NGS di un pannello di geni correlati a RASopatie, a Sindrome Kabuki e a coesinopatie e infine ad analisi del gene FMR1), ma solo con lo studio dell'esoma è stato possibile evidenziare la variante nel gene *AHDC1*.

Il paziente mostra ritardo psicomotorio e del linguaggio, caratteristiche comuni alla maggior parte dei pazienti con sindrome Xia-Gibbs

La sindrome Xia-Gibbs

La sindrome Xia-Gibbs è una condizione genetica rara, descritta per la prima volta nel 2014 (1) e di cui ad oggi sono riportate in letteratura circa 250 persone affette (2). L'incidenza stimata è inferiore a 1/1.000.000 nati vivi (3), ma tale numero è verosimilmente una sottostima.
La patologia è causata da varianti *loss of function* generalmente ad insorgenza *de novo*, presenti in eterozigosi nel gene *AHDC1*. Pur non essendo completamente chiara la funzione di questo gene, sappiamo che è coinvolto nella funzionalità neuronale e ipotizziamo che una diminuita quanti-

fig. 1 Il paziente all'età di 13 anni



Il paziente presenta sopracciglia arcuate con sinofria, ciglia lunghe, occhi prominenti, labbra carnose, padiglioni auricolari anteversi con lobo rivolto verso l'alto

Il caso clinico evidenzia l'utilità dello studio dell'esoma nella diagnosi di forme sindromiche di disabilità intellettiva

tà del prodotto genico o una sua ridotta funzionalità siano responsabili di alterazioni dello sviluppo neuronale (3).
La sindrome Xia-Gibbs è una forma di disabilità intellettiva sindromica caratterizzata da variabilità fenotipica. Esiste un *core* di caratteristiche comuni alla maggior parte (circa 80%) dei pazienti: ipotono, ritardo di acquisizione delle tappe motorie, disabilità intellettiva, ritardo del linguaggio (2).
Il ritardo psicomotorio e la disabilità intellettiva sono costantemente presenti, pur presentandosi con diversa gravità.
La compromissione del linguaggio è tipica e, pur con variabilità individuale, sembra essere più grave nei maschi, frequentemente non verbali o con vocabolario limitato; tuttavia quest'ultimo dato necessiterebbe di ulteriori conferme (4).
L'ipotonia presente alla nascita può causare difficoltà di alimentazione e crescita (1). In aggiunta alle caratteristiche cliniche condivise dalla maggior parte dei pazienti sono poi state descritte problematiche con occorrenza variabile (2) quali strabismo, ptosi, epilessia e scoliosi (4).
Alla RM encefalica sono comuni anomalie aspecifiche, come l'assottigliamento del corpo calloso, la presenza di cisti della fossa posteriore (4), ritardo di mielinizzazione e leucomalacia (3). Sono stati descritti sintomi neurologici: atassia, tremori, bradicinesia (3). Sono possibili apnee ostruttive necessitanti di supporto respiratorio durante il sonno (4).
È tipico il riscontro di problemi comportamentali appartenenti ai disturbi dello spettro autistico (4) e di problematiche di auto o eteroaggressività, pur non essendo ancora note frequenza e gravità di tali comportamenti (4). Sono infatti necessari ulteriori studi per comprendere l'entità e la prevalenza delle caratteristiche cliniche associate alla sindrome (5). Sono infine descritti alcuni dismorfismi: ipertelorismo, downslanting/upslanting delle fessure palpebrali, labbro superiore sottile e micrognazia (3).
A conclusione, sottolineiamo come il caso clinico da noi proposto evidenzi l'utilità di una tecnica ad ampio spettro, quale l'esoma, nell'indagare e diagnosticare forme sindromiche di disabilità intellettiva, mettendo fine all'odissea diagnostica a cui vanno spesso incontro questi pazienti e le loro famiglie.

Bibliografia

1. Xia F, Bainbridge MN, Tan TY, et al. De novo truncating mutations in AHDC1 in individuals with syndromic expressive language delay, hypotonia, and sleep apnea. Am J Hum Genet. 2014;94(5):784-9.
2. Khayat MM, Li H, Chander V,et al. Phenotypic and protein localization heterogeneity associated with AHDC1 pathogenic protein-truncating alleles in Xia-Gibbs syndrome. Hum Mutat. 2021;42(5):577-591.
3. Goyal C, Naqvi WM, Sahu A, Aujla AS. Xia-Gibbs Syndrome: A Review of Literature. Cureus. 2020;12(12):e12352.
4. Jiang Y, Wangler MF, McGuire AL, et al. The phenotypic spectrum of Xia-Gibbs syndrome. Am J Med Genet A. 2018;176(6):1315-1326.
5. Ritter AL, McDougall C, Skraban C, et al. Variable Clinical Manifestations of Xia-Gibbs syndrome: Findings of Consecutively Identified Cases at a Single Children's Hospital. Am J Med Genet A. 2018;176(9):1890-1896.

Stefano Rossi
Presidente dei Corsi di Ingegneria e Design dell'Università degli Studi della Tuscia



L'utilizzo dei sensori inerziali nel follow-up delle malattie rare

Guarda la videopillola

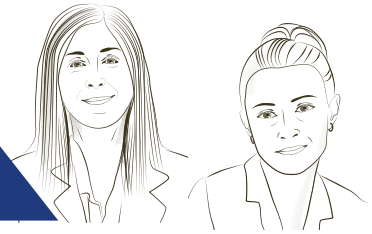
Inquadra il QR code con la fotocamera del tuo smartphone per approfondire l'argomento

