ISSN: 2612-2588

RARE DISEASE DAY®

MR la Rivista

La Rivista Italiana delle Malattie Rare



RARE IS MANY RARE IS PROUD RARE IS STRONG

anno VI
febbraio
2022
numero
1

review
Colangite sclerosante primitiva

Ipertensione arteriosa polmonare

Colangiocarcinoma

il caso clinico
Sindrome da anticorpi antifosfolipidi ad interessamento neurologico

Alfa-mannosidosi: una malattia da riconoscere, scoprire e curare

ricerca e innovazione
Nuove frontiere della terapia genica: emofilia B

letteratura
Screening neonatale in Europa

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

La Rivista Italiana delle Malattie Rare

ANNO VI - N. 1 FEBBRAIO 2022
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)

@ 2022 **Med Point srl** Tutti i diritti riservati. All rights reserved.

Ogni diritto sul presente lavoro è riservato ai sensi della normativa vigente.
La traduzione, l'adattamento, l'elaborazione, la riproduzione con qualsiasi mezzo (compresa la memorizzazione elettronica), totali o parziali, di tutto il materiale contenuto in questa rivista sono riservati per tutti i paesi.

sommario

la Rivista
La Rivista Italiana delle Malattie Rare

editoriale

Via da quest'epoca sospesa *B. Bembi* 5

review

Colangite sclerosante primitiva *L. Cristoferi, A. Gambarotto, A. Gerussi, C. Gallo, P. Invernizzi M. Carbone* 6

Ipertensione arteriosa polmonare *A. Manes* 10

Colangiocarcinoma: nuove prospettive terapeutiche *F. de Braud, M. Niger* 14

l'opinione

La terapia domiciliare nelle malattie rare *D. Roccatello, S. Baldovino* 18

il caso clinico

Sindrome da anticorpi antifosfolipidi ad interessamento neurologico: diagnosi e strategie terapeutiche *M. Arbrile, P. Miraglia, M. Radin, I. Cecchi, A. Barinotti, E. Menegatti, S. Baldovino, D. Roccatello, S. Sciascia* 20

Alfa-mannosidosi: una malattia da riconoscere, scoprire e curare *V. Crescitelli, S. Gasperini* 24

Patologie rare della cute: gestione multidisciplinare nel pemfigo volgare *T. Lopez, C. Franceschini, M. Teoli* 26

pagina dismorfologica

Sindrome di Morquio (MPS IV): l'importanza di una diagnosi precoce *S. Sestito, M. Petrisano, D. Concolino* 29

ricerca e innovazione

I processi comunicativi nello Screening Neonatale Esteso *I. Monge, M. Carcereri, G. Rodella, A. Dianin, A. Bordugo* 32

Le nuove frontiere della terapia genica: il modello dell'emofilia B *M.Pinotti* 35

il farmaco

Il vaccino anti-COVID-19 nelle malattie rare: cosa dobbiamo sapere *A. Schieppati* 37

letteratura

Screening neonatale: la situazione attuale in 51 Paesi della regione Europea *R. Parini* 40

la voce delle associazioni

La Giornata delle Malattie Rare *S. Bellagambi* 42

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

Daria Bettoni, Già responsabile del Settore Farmaci e Farmacovigilanza ASST Spedali Civili di Brescia

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

Paola Crosasso, Direttore Struttura Complessa Farmacie Ospedaliere, ASL Citta di Torino

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

Daniela Damiani, Professore Associato di Ematologia, Dipartimento di Scienze Mediche Sperimentali e Cliniche, Azienda Sanitaria Universitaria Integrata di Udine

Andrea Elena Dardis, Responsabile Laboratorio, Centro di Coordinamento Regionale per le Malattie Rare, Azienda Sanitaria Universitaria Integrata di Udine

Emanuela De Juli, Responsabile Coordinamento Aziendale Malattie Rare, Struttura complessa di Pneumologia, ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda, Milano

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

Rossella Parini, Consulente medico-scientifico per ASST San Gerardo, Ambulatorio Malattie Rare dell'adulto, Monza e per Ospedale San Raffaele, Milano

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

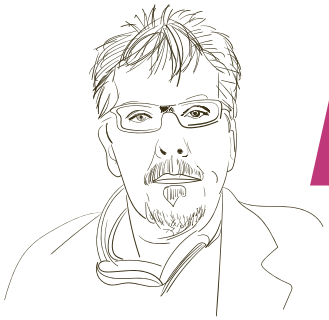
norme per gli autori

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

Via da quest'epoca sospesa

Guarda la videopillola
"La Giornata delle Malattie Rare"

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

C'è bisogno di uscire da questo vivere sospesi tra le necessità della normalità quotidiana a scuola, sul lavoro, nella gestione della propria malattia e degli affetti e la paura dell'invisibile che può capitare. L'esperienza ci ha dimostrato che complessivamente il sistema ospedaliero ha retto, mentre si è fatta critica l'assistenza territoriale ed in particolare quella domiciliare.
Mentre scrivo queste righe ho davanti a me la richiesta d'aiuto di un gruppo di genitori di "malati rari" rivolta alle autorità sanitarie della mia Regione, il Friuli Venezia Giulia, attraverso il quotidiano Il Piccolo.
Essere "malati rari" e genitori di "malati rari" è un peso cui con fatica e paura ci si abitua a vivere, sviluppando un rapporto stretto con i propri medici ed i servizi di riferimento, nell'attesa di terapie adeguate, e risolutive. Mantenere l'agibilità in sicurezza di tutto questo è una necessità vitale, non contrattabile.
I progressi della campagna vaccinale nella popolazione adulta sono indiscutibili, nel contempo però il virus cerca e trova via libera nelle fasce giovanili e d'età pediatrica. È urgente accelerare la vaccinazione in queste fasce d'età.
Questa "bestia" sconosciuta, invisibile, frammenta tutto e mantenere, recuperare, razionalità e fiducia nei medici e nei servizi è fondamentale. Per questo ora a chi decide e opera nel sistema delle cure è richiesta una visione chiara su quello che si deve fare nell'organizzazione delle reti e nelle risposte ai bisogni dei malati rari.
In questa direzione, un messaggio chiaro, come ci comunica nel suo intervento Simona Bellagambi, è quello che ci viene dall'Assemblea Generale delle Nazioni Unite con la prima Risoluzione che riconosce specificamente il diritto all'equità dei malati rari e delle loro famiglie. È un obiettivo che coinvolge circa 300 milioni di persone e rappresenta il coronamento del lungo lavoro fin qui svolto dalle associazioni, le ONG, le rappresentanze unitarie dei malati in più di 100 paesi.
Un grazie particolare va per l'Europa a Eurordis e nel nostro paese a UNIAMO, la Federazione Italiana delle Malattie Rare. Accedere alle garanzie dell'istruzione, di un lavoro e di una vita dignitosa, devono essere obiettivi realizzati e non solo reclamati come ricorda il collega Simone Baldovino nella videopillola collegata a questo primo numero dell'anno la cui uscita coincide con la Giornata delle Malattie Rare.
Buona lettura a tutti con l'augurio di ritrovarci al secondo numero liberi nello spirito e nella vita quotidiana!

Bruno Bembi



review

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

Colangite sclerosante primitiva

Epidemiologia

La colangite sclerosante primitiva (CSP) è una patologia rara con una prevalenza nella popolazione di 16.6 casi ogni 100.000 abitanti, maggiore nel nord Europa; può esordire dall'età pediatrica sino alla 7° decade di vita, con età media alla diagnosi intorno ai 40 anni (1).
La CSP si associa a malattie infiammatorie croniche intestinali (MICI) in circa il 60-80% dei casi. Al contrario, nei pazienti con diagnosi di MICI, solo circa l'8% dei pazienti è affetto da CSP.

Patogenesi

La patogenesi della CSP è multifattoriale ed ancora in gran parte sconosciuta. Uno dei meccanismi coinvolti si basa sull'aumentato reclutamento dei linfociti T a livello degli spazi portali, conseguenza di un incrementato cross-talk tra colangiociti e linfociti T, che deriva a sua volta da un'alterata espressione genica di loci HLA e di altri geni coinvolti nell'omeostasi biliare e nell'immuno-modulazione, come IL-2, IL-21 e PTPN2 (2).
A dimostrazione della presenza di meccanismi patogenetici concomitanti tra CSP e MICI, anche l'asse intestino-fegato svolge un ruolo eziologico importante: nei pazienti affetti da CSP, infatti, si sono riscontrate un'alterata permeabilità della barriera intestinale ed una minor varietà di popolazioni batteriche costituenti il microbiota intestinale. La flora batterica alterata sarebbe responsabile della trasformazione degli acidi biliari in prodotti a maggiore potenziale infiammatorio, i quali, tramite la circolazione enteroepatica, raggiungerebbero il fegato dove indurrebbero un danno infiammatorio peri-biliare.

Clinica

Le manifestazioni cliniche della CSP sono variabili in relazione allo stadio ed alla severità di malattia.
Circa il 40% dei pazienti al momento della diagnosi è asintomatico.
La sintomatologia tipica della CSP è caratterizzata da astenia, febbre, prurito e fastidio addominale cronico localizzato al quadrante superiore destro; sono inoltre frequenti alterazioni emozionali come ansia e depressione.
A causa dell'irregolare anatomia biliare, i pazienti affetti da CSP hanno maggiore predisposizione alla formazione di calcoli biliari ed all'insorgenza di colangiti batteriche, caratterizzate da febbre, dolore addominale e ittero.
Negli stadi più avanzati, la malattia può manifestarsi con segni e sintomi tipici delle complicanze della cirrosi biliare, come l'encefalopatia epatica, l'ascite ed il sanguinamento da varici esofago-gastriche.
Nel 60-80% dei pazienti affetti da CSP in cui concomita una MICI, l'interessamento intestinale coinvolge più frequentemente il colon destro e l'ultima ansa ileale, con manifestazioni cliniche solitamente lievi (3) (Tab. 1).

tab. 1 **Presentazione clinica caratteristica della CSP**

Tipico paziente CSP:
Sesso maschile
30-40 anni
Diagnosi concomitante di MICI
Elevazione cronica degli enzimi colestatici (GGT, ALP, bilirubina)
Concomitante patologia autoimmune extraepatica (25% dei casi)

ALP: Fosfatasi Alcalina; CSP: Colangite Sclerosante Primitiva; GGT: GammaGlutamil Trasferasi; MICI: Malattia Infiammatoria Cronica Intestinale.

I sintomi più comuni sono astenia, febbre, prurito e fastidio addominale cronico, insieme ad ansia e depressione

Diagnosi

La diagnosi di CSP si basa sull'incremento cronico della fosfatasi alcalina (ALP) e della gammaglutamil trasferasi (GGT), insieme alla presenza di un aspetto radiologico tipico delle vie biliari (a corona di rosario); è necessario escludere cause secondarie di colangite sclerosante (Tab. 2).

La CSP può coinvolgere i dotti intraepatici (<25%), quelli extraepatici (<5%) o, nella maggior parte dei casi, entrambi (50-80%). La malattia dà frequentemente luogo a delle stenosi che si definiscono dominanti (SD) se, utilizzando la colangiopancreatografia retrograda endoscopica (CPRE), hanno un diametro ≤ 1,5 mm nel dotto epatico comune e/o ≤ 1,0 mm in un dotto epatico destro o sinistro. Non infrequenti sono l'irregolarità del dotto cistico e l'aumento delle dimensioni della colecisti.

La biopsia epatica non è necessaria per la diagnosi, date l'assenza di caratteristiche istologiche patognomoniche di malattia e la rarità della lesione tipica "a bulbo di cipolla". La presenza di autoanticorpi è variabile nei pazienti con CSP con positività per ANA e ASMA sino al 75% e a p-ANCA nel 30-80%. Nessun anticorpo è specifico per la malattia. In circa il 50% dei pazienti vi è ipergammaglobulinemia, con incremento preponderante della sottoclasse M. La colonscopia completa con bio-psie multiple è raccomandata per tutti i pazienti affetti da CSP senza MICI nota, per diagnosticare precocemente la malattia intestinale subclinica.

tab. 2 Cause di colangite sclerosante secondaria, da porre in diagnosi differenziale nel sospetto di CSP

Calcolosi della via biliare	Fibrosi cistica
Colangiocarcinoma	Colangite eosinofila
Colangiti batteriche ricorrenti	Colangite da mastociti
Colangite IgG4-correlata	Istiocitosi X
Colangiopatia associata a infezione da HIV	Colangite ischemica
Sarcoidosi	Biliopatia da ipertensione portale
Infestazione cronica parassitaria	Colangite sclerosante post-terapia intensiva
Malattie congenite (Malattia di Caroli, cisti coledociche, atresia biliare)	Trauma chirurgico

La colangite sclerosante primitiva viene sospettata in pazienti con anomalie inspiegabili nei test di funzionalità epatica, in particolare in quelli in cui è associata una malattia infiammatoria intestinale cronica

tab. 3 Criteri diagnostici di CSP

Criteri diagnostici di CSP:
- Alterazioni colangiografiche (RMN/CPRE) compatibili

Altri criteri:
- Elevazione cronica di ALP e GGT
- Reperti istologici compatibili con CSP
- Diagnosi clinica e istologica di MICI

Criteri diagnostici di CSP dei piccoli dotti:
- Elevazione cronica di ALP e GGT
- Nessuna alterazione radiologica compatibile con RMN/CPRE
- Reperti istologici compatibili con CSP

ALP: Fosfatasi Alcalina; CPRE: ColangioPancreatografia Retrograda Endoscopica; CSP: Colangite Sclerosante Primitiva; GGT: GammaGlutamil Trasferasi; MICI: Malattia Infiammatoria Cronica Intestinale; RMN: Risonanza Magnetica Nucleare.

CSP dei piccoli dotti

La CSP dei piccoli dotti è una entità clinica caratterizzata dalla presenza di colestasi cronica e di alterazioni istologiche compatibili con la CSP, in assenza di alterazioni radiologiche dell'albero biliare.

Ha generalmente un decorso clinico indolente ed una prognosi migliore. Ad oggi è ancora dibattuto se sia una variante clinica della CSP o un suo stadio precoce (Tab. 3).

Sindrome da overlap epatite autoimmune-colangite sclerosante primitiva

La sindrome da overlap con epatite autoimmune (EA) si identifica in presenza di CSP con transaminasi aumentate di oltre 5 volte sopra il valore normale ed immunoglobuline di classe G incrementate di almeno il doppio rispetto alla norma, in un quadro istologico compatibile (epatite di interfaccia, infiltrato portale mononucleato ricco in plasmacellule).

La prevalenza di EA in pazienti con CSP è del 10%; in questi casi è indicata la terapia immunosoppressiva (corticosteroidi, azatioprina e/o micofenolato).