La valutazione obiettiva dello stato di malattia e di quanto la malattia limiti la funzionalità della persona e la sua possibilità di agire e interagire nella vita quotidiana, è di estrema importanza per la comunità clinica e tutti gli attori del sistema salute.Quantificare la compromissione fisica in termini di disabilità funzionale permette, da un lato, di valutarne efficacemente l'andamento nel tempo e riconoscere eventuali nuovi bisogni da supportare, dall'altro di identificare obiettivi terapeutici che siano significativi per il paziente e per la società in cui è inserito.
Se questo è importante in molti campi della medicina, ancor di più lo è nelle malattie rare, laddove la scarsa conoscenza delle patologie e l'estrema variabilità fenotipica, rendono ancora più problematica la gestione della malattia nei singoli rari pazienti affetti.
L'alfa-mannosidosi è una malattia ultra-rara da accumulo lisosomiale, determinata da una variante patogena nel gene che codifica per l'enzima alfa-mannosidosi, ed è caratterizzata da progressivo danno cellulare a livello multisistemico con conseguente compromissione della funzionalità di diversi organi e apparati. I sintomi clinici sono estremamente eterogenei (deficit immunitario, sordità, alterazioni osteo-articolari, disturbi neurologici e cognitivi). Negli anni, la malattia compromette la funzionalità motoria e l'autonomia nello svolgimento delle normali attività quotidiane, con rilevante impatto sulla qualità della vita dei pazienti e dei caregiver (1,2).
La velocità di progressione nel tempo è molto variabile e non esistono metodi standardizzati per seguirne e predirne l'evoluzione nello specifico paziente. Il test del cammino (valutazione della distanza percorsa in un dato tempo) viene usualmente usato per valutare la compromissione motoria dei pazienti con alfa-mannosidosi, ma non è molto sensibile, soprattutto nei pazienti adulti più compromessi (3).
Recentemente lo sviluppo tecnologico nei sistemi di misurazione e di tracciamento di movimento ha visto applicazioni in ambiti diversi, ma soprattutto in ambito clinico ha rivoluzionato l'approccio valutativo della disabilità.
I sistemi di misura del movimento umano sono basati su tecnologie diverse, alcune necessitano di laboratori dedicati, altri come i sensori inerziali hanno il grande pregio di essere di piccole dimensioni e utilizzabili anche all'esterno o, addirittura, presso l'abitazione del paziente. Se prima il clinico poteva apprezzare le variazioni dell'autonomia motoria solo in termini di distanza percorribile o di sopraggiunta necessità di appoggio, adesso può quantificare in modo oggettivo e sensibile la qualità del movimento del paziente e personalizzare la valutazione della sua disabilità durante lo svolgimento dell'attività quotidiana (4). Questo è di particolare importanza nelle patologie rare, dove è cruciale personalizzare la gestione e il monitoraggio della malattia.

Bibliografia

1. Adam J et al. Disease progression of alpha-mannosidosis and impact on patients and carers - A UK natural history survey. Mol Genet Metab Rep. 2019;20:100480.
2. Beck M et al. Natural history of alpha mannosidosis a longitudinal study. Orphanet J. Rare Dis. 2013;8:88.
3. Lund AM et al. Comprehensive long-term efficacy and safety of recombinant human alpha-mannosidase (velmanase alfa) treatment in patients with alpha-mannosidosis. J. Inherit. Metab. Dis. 2018;41(6):1225–1233.
4. Iosa M et al. Wearable inertial sensors for human movement analysis. Expert Rev. Med. Devices. 2016;13(7):641-659.

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



L'evoluzione della terapia per la SMA: da nusinersen alla terapia genica

Inquadramento della patologia

L'atrofia muscolare spinale (SMA) è una malattia neuromuscolare caratterizzata da una progressiva degenerazione dei motoneuroni deputati al controllo dei muscoli e del movimento. La SMA è una malattia genetica, recessiva, causata da mutazione in entrambi i geni SMN1 e SMN2 che causano livelli insufficienti di una proteina chiamata SMN.
Esistono tre diverse forme:

- la SMA I, la più grave ad esordio infantile
- la SMA II, una forma intermedia di malattia che esordisce dopo i sei mesi di vita
- la SMA III, la meno grave.

La gravità delle diverse forme di SMA è legata al numero di copie presenti (da 0 a oltre 4) del gene SMN2, che riesce a produrre minime quantità della proteina SMN.
La diagnosi di SMA si basa sulla valutazione neurologica mirata ad individuare segni clinici caratteristici di malattia e sull'elettromiografia, che evidenzia segni di sofferenza dei motoneuroni. La conferma diagnostica si ottiene attraverso l'analisi genetica. Fondamentale è lo screening prenatale qualora vi fosse una familiarità per tale malattia.

Accesso alla terapia farmacologica

Il primo farmaco per l'accesso alla cura, oltre alle terapie standard di supporto, è stato nusinersen. Registrato per le diverse forme di SMA, nusinersen appartiene alla classe degli oligonucleotidi antisenso e prevede somministrazione intratecale con una dose di carico iniziale e successivamente una somministrazione ogni 4 mesi.
Il farmaco ha acquisito il requisito di innovatività non oncologica nel periodo da 09/2017-09/2020. Il trattamento viene assegnato ai Centri individuati dalle Regioni.

A fine 2020 AIFA ha autorizzato la terapia genica onasemnogene abeparvovec per la SMA di tipo 1. Da marzo 2021, al farmaco innovativo onasemnogene abeparvovec, sono stati ampliati i parametri di prescrizione estendendone l'uso ai bambini di peso fino ai 13.5 kg con diagnosi di SMA di tipo 1 ad esordio clinico o genetico, ma dando la possibilità di accesso alla terapia mediante studi clinici per bambini oltre i 13.5 kg sino ai 21 kg di peso corporeo, con lo scopo di acquisire ulteriori dati di sicurezza ed efficacia.
La terapia genica ha il vantaggio di essere somministrata *one shot* per infusione endovenosa e con volume somministrato correlato al peso corporeo.
Inoltre mentre nusinersen agisce promuovendo la produzione della proteina funzionale, la terapia genica agisce sulla correzione della proteina mutata.

Monitoraggio e farmacovigilanza

Gli studi clinici e l'esperienza in real life hanno dimostrato che nella cura della SMA ogni terapia è tanto più efficace quanto prima viene somministrata: se assunta quando i sintomi non si sono ancora manifestati, o si sono manifestati in forma lieve, la risposta del paziente è migliore. Per questo sono importanti la tempestività e lo screening neonatale.
Dai dati disponibili ad oggi nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF), partendo dal presupposto che si tratta di dati numericamente limitati, la terapia genica ha comportato 7 reazioni avverse,

Sono oggi disponibili terapie efficaci per il trattamento della SMA, fino a poco tempo fa considerata incurabile

Nella valutazione complessiva rientra l'impatto economico delle terapie innovative in ambito di SMA

di cui 3 non gravi (43%) e 4 gravi (57%) a carico del sistema emolinfopoietico, epatobiliare e gastrointestinale. D'altro canto, i primi risultati osservati con la terapia genica confermano significativi benefici terapeutici, tra cui una sopravvivenza libera da eventi, un miglioramento rapido e sostenuto della funzionalità motoria ed il raggiungimento di specifici traguardi motori.
In merito a nusinersen, i cui risultati sono statisticamente più significativi sia per numerosità dei soggetti trattatati che per intervallo di osservazione più ampio, le reazioni avverse riportate in RNF sono per il 60,5% non gravi, per il 24,4% gravi e nel 15,1% dei casi si è avuto decesso del paziente. La correlazione tra decessi osservati e trattamento con nusinersen non è ancora stata dimostrata. Le reazioni avverse più frequenti sono a carico del sistema nervoso o traumatismi e complicazioni legate alla procedura di somministrazione.
Contemporaneamente si osservano significativi miglioramenti in ambito motorio dopo terapia con nusinersen, sia nella popolazione pediatrica, che nella popolazione adulta, con aumento della sopravvivenza e raggiungimento della stabilità clinica.

Impatto economico

A fronte di un bisogno terapeutico insoddisfatto e dal valore terapeutico importante è necessario considerare anche l'impatto economico delle terapie innovative in ambito di SMA. Il costo attuale di una terapia annua con nusinersen è di circa 350.000 euro per la fase iniziale con le dosi di carico; dopo il primo anno, si mantiene intorno ad un costo di 150.000 euro. Viceversa il costo di onasemnogene abeparvovec è connesso ad un meccanismo di *payment at result* con un costo basato sulla risposta clinica: se completa, il costo è di 1.430.000 euro (pari a circa tre anni di terapia con nusinersen). La valutazione economica è imprescindibile dalla risposta clinica completa di efficacia e di sicurezza dei trattamenti a confronto.

Conclusioni

Diverse sono le terapie sperimentali in corso di valutazione una delle quali è risdiplam definita come *small molecole*, che ha il vantaggio di essere assunta per via orale e che come nusinersen è in grado di aumentare l'espressione di SMN2.
Oggi è possibile mettere a confronto diverse terapie efficaci per il trattamento della SMA quando fino a pochi anni fa questa patologia era considerata incurabile. L'aspettativa per il prossimo futuro non è solo quella di ampliare i criteri di accesso alle terapie ma di offrire più opzioni terapeutiche.

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



I Registri di Malattie Rare

The ARCA Registry: A Collaborative Global Platform for Advancing Trial Readiness in Autosomal Recessive Cerebellar Ataxias

Traschütz A, Reich S, Adarmes AD et al.Frontiers in Neurology. 2021 Jun 25;12:677551.

Riassunto

Le atassie cerebellari autosomiche recessive (Autosomal recessive cerebellar ataxias, ARCAs) sono un gruppo eterogeneo di malattie neurologiche rare che coinvolgono il sistema nervoso centrale e periferico e, in alcuni casi, altri organi e apparati. Il numero di geni le cui alterazioni possono comportare lo sviluppo di queste malattie è in continuo aumento e ad oggi ne sono stati identificati oltre 100. Per alcune delle ARCA sono in fase di sviluppo nuove opzioni terapeutiche. Si tratta per lo più di trattamenti mirati alla correzione di uno specifico difetto (targeted treatment), che possono essere somministrati con possibilità di successo solo in pazienti con precise caratteristiche.

I Registri di patologia sono strumenti indispensabili per l'identificazione e la caratterizzazione dei pazienti con malattie rare. Nel loro lavoro gli autori descrivono l'organizzazione del Registro per le atassie cerebellari autosomiche recessive - ARCA Registry - nato nel 2013 quale strumento per raccogliere casi da Centri diversi nel rispetto di tutti gli standard di adeguatezza e sicurezza. Gli obiettivi del Registro vanno oltre la definizione epidemiologica delle ARCA e la descrizione della loro storia naturale, concentrandosi sulla possibilità di disporre di coorti di pazienti sufficientemente ampie per poter testare l'effetto di nuove opzioni terapeutiche; descrivere il fenotipo dei pazienti per comprendere quali possano essere gli obiettivi del trattamento; collaborare alla organizzazione di trial clinici a livello internazionale.

La piattaforma raccoglie dati forniti via web da oltre 30 Centri in 15 Paesi e consente l'archiviazione standardizzata di data set con diverse possibilità di approfondimento. Informazioni relative a dati demografici, genotipo, fenotipo, caratteristiche cliniche, biomarcatori, patologie concomitanti, farmaci, indagini strumentali e stato di salute sono raccolte con modalità standardizzate, in modo da rendere possibili analisi comparate rispetto ad altre malattie neurologiche e poter fornire dati solidi alle autorità regolatorie.

Attualmente il Registro, collegato ad una Biobanca, contiene dati relativi a più di 800 pazienti, rappresentativi di tutte le età e le fasi di malattia. Nel 65% dei pazienti la diagnosi è confermata dal riscontro della anomalia genetica verosimilmente responsabile, mentre negli altri casi si prevede l'avvio di indagini di sequenziamento avanzato per l'identificazione di nuovi geni-malattia.