Colangiopatia IgG4-relata

La IgG4-related disease (IRD) è una patologia infiammatoria cronica sistemica, che si presenta con un infiltrato IgG4 policlonale, lesioni tumefattive e fibrosi, con predilezione dei tessuti ghiandolari; quando questa patologia interessa i dotti biliari

si parla di IgG4-related cholangitis (IRC). Ha un aspetto radiologico simile alla CSP, ma la diagnosi è istologica. Il trattamento prevede l'utilizzo di corticosteroidi, che solitamente conducono ad una remissione colangiografica completa (4).
Esiste inoltre una entità clinica di CSP in cui i pazienti hanno dei valori sierici di IgG4 aumentati, condizione che insorge in pazienti generalmente più giovani rispetto ai pazienti con IRC.
Le due patologie rispondono diversamente alla terapia con immunosoppressori, l'IRC quando trattata con corticosteroidi va incontro a una remissione del quadro colangiografico, a differenza della CSP con aumentate IgG4. La sola misurazione dei livelli di IgG4 non ha una sufficiente accuratezza diagnostica e ancora non è stato identificato un valore di cut-off.

Prognosi

I pazienti affetti da CSP hanno un aumentato rischio di insorgenza di colangiocarcinoma (CCA), e di carcinoma della colecisti (GBCa). Le modalità di screening per questi tumori sono ad oggi ancora altamente dibattute (5).
Il CCA insorge in circa l'1-2% dei pazienti affetti da CSP, con una incidenza annuale del 0.5-1.5%, ed è frequentemente diagnosticato entro i primi 3 anni dalla diagnosi di CSP. Si deve sospettare in caso di comparsa di lesioni radiologiche compatibili, di aumento repentino degli indici di colestasi e di incremento dei livelli di Ca 19.9. La diagnosi definitiva è cito/istologica: in caso di sospetto CCA extraepatico, il brushing citologico ed il prelievo istologico con biopsie endobiliari in corso di CPRE rappresentano ad oggi il gold standard diagnostico; il comportamento contrastografico radiologico e la biopsia epatica, invece, permettono la diagnosi di CCA intraepatico.
Il GBCa insorge nel 2.5-3.5% dei pazienti con CSP.
È raccomandata un'ecografia annuale di screening e la colecistectomia è indicata nel caso in cui vengano rilevati polipi colecistici, indipendentemente dalle loro dimensioni. Anche l'epatocarcinoma (HCC) può insorgere in pazienti con cirrosi biliare CSP-relata, per cui in pazienti con CSP avanzata è raccomandata un'ecografia semestrale di screening.
I pazienti con CSP associata a MICI a localizzazione colica hanno un rischio 4-5 volte maggiore di insorgenza di carcinoma del colon-retto (CCR) rispetto ai pazienti con sola MICI. In questi pazienti, il CCR si localizza più frequentemente a livello del colon destro e si manifesta con latenza clinica.
Nei pazienti con CSP-MICI è raccomandata l'esecuzione di una colonscopia annuale di screening, anche nei soggetti sottoposti a trapianto di fegato (6).

Trattamento

L'acido ursodesossicolico (UDCA) è comunemente utilizzato per indurre una riduzione degli indici di colestasi; tuttavia, non ha dimostrato efficacia nel ritardare la progressione di malattia, né nel prevenire l'insorgenza del CCA.
La colestiramina, resina sequestrante gli acidi biliari, è il trattamento di prima linea per il prurito. In caso di inefficacia o scarsa tollerabilità, la rifampicina ed il naltrexone rappresentano i farmaci di seconda linea.
È stata recentemente permessa anche la prescrizione off-label del bezafibrato (7).
Le stenosi dominanti responsabili di

La diagnosi viene confermata attraverso esami strumentali come la pancreatocolangiografia per via endoscopica o in risonanza magnetica nucleare

tab. 4 **ESGE: indicazioni diagnostico/terapeutiche per la CSP**

Secondo le linee guida ESGE nella GESTIONE DIAGNOSTICO/TERAPEUTICA della CSP è raccomandato (8)**:**

- preferire la RMN alla CPRE in ambito diagnostico, in quanto meno invasiva ed altamente accurata;
- evitare la biopsia epatica nei pazienti con diagnosi stabilita di CSP, data la sua bassa sensibilità a fronte di un significativo tasso di rischi peri-procedurali;
- analizzare caso per caso i benefici ed i rischi derivanti dalla sfinterotomia endoscopica necessaria all'esecuzione della CPRE, visto il conseguente rischio incrementato di colangiti ascendenti in questi pazienti;
- eseguire il trattamento endoscopico delle SD evidenziate alla RMN, associato al campionamento citologico ed istologico delle stesse, per escluderne la malignità;
- effettuare una profilassi antibiotica prima di eseguire un trattamento endoscopico nei pazienti con CSP;
- sospettare la presenza di CCA in pazienti con peggioramento della colestasi, perdita di peso ed incremento del Ca 19-9 in presenza di una o più SD.

ALP: Fosfatasi Alcalina; CCA: ColangioCarcinoma; CPRE: ColangioPancreatografia Retrograda Endoscopica; CSP: Colangite Sclerosante Primitiva; ESGE: European Society of Gastrointestinal Endoscopy; GGT: GammaGlutamil Trasferasi; MICI: Malattia Infiammatoria Cronica Intestinale; RMN: Risonanza Magnetica Nucleare; SD: Stenosi Dominanti.

segni/sintomi clinici significativi hanno indicazione al trattamento endoscopico (dilatazione con palloncino o con il posizionamento di stent in base all'esperienza dell'operatore). Analogamente, l'approccio endoscopico è indicato in caso di colelitiasi. Qualora insorga una colangite batterica, sono indicati l'avvio tempestivo di una terapia antibiotica e la rimozione endoscopica della causa ostruttiva (se presente).

Il trapianto di fegato rappresenta l'unico intervento di tipo curativo nei casi di malattia avanzata condizionante insufficienza d'organo o di sintomi incontrollati gravemente inficianti sulla qualità di vita del paziente. La CSP recidiva post-trapianto in circa il 25% dei casi e ad oggi nessuna terapia immunosoppressiva si è dimostrata efficace nel prevenire la recidiva di malattia (Tab. 4).

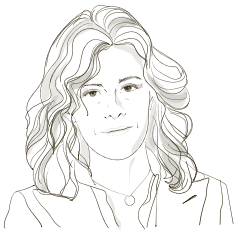
La ricerca attuale mira ad identificare nuovi biomarcatori dell'evoluzione della malattia e a validare nuovi farmaci in grado di interrompere la progressione della malattia

Conclusioni

La CSP è una patologia multifattoriale, con un'eziopatogenesi non ancora del tutto nota, ad andamento clinico eterogeneo e dalla diagnosi spesso ancor oggi difficoltosa. Diversi studi sono in corso per identificare nuovi biomarcatori utili al monitoraggio evolutivo della malattia e per validare nuove molecole terapeutiche efficaci nell'interrompere la progressione naturale della stessa verso la disfunzione d'organo e, di conseguenza, verso la necessità del trapianto di fegato.