Commento

La crescente disponibilità di trattamenti mirati rende oggi sempre più pressante la necessità di disporre di Registri in grado di fornire dati sulla storia naturale delle malattie rare e sulle caratteristiche di ogni singolo paziente. Il Registro ARCA è uno strumento in grado di supportare la ricerca di molti importanti consorzi europei e transatlantici nel campo delle atassie cerebellari autosomiche recessive. In un settore come quello delle malattie ultra-rare, i Registri rappresentano spesso uno strumento prezioso per rispondere a domande complesse. La raccolta dei dati clinici in questi

casi si accompagna alla caratterizzazione biochimica e genetica, indispensabili per programmare l'impiego di nuove terapie a bersaglio molecolare.
Quando, come nel caso delle malattie rare, è necessario coinvolgere numerosi Centri per disporre di coorti adeguate di pazienti, una raccolta di dati standardizzata e prospettica diventa essenziale per lo svolgimento di trial clinici. L'allocazione di risorse per la realizzazione dei Registri di malattie rare non si configura più solo come un investimento per definirne l'epidemiologia, ma diventa un mezzo per accelerare l'avanzamento delle conoscenze. La caratterizzazione dei pazienti grazie a Registri e Biobanche può tradursi a medio termine in maggiori garanzie per i pazienti e in un utilizzo più attento e sostenibile delle limitate risorse disponibili.

The European Rare Kidney Disease Registry (ERKReg): objectives, design and initial results

Bassanese, G., Wlodkowski, T., Servais, A. et al. Orphanet J Rare Dis 16, 251 (2021).

Riassunto

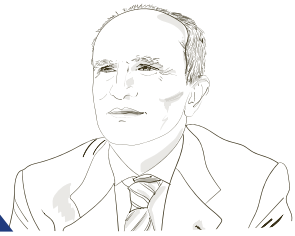
La Rete europea di riferimento per le malattie renali rare (ERKNet) ha istituito nel 2019 un Registro per tutti i pazienti con malattie renali rare e complesse. Gli obiettivi principali del Registro sono la produzione di informazioni epidemiologiche, l'identificazione di una coorte di pazienti che possano accedere a trial clinici, lo studio dei diversi approcci diagnostici e terapeutici e il monitoraggio degli outcome nei diversi Centri. Il Registro è costruito in modo modulare e consente di integrare sottoregistri specifici per singole patologie. Il core del Registro raccoglie le diagnosi di malattie renali —codificate usando i 335 Orphacode relativi a patologie renali isolate o sindromiche— e le informazioni diagnostiche (cliniche, di imaging, istopatologiche, biochimiche, immunologiche e genetiche). Il Registro permette il follow-up annuale dei pazienti raccogliendo dati antropometrici, relativi alla funzione renale ed alla terapia, nonché 61 indicatori chiave di prestazione (KPI) malattia-specifici che permettono di valutare le performance cliniche della rete e dei singoli Centri. La qualità dei dati è garantita da diversi controlli automatizzati e manuali. Nei primi 24 mesi di attività il Registro ha arruolato 7607 pazienti coinvolgendo 45 Centri pediatrici e 12 dedicati agli adulti situati in 21 paesi. Al momento dell'arruolamento nel Registro una diagnosi era stata raggiunta nel 97,1% dei casi. Sono state segnalate nel Registro 199 delle 335 patologie renali censite in Orphanet; 11 patologie comprendono il 50% della coorte. Nel 6,5% dei pazienti sono state assegnate due differenti patologie renali rare o complesse. Nel 5,9% è stata segnalata una sindrome. Negli adulti le patologie più rappresentate sono le glomerulopatie (54,8%) e le ciliopatie, ad includere il rene policistico autosomico dominante (ADPKD) (31,5%). Nei pazienti pediatrici lo spettro di patologie segnalate è più amplio, ed include le anomalie congenite del rene e delle vie urinarie (CAKUT) (1/3 dei casi), le glomerulopatie (1/3 dei casi), le ciliopatie (1/6 dei casi), le tubulopatie, le microangiopatie trombotiche e le nefropatie metaboliche. L'esecuzione di test genetici ha permesso la conferma diagnostica nel 24% dei pazienti pediatrici e nel 12% degli adulti. Per le patologie glomerulari la diagnosi è stata confermata con una biopsia nell'80,4% degli adulti e nel 38,5% dei pazienti pediatrici.

Commento

Il Registro di ERKNet è il primo, e ad oggi più grande, Registro attivato da una rete Europea di riferimento. Una delle caratteristiche chiave di questo Registro è la capacità di riuscire a raccogliere numerose informazioni cliniche al momento della diagnosi e durante il follow-up dei pazienti su

tutte le patologie rare e complesse del rene a livello europeo permettendo di valutare la storia naturale, gli approcci diagnostici e terapeutici adottati e di monitorare le performance dei singoli Centri. L'articolo sottolinea poi l'importanza dell'interscambiabilità dei dati fra Registri diversi basata sul cosiddetto principio FAIR. L'articolo evidenzia non solo i punti di forza dell'approccio proposto da ERKNet ma pure le debolezze. Emergono alcuni possibili bias, quali ad esempio la percentuale di biopsie effettuate nei pazienti con glomerulopatia, legati al fatto che non tutti i Centri hanno contribuito in egual misura al censimento. Altra importante criticità segnalata è l'estrema frammentazione dei pareri dei comitati etici in merito alla raccolta dei dati; per permettere la creazione di Registri a livello europeo occorrerebbe un approccio uniforme che si fondi su un regolamento comune dettato dalle istituzioni europee. In questa fase la raccolta dei dati è solo parziale e basata sull'attività dei singoli Centri, non sono quindi possibili delle stime epidemiologiche di popolazione per le quali sono ancora necessari dei Registri regionali o nazionali basati sulla raccolta obbligatoria o automatizzata di informazioni.

Alessandro Plebani
Clinica Pediatrica, Dipartimento di Scienze Cliniche e Sperimentali,
Università degli Studi di Brescia-ASST Spedali Civili di Brescia



IPINet, il registro italiano delle immunodeficienze primitive

Un gruppo eterogeneo di patologie

Le immunodeficienze primitive (IDP) sono malattie rare congenite caratterizzate da un difetto nei meccanismi di difesa del sistema immunitario. Pertanto l'aumentata suscettibilità alle infezioni, che possono essere anche mortali, rappresenta la caratteristica principale di queste malattie. La gravità delle infezioni varia a seconda del tipo di immunodeficienza. Le IDP sono classificate in immunodeficienze umorali (difetto numerico o funzionale dei linfociti B: agammaglobulinemia, ipogammaglobulinemia comune variabile, immunodeficienza con Iper IgM, deficit selettivo di IgA), immunodeficienze cellulari (difetto numerico o funzionale dei linfociti T: immunodeficienze combinate) e immunodeficienze da difetti numerici o funzionali dei granulociti (neutropenie e malattia granulomatosa cronica). Vi sono poi forme di immunodeficienza in cui il difetto immunologico fa parte di un quadro più complesso che configura nell'insieme una sindrome (immunodeficienze sindromiche: sindrome di DiGeorge, atassia-teleangiectasia, sindrome di Wiskott Aldrich, ecc.). Per una classificazione più dettagliata si rimanda al recente lavoro di Tangye e colleghi (1). Le immunodeficienze combinate rappresentano le forme di IDP più gravi per via della aumentata suscettibilità a severe infezioni da patogeni opportunisti e il trapianto di midollo osseo rappresenta il trattamento di elezione. Per le forme umorali il trattamento di prima scelta è la terapia sostitutiva con immunoglobuline, mentre per le forme sindromiche varia a seconda della complessità del quadro clinico. In ogni caso una diagnosi precoce ed un trattamento adeguato e tempestivo rappresentano i cardini terapeutici più importanti per queste malattie.

La rete è nata per definire la distribuzione e le caratteristiche dei pazienti con IDP in Italia e aumentare la consapevolezza su queste malattie

IPINet, il registro delle IDP

Le IDP sono malattie rare e come tali non sempre adeguatamente conosciute anche dalla classe medica e dai servizi socio-sanitari. In passato, spesso, i pazienti venivano seguiti da più figure specialistiche (gastroenterologi, allergologi, reumatologi, pneumologi) per via della variabilità dei sintomi di presentazione o ricorrenti, ma non erano presi in carico da esperti di immunodeficienze primitive, figure che peraltro scarseggiavano. Infatti, soltanto pochi centri sul territorio nazionale erano altamente specializzati nella diagnosi e nel trattamento di queste malattie. Inoltre, il passaggio di competenze del sistema sanitario alle 20 Regioni rendeva ancora più difficile garantire ai pazienti le dovute prestazioni assistenziali ed il follow-up da parte di centri specializzati extra-regionali. Tutto questo comportava inevitabilmente un ritardo diagnostico e terapeutico, e non di rado, un trattamento non adeguato. Tra l'altro, una volta formulata la diagnosi, i pazienti e i loro familiari provavano un inevitabile senso di smarrimento ed isolamento nel gestire malattie così complesse e poco note anche alle istituzioni sanitarie. Forte era la loro richiesta di una condivisione delle procedure diagnostiche, terapeutiche e dei servizi tra i vari ospedali/servizi socio-sanitari del territorio nazionale che seguivano questi pazienti.

Ecco quindi che nel Novembre 1999 nasce la rete IPINet (Italian Primary Immunodeficiency network) fortemente voluta, oltre che dai medici anche dai pazienti e dai loro familiari riuniti sotto l'egida della Associazione Immunodeficienze Primitive (AIP). Gli obiettivi che IPINet si proponeva erano i seguenti:

- informare i medici sulle IDP e su come riconoscerle
- mappare le IDP sul territorio nazionale
- fornire a tutti i bambini italiani i migliori strumenti diagnostici e terapeutici e la possibilità di venire curati in un ospedale vicino a casa seguendo protocolli di cura aggiornati e condivisi
- studiare l'evoluzione della malattia per ridurre la frequenza e la gravità delle complicanze e per prolungare la sopravvivenza con una miglior qualità di vita.

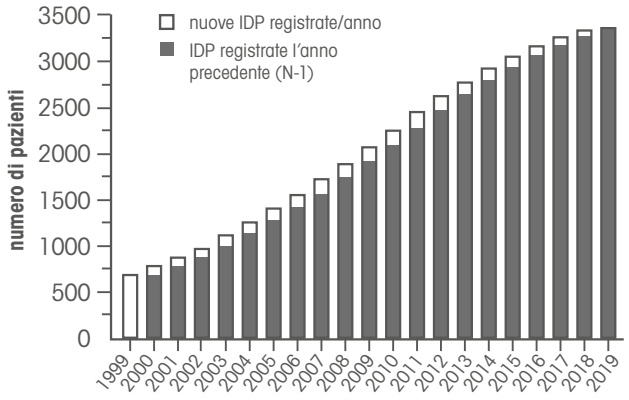
Gli strumenti utilizzati

Da qui la necessità di far conoscere queste malattie in vari ambiti del territorio nazionale: nelle diverse specializzazioni mediche, nella medicina pubblica e nel personale paramedico e di assistenza oltre che nel sociale. Obiettivo perseguito mediante incontri annuali patrocinati dall'AIP in diverse città d'Italia. Partecipavano a questi incontri medici di tutto il territorio nazionale esperti in immunodeficienze primitive, medici ospedalieri e della città/regione dove si svolgeva l'incontro e rappresentanti delle istituzioni sanitarie locali. Non di rado dagli incontri emergevano differenze regionali nella gestione clinico-assistenziale dei pazienti evidenziando situazioni di "disuguaglianza". Si poneva quindi la necessità di rendere omogenea a livello nazionale l'assistenza ai pazienti secondo protocolli di diagnosi e terapia formulati sulla base di consensi internazionali. Criticità risolta con la messa on line di protocolli condivisi ed applicati dai 60 ospedali del territorio nazionale che nel frattempo avevano aderito alla rete, garantendo così l'assistenza più aggiornata presso il centro più vicino alla residenza del paziente (https://www.aieop.org/web/operatori-sanitari/gruppi-di-lavoro/immunodeficienze/).