Bibliografia

1. Boonstra K, Beuers U, Ponsioen CY. Epidemiology of primary sclerosing cholangitis and primary biliary cirrhosis: a systematic review. J Hepatol. 2012;56(5):1181-1188.
2. Karlsen TH, Franke A, Melum E, et al. Genome-wide association analysis in primary sclerosing cholangitis. Gastroenterology. 2010;138(3):1102-11.
3. Karlsen TH, Folseraas T, Thorburn D et al. Primary sclerosing cholangitis - a comprehensive review. J Hepatol. 2017;67(6):1298-1323.
4. Löhr JM, Beuers U, Vujasinovic M, et al. European Guideline on IgG4-related digestive disease - UEG and SGF evidence-based recommendations. United European Gastroenterol J. 2020;8(6):637-666.
5. Bonato G, Cristoferi L, Strazzabosco M, et al. Malignancies in Primary Sclerosing Cholangitis-A Continuing Threat. Dig Dis. 2015;33 (2):140-8.
6. Singh S, Edakkanambeth Varayil J, Loftus EV Jr et al. Incidence of colorectal cancer after liver transplantation for primary sclerosing cholangitis: a systematic review and meta-analysis. Liver Transpl. 2013;19(12):1361-9.
7. de Vries E, Bolier R, Goet J, et al. Fibrates for Itch (FITCH) in Fibrosing Cholangiopathies: A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial. Gastroenterology. 2021;160(3):734-743.e6.
8. Aabakken L, Karlsen TH, Albert J, et al. Role of endoscopy in primary sclerosing cholangitis: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) and European Association for the Study of the Liver (EASL) Clinical Guideline. Endoscopy. 2017;49(6):588-608.



Alessandra Manes
UO Cardiologia, Dipartimento Cardio-Toraco-Vascolare, Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico S. Orsola-Malpighi, Bologna

Ipertensione arteriosa polmonare

Definizione e classificazione clinica

L'ipertensione polmonare (IP) è una condizione fisiopatologica definita dalla presenza di valori di pressione arteriosa polmonare (PAP) media ≥25 mmHg a riposo misurati con il cateterismo cardiaco destro (CCdx) (1,2). L'IP può essere documentata in molteplici condizioni cliniche che sono state classificate in cinque gruppi principali (Tab. 1) (2). Ciascun gruppo della classificazione clinica è contraddistinto da aspetti istopatologici, meccanismi fisiopatologici, implicazioni diagnostiche e risvolti terapeutici e prognostici peculiari. La caratteristica più rilevante che contraddistingue il gruppo 1 (ipertensione arteriosa polmonare, IAP) dagli altri quattro gruppi di IP è il meccanismo alla base dell'IP: solo nell'IAP l'aumento della pressione polmonare è dovuto a una patologia intrinseca della circolazione polmonare caratterizzata da lesioni ostruttive a carico delle arteriole polmonari distali (Fig. 1) (3); in tutti gli altri gruppi clinici, l'aumento della pressione polmonare è la conseguenza di processi fisiopatologici derivanti da altre patologie e rappresenta un marker di severità della patologia di base.

A tali considerazioni conseguono importanti implicazioni pratiche e terapeutiche: infatti, i trattamenti specifici per la vasculopatia polmonare (prostanoidi e agonisti dei recettori della prostaciclina (PGI2), antagonisti recettoriali della endotelina (ERA), inibitori della fosfodiesterasi-5 (PDE5i) e stimolatori della guanilato-ciclasi (GCs)) presentano un concreto razionale fisiopatologico (e sono attualmente approvati) solo nella IAP; nelle altre forme di IP, la strategia terapeutica dovrebbe essere finalizzata alla ottimizzazione del trattamento della patologia di base mentre l'aumento

L'IAP rappresenta la forma più rara di IP e richiede un'appropriata valutazione clinica, funzionale ed emodinamica allo scopo di definire la strategia terapeutica e valutare i risultati nel follow-up

tab. 1 **Classificazione clinica dell'ipertensione polmonare**

I - Ipertensione Arteriosa Polmonare (IAP)
1.1 Idiopatica
1.2 Ereditaria
1.3 Indotta da farmaci e tossine
1.4 IAP associata a:
1.4.1 Malattie del tessuto connettivo
1.4.2 Infezione da HIV
1.4.3 Ipertensione portale
1.4.4 Cardiopatia congenita
1.4.5 Schistosomiasi
1.5 IAP con favorevole risposta a lungo termine alla terapia con calcioantagonisti
1.6 IAP con caratteristiche di coinvolgimento venoso/capillare (malattia veno-occlusiva polmonare/emangiomatosi capillare polmonare)
1.7 IP persistente del neonato
II - IP associata a malattie del cuore sinistro
2.1 Scompenso cardiaco a frazione di eiezione conservata
2.2 Scompenso cardiaco a frazione di eiezione ridotta
2.3 Cardiopatia valvolare
2.4 Patologie cardiovascolari congenite/acquisite che causano IP post-capillare
III - IP associata a malattie polmonari e/o ipossia
3.1 Pneumopatia ostruttiva
3.2 Pneumopatia restrittiva
3.3 Pneumopatia con pattern misto ostruttivo/restrittivo
3.4 Ipossia non associata a pneumopatia
3.5 Patologie dello sviluppo polmonare
IV - IP dovuta ad ostruzioni dell'arteria polmonare
4.1 Cuore polmonare cronico tromboembolico
4.2 Altre patologie ostruttive delle arterie polmonari
V - IP con meccanismi patogenetici non chiari e/o multifattoriali
5.1 Patologie ematologiche
5.2 Patologie sistemiche/metaboliche
5.3 Altre
5.4 Cardiopatie congenite complesse

della PAP non deve rappresentare un target terapeutico diretto; peraltro, è stato osservato che i farmaci specifici per l'IAP possono determinare effetti indesiderati clinicamente rilevanti nelle forme più comuni di IP (malattie del cuore sinistro e del parenchima polmonare) e non sono pertanto approvati in queste condizioni (4,5).

IP: aspetti epidemiologici

Dal punto di vista epidemiologico, l'IAP (gruppo 1) costituisce la forma più rara di IP rappresentando meno del 5% dei casi riscontrabili in popolazioni non selezionate; nella pratica clinica, la maggior parte delle forme di IP è conseguenza delle malattie del cuore sinistro (gruppo 2) e del parenchima polmonare (gruppo 3) che complessivamente determinano oltre il 90% dei casi.

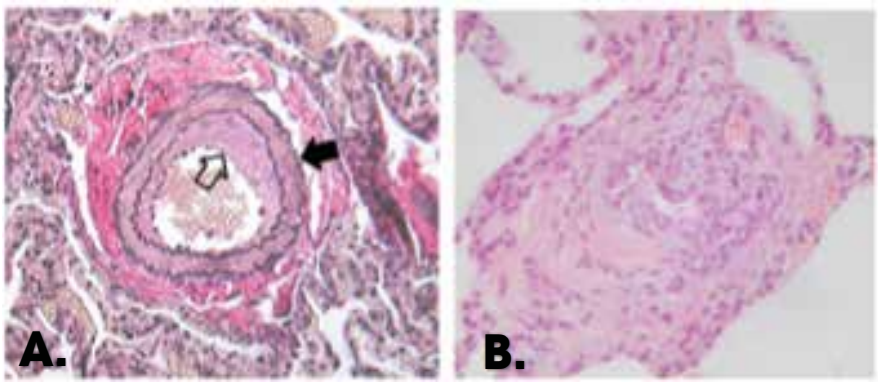
IAP: istopatologia, patogenesi e meccanismi fisiopatologici

L'IAP include le condizioni nelle quali l'aumento della PAP è dovuto ad una patologia intrinseca delle strutture vascolari caratterizzata da un rimodellamento ostruttivo dei vasi polmonari (3). Le alterazioni istopatologiche interessano prevalentemente le arterie distali (<500 µm di diametro). Sono rappresentate da ipertrofia della tonaca media, lesioni proliferative e fibrosi della tonaca intima, ispessimento della tonaca avventizia con infiltrati infiammatori perivascolari, lesioni endoluminali complesse (plessiformi) e lesioni trombotiche (Fig. 1).