Venivano evitati in questo modo spostamenti ad altri centri, anche molto distanti, e notevoli disagi economici, familiari e organizzativi. Nello stesso tempo, mediante la rete ci si è proposti, utilizzando i sistemi informatici del CINECA attraverso l'AIEOP (Associazione Italiana di Emato-Oncologia Pediatrica), di creare una banca dati sulla distribuzione dei pazienti con

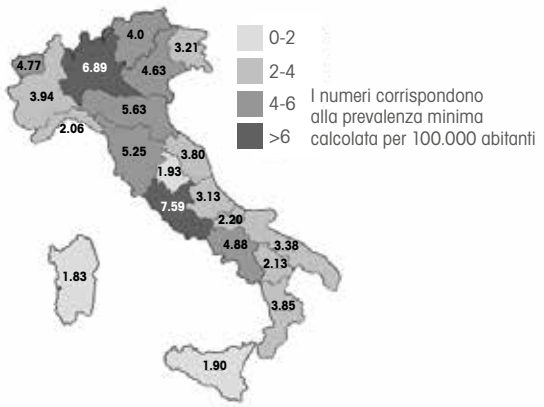
Attraverso la rete si è cercato di rendere omogenea l'assistenza dei pazienti secondo le più recenti linee guida internazionali

fig. 1 **Numero di pazienti arruolati in IPINet dal 1999 al 2019**



Da Lougaris V, et al. J Clin Immunol. 2020;40:1026-37

fig. 2 **Distribuzione geografica delle IDP al 2019**

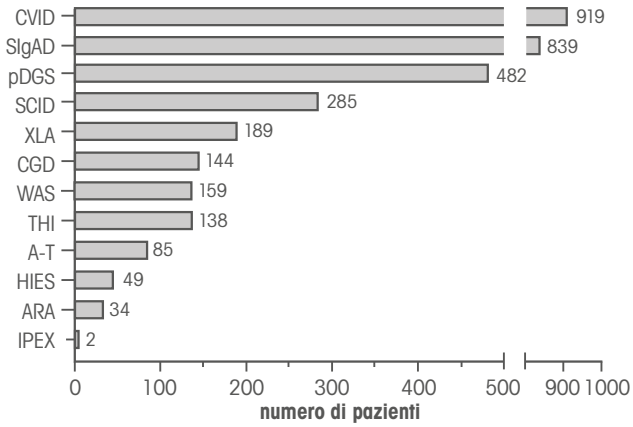


Da Lougaris V, et al. J Clin Immunol. 2020;40:1026-37

Il lavoro della rete si è concretizzato nella riduzione della mortalità e nel miglioramento della qualità di vita dei pazienti

le varie forme di IDP sul territorio nazionale, di costruire, attraverso un aggiornamento biennale dei dati clinici, la storia naturale di queste malattie, utile per elaborare strategie preventive e terapeutiche atte a ridurre la frequenza e la gravità delle complicanze e a prolungare la sopravvivenza con una miglior qualità di vita.

fig. 3 **Distribuzione delle differenti forme di IDP in base alla più recente classificazione IUIS del 2019**



CVID: ipogammaglobulinemia comune variabile; SIgAD: deficit selettivo di IgA; pDGS: sindrome di DiGeorge; SCID: immunodeficienza combinata grave; XLA: agammaglobulinemia X-recessiva; CGD: malattia granulomatosa cronica; WAS: sindrome di Wiskott Aldrich; THI: ipogammaglobulinemia transitoria dell'infanzia; A-T: atassia-teleangiectasia; HIES: sindrome da Iper IgE; ARA: agammaglobulinemia autosomica recessiva; IPEX: sindrome X-recessiva con immunodeficienza/disregolazione, poliendocrinopatia, enteropatia

Da Lougaris V, et al. J Clin Immunol. 2020; 40:1026-37

I risultati

Nel giro di pochi anni i benefici di questa rete non hanno tardato a dare i loro frutti (2):

- il numero dei pazienti con IDP registrati nella rete IPINet è andato progressivamente aumentando come conseguenza di una maggiore conoscenza da parte della classe medica (Fig.1)
- si è potuto mappare sul territorio nazionale la distribuzione per regione di queste malattie (Fig. 2) oltre che la tipologia delle varie forme di IDP (Fig. 3)
- l'applicazione di protocolli diagnostici e terapeutici ha consentito di pervenire ad una diagnosi più precoce e quindi di instaurare un trattamento più tempestivo, riducendo il tasso di mortalità
- il follow-up a lungo termine di questi pazienti ha permesso di identificare le complicanze tardive e di sviluppare strategie terapeutiche preventive più efficaci. L'agammaglobulinemia ne rappresenta un esempio. Nonostante il trattamento sostitutivo con immunoglobuline endovena o sottocutaneo costituisca la terapia elettiva di questa immunodeficienza, questo trattamento non è in grado di controllare in modo ottimale le infezioni del tratto respiratorio, da qui lo sviluppo di una pneumopatia cronica che rappresenta tuttora la causa di maggiore mortalità di questi pazienti (3). Questa osservazione ha portato a considerare l'importanza di un adeguato trattamento fisioterapico, eventualmente associato ad antibiotico-profilassi.

Diagnosi precoce quindi, trattamento tempestivo e adeguato, secondo le più recenti raccomandazioni internazionali, e diffusione delle informazioni su come riconoscere queste malattie attraverso incontri sul territorio nazionale, rivolti ai pediatri e ai medici di medicina generale, hanno rappresentato gli elementi vincenti per ridurre la mortalità e migliorare la qualità di vita dei pazienti.

La rete IPINet ci ha insegnato, attraverso i periodici incontri di aggiornamento, a lavorare insieme, a condividere e confrontare esperienze assistenziali differenti e a modificarle, se del caso, nell'ottica di una migliore assistenza ai pazienti e ai loro familiari.

Bibliografia

1. Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A, et al. Human inborn errors of immunity:2019 update on the classification from the International Union of Immunological Societies Expert Commitee. J Clin Immunol. 2020; 40:24-64.
2. Lougaris V, Pession A, Baronio E, et al. The Italian registry for primary immunodeficiencies (Italian Primary Immunodeficiency Network; IPINet):twenty years of esperience (1999-2019). J Clin Immunol. 2020; 40:1026-37.
3. Lougaris V, Soresina A, Baronio M, et al. Long-term follow-up of 168 patients with X-linked agammaglobulinemia reveals increased morbidity and mortality. J Allergy Clin Immunol. 2020;146:429-37.

Simone Ticciati[1], Diana Marinello[1], Andrea Gaglioti[1], Sara Cannizzo[1], Rosaria Talarico[1], Maurizio Cutolo[3], Marta Mosca[1,2]
[1]Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Pisa;[2]Azienda Ospedaliero Universitaria Pisana;[3]Divisione di Reumatologia e Laboratori di Ricerca, Dipartimento di Medicina Interna e Specialità Mediche (DiMI), Università di Genova - IRCCS Policlinico San Martino Genova



ERN e COVID-19: valutazione della vaccinazione nei pazienti con MR complesse del tessuto connettivo

Le Reti di Riferimento Europee (1), create nel 2017 dalla Commissione Europea, hanno il compito di favorire la discussione e la cooperazione tra specialisti per migliorare la diagnosi, il monitoraggio e la cura di malattie rare e complesse che richiedono cure altamente specializzate e conoscenze e risorse concentrate. Tale iniziativa ha assunto le caratteristiche di una vera e propria infrastruttura europea a supporto dei pazienti con malattie rare con un chiaro impatto anche sui sistemi sanitari nazionali. Lo scambio di esperienza clinica e discussione di casi clinici all'interno del network avviene attraverso una piattaforma web dedicata (la Clinical Patient Management System, CPMS). In questo modo, è l'informazione a viaggiare e non il paziente.

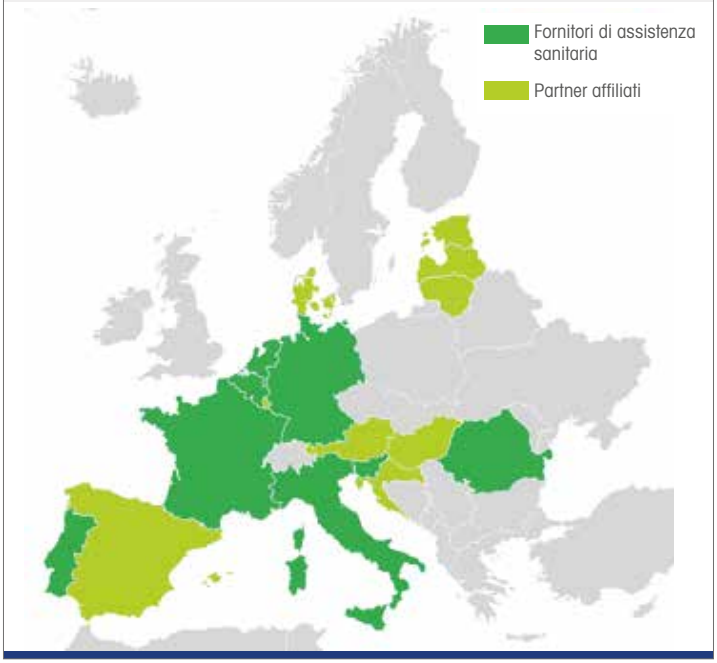
Le attività di ERN ReCONNET

ERN ReCONNET, la rete di riferimento europea per le malattie rare e complesse del tessuto connettivo e dell'apparato muscoloscheletrico (rCTD), è composta al momento da 26 centri esperti di 8 paesi europei (Fig.1), ai quali altri se ne aggiungeranno entro la fine dell'anno.
La struttura del network prevede il coinvolgimento dei pazienti a tutti i livelli. Le principali attività in corso sono:

- la revisione delle linee guida e degli unmet needs che ha prodotto un supplemento dedicato sulla rivista RMD Open (2)
- l'adattamento delle linee guida con la collaborazione dei pazienti
- l'approntamento di questionari sulle linee guida rivolti a membri ERN e pazienti (3)
- lo sviluppo di RarERN Path, una metodologia che mira a creare un unico modello organizzativo di riferimento per i percorsi assistenziali dei pazienti che, se applicato in contesti diversi,

ERN ReCONNET è composta da 26 centri esperti di 8 paesi europei ai quali altri se ne aggiungeranno entro fine anno

fig. 1 **ERN ReCONNET: distribuzione geografica**



aiuta a garantire un'equa cura migliorata, conveniente e centrata sul paziente per malattie rare e complesse
- la creazione di TogethERN ReCONNET, l'infrastruttura del registro europeo sulle rCTD
- lo sviluppo del sito WEB (https://reconnet.ern-net.eu), l'attività di disseminazione ed i progetti educazionali per pazienti e medici (brochure e webinar).

La ricerca sull'impatto della pandemia

Le reti ERN hanno rivestito un importante ruolo di supporto per i pazienti e per gli healthcare professionals anche durante la pandemia di COVID-19.

ERN ReCONNET prosegue l'attività di ricerca sull'impatto della pandemia sulle condizioni cliniche dei propri pazienti con l'avvio del trial clinico internazionale VACCINATE (4).

Nello studio osservazionale europeo, volto a raccogliere un numero sufficiente di casi di pazienti con rCTD che riceveranno la vaccinazione anti-COVID-19 nel periodo compreso tra gennaio 2021 e gennaio 2022, sono inclusi i pazienti con diagnosi di sindrome da antifosfolipidi, sindrome di Ehlers-Danlos, miopatie infiammatorie idiopatiche, malattia IgG4-correlata, connettiviti miste,

Con il trial VACCINATE, ERN ReCONNECT valuta l'impatto di COVID-19 sulle condizioni cliniche dei propri pazienti

policondrite recidivante, sindrome di Sjögren, lupus eritematoso sistemico, sclerosi sistemica, connettiviti indifferenziate. Gli obiettivi di VACCINATE sono promuovere un approccio armonizzato della raccolta dei dati, valutare il profilo di sicurezza della vaccinazione ed evidenziare possibili eventi avversi specifici della malattia, valutare l'efficacia della vaccinazione ed evidenziare potenziali variabili che impediscono un'efficace immunizzazione contro il virus SARS-CoV-2. Lo studio misurerà l'incidenza di eventi avversi di qualsiasi tipo, l'eventuale riacutizzazione della malattia in atto dopo la vaccinazione ed infine le eventuali differenze dei parametri raccolti sulla base dei diversi vaccini somministrati.

Si conferma così l'attenzione che ERN ReCONNET ha rivolto fin dalla sua nascita a tutti gli aspetti della vita dei pazienti più vulnerabili, già presentata nell'articolo pubblicato su *Nature Rev Rheumatology* e dedicato alle ricadute della pandemia sull'attività clinica (5).