La patogenesi è multifattoriale e coinvolge la disfunzione dell'endotelio vascolare polmonare, la disregolazione della risposta immunitaria, l'attivazione di processi infiammatori perivascolari, la presenza di mutazioni genetiche e di fattori costituzionali che contribuiscono all'alterazione dei meccanismi angiogenetici e riparativi. Dal punto di vista fisiopatologico, il rimodellamento ostruttivo della circolazione polmonare determina un aumento dei valori di resistenze arteriose polmonari (RAP) con conseguente aumento della PAP. L'aumento persistente dei valori di PAP determina alterazioni morfologiche, strutturali e funzionali che coinvolgono tutte le camere cardiache (Fig. 2): le sezioni di destra si presentano dilatate, il ventricolo destro (Vdx) è ipertrofico e ipocinetico, è presente insufficienza tricuspidale funzionale; le sezioni di sinistra presentano volumi ridotti e risultano marcatamente distorte come conseguenza del ridotto riempimento diastolico (secondario alla ridotta portata cardiaca prodotta dal Vdx) e del dislocamento del setto interventricolare (causato dal gradiente pressorio sisto-diastolico trans-settale).

Le conseguenze emodinamiche sono rappresentate dall'aumento delle pressioni di riempimento del Vdx, dalla riduzione della portata cardiaca e della pressione arteriosa sistemica a riposo e dall'incapacità di aumentare in modo adeguato portata e pressione sistemica durante l'esercizio. Inoltre, la riduzione della pressione arteriosa sistemica associata all'aumento della pressione diastolica e intramiocardica del Vdx condiziona una diminuzione del gradiente pressorio di perfusione coronarica che può compromettere la fisiologica perfusione delle pareti del miocardio ventricolare destro. La conseguente ischemia miocardica può contribuire alla depressione della contrattilità e favorire la progressione della disfunzione del Vdx. Nelle fasi iniziali della malattia, il Vdx è in grado di compensare il sovraccarico di pressione grazie alla capacità di sviluppare ipertrofia e dilatazione. Nel momento in cui la progressione della vasculo-

fig. 1 **Immagini istologiche di arterie polmonari distali di un paziente con IAP**



A. Ipertrofia della tonaca media (freccia piena) ed ispessimento eccentrico della tonaca intima (freccia vuota).
B. Lesione plessiforme.

Solo nella IAP l'aumento della pressione polmonare è dovuto ad una patologia intrinseca delle strutture vascolari caratterizzata da un rimodellamento ostruttivo dei vasi polmonari

patia ipertensiva polmonare supera le capacità di adattamento del Vdx ("afterload mismatch") si manifestano i sintomi suggestivi (dispnea da sforzo, astenia, angina, lipotimie e sincopi) e i segni clinici di disfunzione ventricolare destra (turgore giugulare, congestione epatica, edemi periferici) (6).

Aspetti clinici e iter diagnostico

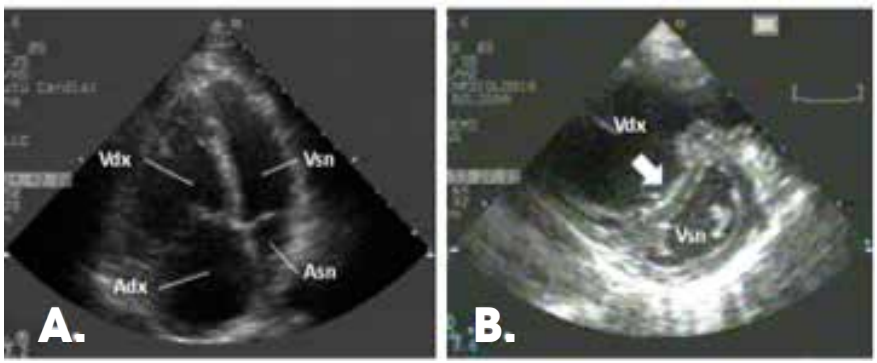
L'IAP può essere clinicamente isolata (forme idiopatica, ereditaria, dovuta a farmaci o tossine) o associata ad altre patologie (malattie del tessuto connettivo, cardiopatie congenite con shunt, ipertensione portale, infezione da HIV, anemie emolitiche croniche). Non esiste un nesso causale riconosciuto tra le patologie associate e l'IAP: esse vengono considerate come condizioni con un rischio aumentato di sviluppare la vasculopatia polmonare e dal punto di vista epidemiologico sono caratterizzate da un aumento dell'incidenza della IAP rispetto alla popolazione generale. Per tale ragione, la soglia per il sospetto di IAP tende ad essere più bassa in queste popolazioni e, in alcune di esse (e.g. pazienti affetti da malattie del tessuto connettivo ad impronta sclerodermica), è indicato lo screening ecocardiografico annuale per l'identificazione precoce della malattia.
L'ecocardiogramma è la metodica diagnostica non invasiva più informativa qualora sussista il sospetto di IP: non è sufficiente a formulare la diagnosi ma, attraverso la stima dei valori di PAP sistolica e la presenza di segni indiretti di sovraccarico di pressione a livello delle sezioni cardiache di destra, permette di definire il grado di probabilità di IP (6). Se la valutazione ecocardiografica è compatibile con la presenza di IP, è necessario ricercare le forme epidemiologicamente più frequenti di IP ossia le malattie del cuore sinistro (gruppo 2), mediante l'esame ecocardiografico stesso, e le malattie polmonari (gruppo 3), mediante l'esecuzione di test spirometrici e di tomografia computerizzata del torace ad alta risoluzione. Se non viene documentata la presenza di tali condizioni dovranno essere indagate cause meno comuni di IP. Sarà necessario eseguire la scintigrafia polmonare perfusionale: se sono presenti difetti di perfusione segmentari si dovrà sospettare la presenza di cuore polmonare cronico tromboembolico (gruppo 4) e riferire il paziente ad un centro esperto per completare il work-up diagnostico con l'esecuzione di angio-TC polmonare, CCdx e angiografia polmonare selettiva (7); se la scintigrafia perfusionale risulta normale oppure documenta soltanto difetti di perfusione subsegmentari ("patchy") potrà essere fondatamente sospettata la presenza di IAP (gruppo 1). La diagnosi definitiva di IAP richiede l'esecuzione del CCdx che, oltre a confermare la presenza di IP precapillare, permette di valutare la vasoreattività polmonare finalizzata a identificare la piccola percentuale di soggetti (<10%) che presentano una residua capacità di vasodilatazione polmonare ("responder"); inoltre, il CCdx permette di definire il profilo di rischio del paziente che è necessario a stabilire la strategia terapeutica iniziale più appropriata (2).