Bibliografia

1. https://ec.europa.eu/health/ern_en
2. Mosca M, Cutolo M. Clinical practice guidelines: the first year of activity of the European Reference Network on Rare and Complex Connective Tissue and Musculoskeletal Diseases (ERN ReCONNET). RMD Open 2018; Oct 18; 4 (Suppl 1): e000791.
3. Talarico R, Marinello D, Bombardieri S, et al. Clinical practice guidelines adherence, knowledge and awareness in rare and complex connective tissue diseases across Europe: results from the first ERN ReCONNET survey. RMD Open. 2020 Aug;6(2):0.
4. ERN ReCONNET Study on COVID-19 Vaccination in Rare and Complex Connective Tissue Disease (VACCINATE) (VACCINATE). https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04702295
5. Talarico R, Aguilera S, Alexander T et al. The impact of COVID-19 on rare and complex connective tissue diseases: the experience of ERN ReCONNET. Nature Reviews Rheumatology 2021; 17: 177- 184.

Ilaria Galetti
GILS Gruppo Italiano Lotta alla Sclerodermia



Il contributo dei rappresentanti di pazienti nelle ERN

Le Reti di Riferimento Europee per le malattie rare e complesse (ERN) (1) sono network virtuali che raccolgono centri di *expertise* da tutta Europa. Lo scopo è migliorare l'accesso dei pazienti a diagnosi e cure per malattie rare o complesse che richiedono un trattamento altamente specializzato e una concentrazione di conoscenze e risorse. Attualmente esistono 24 ERN, ognuna delle quali si focalizza su una particolare area di malattia o su malattie cosiddette "sorelle".
A lato dei clinici, ci sono gli European Patient Advocacy Groups (ePAG), ovvero i rappresentanti dei pazienti, attivamente impegnati in gruppi di lavoro che possono essere all'interno della singola ERN, oppure possono essere trasversali a due o più ERN (es. il gruppo di lavoro sulla gravidanza). La mission degli ePAG è di non essere autoreferenziali, ma di rappresentare gli interessi della più ampia comunità di pazienti per assicurare che i bisogni delle persone che vivono con una malattia rara siano inclusi nella realizzazione strategica e operativa delle ERN. Per tale motivo gli ePAG devono ricevere l'approvazione da parte di una associazione nazionale e/o europea, e tale *endorsement* deve essere rinnovato nel corso degli anni.
A livello operativo, gli ePAG contribuiscono allo sviluppo di registri, linee guida, percorsi di cura, disseminazione o definizione delle priorità di ricerca. ERN ReCONNET, di cui faccio parte e che si occupa delle malattie rare del tessuto connettivo e muscoloscheletriche, ha sviluppato, con il contributo degli ePAG, RarERN Path (2), una metodologia che mira a creare un unico modello organizzativo di riferimento per i percorsi di cura dei pazienti che, se applicato in diversi contesti, aiuta a garantire un'assistenza migliore, anche dal punto di vista economico e, comunque, sempre centrata sul paziente.
A livello strategico, gli ePAG fanno parte di AMEQUIS, un progetto della Commissione Europea che mira a sviluppare una valutazione integrata, monitoraggio e miglioramento della qualità per le ERN, tenendo conto dell'esperienza attuale e delle sfide future.
Questo approccio integrato e multi-stakeholder fornisce ai diversi attori una guida chiara e solida, criteri e strumenti operativi per garantire un processo condiviso al fine di valutare le richieste da parte dei centri di *expertise*, monitorare le attività svolte e i risultati prodotti e valutare le stesse ERN. Gli ePAG, poi, hanno una conoscenza unica di una specifica malattia (in quanto essi stessi malati

European Patient Advocacy Group

Gli ePAG assicurano che i bisogni dei pazienti siano inclusi nella realizzazione strategica e operativa delle ERN

Il gruppo ePAG Italia favorisce la conoscenza delle ERN e la loro integrazione nel sistema sanitario nazionale

o caregiver), e possono trasmettere i bisogni e le sfide nelle decisioni e attività della Rete.
Molti ePAG sono coinvolti in ogni fase del percorso sanitario e di ricerca, dalla diagnosi, cura e trattamento attraverso il follow-up e dalla ricerca iniziale fino all'autorizzazione del farmaco orfano, e come tali sono in una posizione privilegiata per avere una visione olistica dell'intero processo. Debbono altresì collaborare con la loro comunità nazionale di pazienti affetti da malattie rare per impegnarsi con una sola voce nella discussione a livello nazionale su come integrare al meglio le Reti nel loro sistema sanitario nazionale. Per questo motivo, primi a livello europeo, gli ePAG italiani presenti nelle 24 ERN, hanno deciso di costituire il gruppo ePAG Italia, attivo a livello regionale e nazionale.
Tra gli obiettivi principali di ePAG Italia vi è quello di favorire la conoscenza delle ERN nelle istituzioni, nelle comunità scientifiche e nelle comunità dei pazienti e altresì quello di contribuire alle azioni necessarie a favorire l'integrazione delle ERN nel Servizio sanitario nazionale.
Dal kick-off meeting delle ERN tenutosi a Vilnius sono passati poco più di 4 anni; può sembrare tanto, ma per un progetto che potrà davvero fare la differenza nel mondo delle malattie rare europee possiamo dire di essere solo all'inizio.
L'alleanza tra rappresentanti di pazienti, clinici e istituzioni è vincente. Squadra che vince, non si cambia!

Bibliografia

1. https://ec.europa.eu/health/ern_en
2. Talarico R, Cannizzo S, Lorenzoni V, et al. RarERNPath: a methodology towards the optimisation of patients' care pathways in rare and complex diseases developed within the European Reference Networks. Orphanet J Rare Dis. 2020 Dec 14;15(1):347

La Rivista Italiana delle Malattie Rare

ANNO V - N. 3 OTTOBRE 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.

Diamo forma al futuro



Facciamo crescere giorno dopo giorno
la ricerca con impegno e passione

Chiesi
global rare diseases

www.chiesi.it