> La terapia specifica è indicata solo nei pazienti del gruppo 1 della classificazione diagnostica dell'IP e ad alcuni pazienti del gruppo 4, mentre è controindicata nelle altre forme

Terapia e follow-up

I pazienti "responder" dovranno essere trattati con farmaci calcio-antagonisti ad alte dosi; tale terapia è in grado di determinare la normalizzazione del profilo emodinamico e di garantire una sopravvivenza a lungo termine molto soddisfacente (1). Nei pazienti che non rispondono al test acuto di vasoreattività è indicata la

fig. 2 **Ecocardiogramma bidimensionale di paziente con IAP idiopatica**



A. Proiezione 4-camere apicale: dilatazione del ventricolo destro (Vdx) e dell'atrio destro (Adx) e riduzione delle dimensioni del ventricolo sinistro (Vsn) e dell'atrio sinistro (Asn).
B. Proiezione parasternale asse corto: dilatazione del Vdx e movimento paradosso del setto interventricolare che si estroflette verso il Vsn.

terapia specifica per l'IAP rappresentata da tre classi di farmaci che interferiscono con le vie patogenetiche implicate nel controllo della funzione endoteliale: le vie della prostaciclina, dell'ossido nitrico e dell'endotelina. La scelta del trattamento iniziale viene stabilita in base al profilo di rischio: i pazienti a rischio basso o intermedio devono essere trattati con terapia orale di combinazione (ERA associato a PDE5i); i pazienti ad alto rischio devono essere trattati con una strategia terapeutica di combinazione più aggressiva comprendente farmaci analoghi della PGI2 per via endovenosa. Alcuni sottogruppi specifici di pazienti, per i quali il rapporto efficacia/sicurezza della terapia di combinazione non è ben definito, possono essere trattati con monoterapia: pazienti prevalentemente stabili e a basso rischio dopo >5-10 anni di monoterapia, pazienti >75 anni con molteplici fattori di rischio per scompenso cardiaco a frazione di eiezione preservata, pazienti con caratteristiche suggestive di malattia veno-occlusiva/emangiomatosi capillare polmonare, con IAP associata ad infezione da HIV o ipertensione portale o cardiopatia congenita non corretta, con IAP lieve (WHO I, RAP 3-4 WU, PAPm <30 mmHg e Vdx normale all'ecocardiografia).

La gestione del paziente prevede visite di controllo e rivalutazioni cliniche e strumentali periodiche per verificare l'efficacia della terapia e per identificare tempestivamente l'eventuale sviluppo di complicanze a lungo termine

Il momento decisivo dell'approccio terapeutico è la verifica degli effetti ottenuti dopo 3-6 mesi dall'inizio della terapia, consapevoli che il target terapeutico è quello di raggiungere o mantenere un basso profilo di rischio. Qualora il paziente non abbia raggiunto il target è indicata l'escalation alla triplice terapia di combinazione (o duplice qualora sia stata iniziata la monoterapia). I pazienti in terapia medica massimale (triplice terapia di combinazione includente analoghi della PGI2 parenterali, preferibilmente per via endovenosa nei pazienti ad alto rischio), vanno riferiti ad un centro in grado di offrire un programma di trapianto polmonare (8).

Complicanze

Nel corso del follow-up è necessario mantenere un adeguato livello di consapevolezza in merito alle possibili complicanze legate alla persistenza di elevati regimi di pressione a livello delle strutture vascolari polmonari e delle sezioni cardiache di destra. Il miglioramento della sopravvivenza ottenuto grazie alla terapia specifica ha certamente favorito lo sviluppo di complicanze a lungo termine quali emottisi, aritmie sopraventricolari e dilatazione aneurismatica dell'arteria polmonare (8).

In particolare, la dilatazione del tronco e delle diramazioni prossimali dell'arteria polmonare è in grado di determinare la compressione di strutture intratoraciche come i bronchi (con compromissione della ventilazione), il nervo laringeo ricorrente (disfonia), le vene polmonari (congestione polmonare settoriale) e il tronco comune della coronaria sinistra (aritmie ventricolari maligne e morte improvvisa); quest'ultima grave complicanza va attentamente monitorata in quanto è potenzialmente trattabile mediante angioplastica coronarica percutanea con ottimi risultati sia nel breve che nel lungo termine (9).

Bibliografia

1. Galie N, Humbert M, Vachiery JL, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). Eur Heart J. 2016;37:67-119.
2. Simonneau G, Montani D, Celermajer DS, et al. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. Eur Respir J. 2019;53:1801913.
3. Humbert M, Guignabert C, Bonnet S, et al. Pathology and pathobiology of pulmonary hypertension: state of the art and research perspectives. Eur Respir J. 2019;53:1801887.
4. Vachiery JL, Tedford RJ, Rosenkranz S, et al. Pulmonary hypertension due to left heart disease. Eur Respir J. 2019;53:1801897.
5. Nathan SD, Barbera JA, Gaine SP, et al. Pulmonary hypertension in chronic lung disease and hypoxia. Eur Respir J. 2019;53:1801914.
6. Frost A, Badesch D, Gibbs JSR, et al. Diagnosis of pulmonary hypertension. Eur Respir J. 2019;53:1801904.
7. Kim NH, Delcroix M, Jais X, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Eur Respir J. 2019;53:1801915.
8. Galie N, Channick RN, Frantz RP, et al. Risk stratification and medical therapy of pulmonary arterial hypertension. Eur Respir J. 2019;53:1801889.
9. Saia F, Dall'Ara G, Marzocchi A, et al. Left main coronary artery extrinsic compression in patients with pulmonary arterial hypertension: technical insights and long-term clinical outcomes after stenting. JACC Cardiovasc Interv. 2019;12:319-21.



Filippo de Braud, Monica Niger
Oncologia Medica 1, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milano

Colangiocarcinoma: nuove prospettive terapeutiche

I colangiocarcinomi rappresentano meno del 3% delle neoplasie gastrointestinali e sono un gruppo di tumori eterogenei derivanti dall'albero biliare intraepatico (iCCA), periilare (pCCA) e distale (dCCA).
Queste neoplasie sono rare, ma la loro incidenza e la mortalità sono aumentate in tutto il mondo negli ultimi decenni, rappresentando un problema sanitario globale. Ogni anno, in Italia, sono stimati circa 5.400 nuovi casi di carcinoma della colecisti e delle vie biliari (3.000 donne e 2.400 uomini). Più del 90% dei tumori delle vie biliari sono adenocarcinomi.
Tra i fattori di rischio più rilevanti si trovano la colangite sclerosante primitiva, i calcoli biliari, le malattie infiammatorie croniche dell'intestino, l'epatite B e l'epatite C, la cirrosi epatica, il diabete mellito, l'obesità ed il consumo di alcol/sigaretta. Le infezioni parassitarie del fegato, molto rare nei paesi occidentali, sono più comuni nel Sud- Est asiatico.
I colangiocarcinomi sono di solito asintomatici nelle fasi iniziali e, quindi, vengono diagnosticati quando la malattia è già in fase avanzata nella maggioranza dei casi.
Solo il 25% dei pazienti è candidabile ad un intervento chirurgico con intento di guarigione ed il tasso di recidiva è purtroppo molto alto.
Ciò si traduce in una prognosi severa, con un tasso di sopravvivenza a 5 anni complessivamente inferiore al 20% (1).

Presentazione clinica e diagnosi

I segni e sintomi più frequenti sono l'ittero, il dolore addominale, l'astenia, la perdita di peso e i processi infettivi, in particolare delle vie biliari.
Tecniche di imaging quali la TAC e la RMN con mezzo di contrasto e l'eco-endoscopia hanno un ruolo chiave per la diagnosi e la stadiazione del colangiocarcinoma. Tuttavia, non essendoci un pattern radiologico patognomonico, la diagnosi di certezza è necessariamente istologica, e va cercata prima di qualunque terapia oncologica non chirurgica. Viceversa, la diagnosi istologica non è richiesta per la pianificazione chirurgica in presenza di rilievi radiologici caratteristici di tumore delle vie biliari resecabile.

Terapia

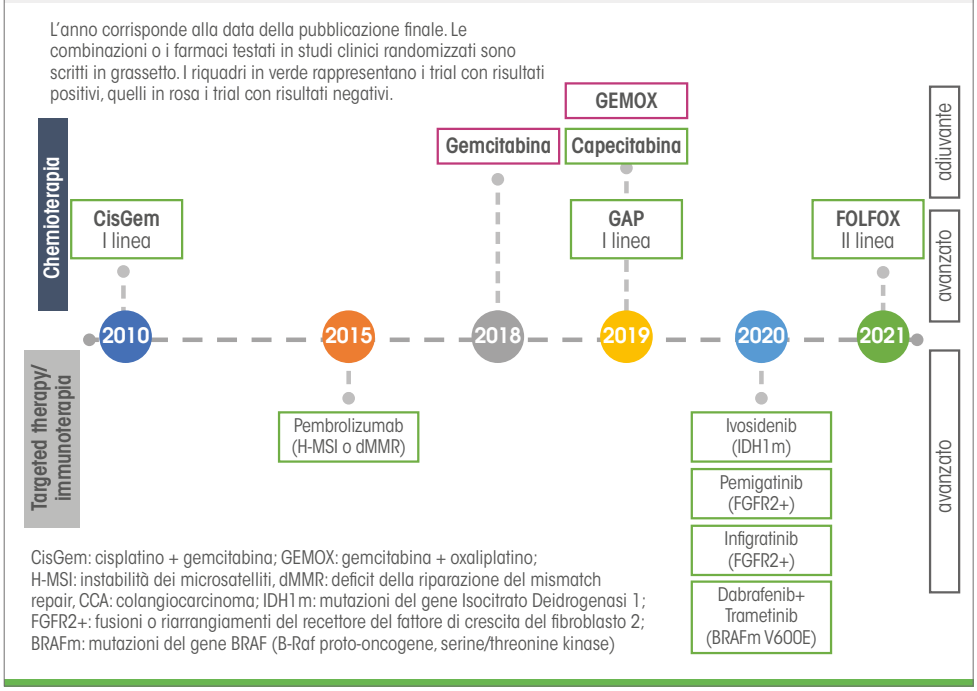
Negli ultimi anni si è verificata un'importante accelerazione della ricerca clinica sulla patologia, e diversi trattamenti hanno portato risultati interessanti sia per la malattia localizzata che per la malattia avanzata (Fig. 1).

Trattamento della malattia localizzata

Nonostante interventi chirurgici complessi e con un notevole rischio di morbilità e mortalità post-operatoria, il tasso di sopravvivenza a 5 anni dopo un intervento chirurgico ad intento curativo è del 20-40%; il tasso di recidiva può arrivare fino al 75% circa e in quasi la metà dei casi la malattia ricorre a distanza, il che preclude la possibilità di ulteriori approcci locoregionali e rende la prognosi di questi malati severa.
Visto l'alto tasso di recidive post-intervento, diversi studi sono stati portati avanti per identificare un trattamento post-operatorio che riducesse il rischio di ripresa di malattia.
Sono stati pubblicati a tal riguardo tre studi clinici randomizzati (BCAT, PRODIGE 12 e BILCAP) (2), in cui i pazienti sottoposti ad intervento chirurgico con intento radicale venivano randomizzati a trattamento chemioterapico o a osservazione. BCAT aveva come braccio sperimentale la gemcitabina, PRODIGE 12 ha valutato l'efficacia del regime GEMOX (gemcitabina + oxaliplatino) e BILCAP ha visto l'applicazione del trattamento con capecitabina. Gli studi avevano una

Avviati diversi studi per identificare un trattamento post-operatorio in grado di ridurre il rischio di recidiva

fig. 1 **Timeline delle principali novità per la malattia localizzata (terapia adiuvante) e avanzata (terapia di I linea e successive)**



La ricerca clinica ha recentemente raggiunto risultati interessanti sia per il trattamento della malattia localizzata che di quella avanzata

numerosità campionaria di rilievo, considerata la rarità della patologia, avendo incluso un totale di 226, 196 e 447 pazienti, rispettivamente. È rilevante sapere che gli studi PRODIGE 12 e BILCAP includevano anche i pazienti affetti da carcinomi delle colecisti. Mentre BCAT e PRODIGE 12 sono risultati negativi, BILCAP ha dimostrato un impatto positivo della chemioterapia con capecitabina nell'analisi pre-pianificata di sensibilità sulla popolazione "per protocol" (sopravvivenza globale mediana - mOS: 53 mesi vs 36 mesi, HR 0.75, 95% CI 0·58-0·97; p=0·028) (3). Sulla scorta di questi risultati, la capecitabina è ora il trattamento post-operatorio raccomandato dalle linee guida internazionali. Il trattamento chemioradioterapico, per quanto valutabile in tutti i pazienti, viene preso in considerazione generalmente solo per i pazienti con malattia linfonodale all'esito istologico (N+) e/o intervento non radicale (R1/2), in assenza di chiare evidenze. Per tutti i pazienti, è sempre raccomandabile valutare l'inclusione in studi clinici, come lo studio ACTICCA-1, che vuole valutare l'efficacia della combinazione di cisplatino e gemcitabina come terapia adiuvante (NCT02170090).

Trattamento della malattia avanzata

Il trattamento standard di prima linea della malattia avanzata, non resecabile o metastatica, si fonda da molti anni sull'utilizzo della combinazione di cisplatino e gemcitabina (CisGem) (4). Diversi studi sono in corso per valutare l'efficacia di trattamenti più intensivi. Ad esempio, è attivo un protocollo di fase III volto a confrontare CisGem + nabpaclitaxel (GAP) con CisGem. In fase II, GAP ha ottenuto un tasso di risposta globale del 45%, con una mediana di sopravvivenza libera da progressione (mPFS) ed una mOS di 11,8 mesi e 19,2 mesi, rispettivamente (4). Questi risultati sono molto promettenti, se si considera il dato storico di ~12 mesi di OS con CisGem; pertanto, c'è molta attesa per i risultati del trial di fase III.

Infine, è stato recentemente annunciato che lo studio TOPAZ-1 ha dimostrato che la combinazione di CisGem con durvalumab conferisce un beneficio statisticamente significativo rispetto al solo CisGem, in termini di mOS. I risultati verranno presentati a breve e potrebbero determinare un cambiamento nello standard terapeutico di prima linea per il colangiocarcinoma avanzato.

Per quanto riguarda la terapia di seconda linea, le evidenze prospettiche e derivate da studi randomizzate sono piuttosto limitate e per anni le linee guida internazionali hanno raccomandato la sola best supportive care come terapia per i pazienti in progressione a CisGem.

Al momento lo standard terapeutico è il regime FOLFOX (5 fluoruracile/ leucovorin + oxaliplatino), sulla scorta dello studio di fase III ABC-06 (5), che ha dimostrato un beneficio di sopravvivenza rispetto alla sola terapia di supporto (tasso di OS a 12 mesi 25.9% vs 11.4%).

Targeted therapy

Diversi studi sono stati condotti o sono correntemente in corso per valutare l'efficacia di nuovi farmaci a bersaglio molecolare dopo la progressione alla prima linea.

Infatti, recenti studi traslazionali eseguiti con tecniche di sequenziamento di nuova generazione e analisi multi-omiche hanno svelato un complesso panorama genomico, epigenomico e trascrittomico del colangiocarcinoma, identificando diverse alterazioni molecolari potenzialmente targettabili (Fig. 2).

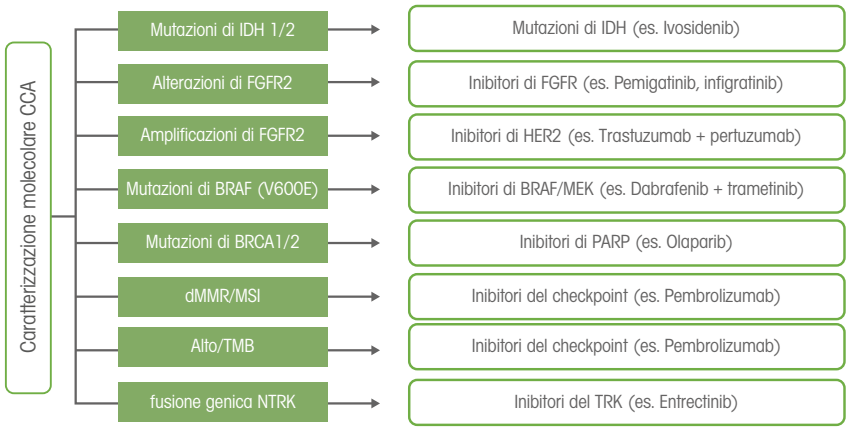
In particolare, le mutazioni oncogeniche nei geni Isocitrato Deidrogenasi 1 e 2 (IDH1/IDH2) e le fusioni che coinvolgono il recettore del fattore di crescita del fibroblasto 2 (FGFR2) sono tra le alterazioni molecolari più frequenti, identificate soprattutto nei pazienti con iCCA. Diversi farmaci inibitori di IDH1, IDH2 e FGFR2 sono in fase di sviluppo per il trattamento del colangiocarcinoma, con risultati di efficacia tali da portare alla storica approvazione da parte di FDA di tre farmaci: ivosidenib, pemigatinib e infigratinib.

Ivosidenib è un inibitore di IDH1 che ha dimostrato efficacia, rispetto al placebo, nel migliorare PFS e OS dei pazienti con malattia metastatica IDH1 mutata pretrattata con chemioterapia nello studio di fase III ClarIDHy (mPFS 2.7 mesi vs 1.4 mesi; HR 0.37 (95% CI 0·25–0·54); mOS (tenendo conto del crossover): 10.3 mesi vs 5.1 mesi; HR 0.49 (95% CI, 0.34-0.70)) (6).

Pemigatinib e infigratinib sono due inibitori di FGFR che hanno ricevuto l'approvazione FDA per il trattamento di pazienti affetti da colangiocarcinoma avanzato pretrattati con chemioterapia e portatori di fusione/riarrangiamento di FGFR2, sulla scorta dei risultati positivi di due trial di fase II, con tassi di risposta intorno al 30% ed una mPFS di circa 7 mesi (7,8). Pemigatinib ha ottenuto anche l'approvazione di EMA per questa indicazione, ed è pertanto il farmaco FGFR inibitore in fase più avanzata di sviluppo in Europa, per cui c'è la speranza di averne presto la disponibilità anche in Italia.

Pemigatinib è inibitore della chinasi di FGFR1, 2 e 3 che inibisce la fosforilazione e la segnalazione di FGFR e diminuisce la vitalità cellulare nelle cellule che esprimono alterazioni genetiche di FGFR. Le fusioni o i riarrangiamenti di FGFR2 sono le alterazioni più comuni di FGFR e si verificano nel 10-16% dei iCCA. Lo studio multicentrico, in aperto, monobraccio FIGHT 202 ha valutato l'efficacia e la sicurezza di pemigatinib in pazienti affetti da colangiocarcinoma avanzato in progressione ad almeno una linea di chemioterapia. I pazienti hanno ricevuto pemigatinib per os, 13.5 mg al giorno per 14 giorni, in cicli di 21 giorni, fino alla progressione della malattia o a tossicità inaccettabile. Su una popolazione di 107 pazienti, l'età mediana era di 56 anni; il 27.1% ed il 12.1% dei pazienti aveva ricevuto 2 o > 3 linee di trattamento chemioterapico prima di avviare pemigatinib, rispettivamente. Considerato che tutti i pazienti erano pretrattati, i dati di efficacia sono particolarmente incoraggianti: il 37% dei malati ha avuto una risposta obiettiva di malattia (Fig. 3), con una durata mediana della risposta di circa 8 mesi, una mPFS di 6.9 mesi ed una mOS di 21.1 mesi. Il trattamento è stato complessiva-

fig. 2 **Possibili target e rispettivi potenziali approcci terapeutici attuali e futuri**



CCA: colangiocarcinoma; IDH1/2: Isocitrato Deidrogenasi 1 o 2; FGFR2: recettore del fattore di crescita del fibroblasto 2 (FGFR2); HER2: Erb-B2 Receptor Tyrosine Kinase 2; BRAF: B-Raf proto-oncogene, serine/threonine kinase; BRCA1/2: BRCA1 e 2 DNA Repair Associated gene; PARP: Poly(ADP-Ribose) Polymerase; H-MSI: instabilità dei microsatelliti, dMMR: deficit della riparazione del mismatch repair; TMB: tumor mutational burden; NTRK: Neurotrophic Receptor Tyrosine Kinase

Studi traslazionali hanno svelato un complesso panorama genomico, epigenomico e trascrittomico, identificando alterazioni molecolari potenzialmente targettabili

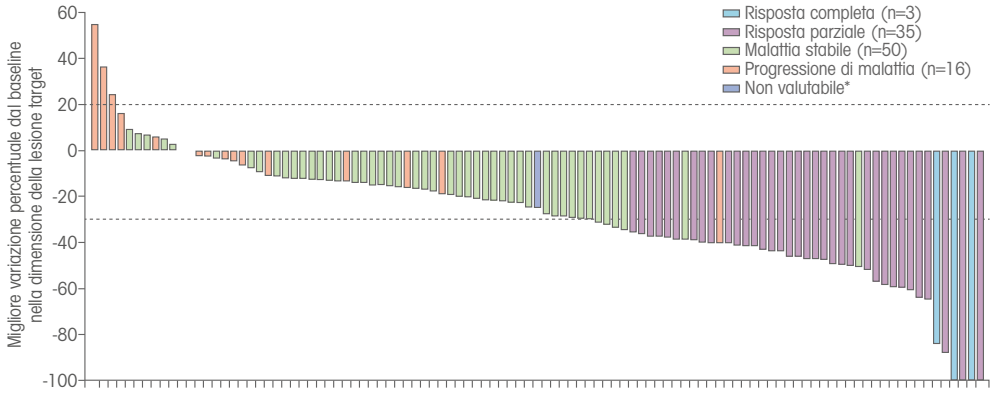
Per i pazienti con riarrangiamenti/fusioni di FGFR2, pemigatinib rappresenta certamente un'opzione terapeutica da valutare

mente ben tollerato, anche se sono da segnalare tossicità "di classe" come l'alterazione del metabolismo del fosforo (in particolare iperfosfatemia), la tossicità ungueale e, in rari casi, la tossicità oculare (distacco sieroso della retina di grado 1-2, autolimitante) e l'iponatriemia. Questi effetti collaterali sono generalmente controllabili con la riduzione della dose o l'interruzione della terapia. Pemigatinib è certamente un'opzione terapeutica da valutare per i pazienti con riarrangiamenti/fusioni di FGFR2.

Infine, ci sono dati di efficacia molto promettenti (9) anche per altre terapie innovative, tra cui:

- pembrolizumab quando presente instabilità dei microsatelliti (tasso di risposta 40.9%, mPFS 4.2 mesi, mOS 24.3 mesi)
- dabrafenib + trametinib in pazienti con la mutazione V600E di BRAF (tasso di risposta 47%, mPFS 9 mesi, mOS 14 mesi)
- trastuzumab + pertuzumab in presenza di amplificazione di HER2 (tasso di risposta 23%, mPFS 4 mesi, mOS 10.9 mesi) (10).

fig. 3 **Migliore variazione percentuale dal baseline nella dimensione della lesione target per i singoli pazienti con fusioni o riarrangiamenti di FGFR2**



Le barre colorate indicano le risposte confermate valutate da RECIST 1·1. FGFR=recettore del fattore di crescita dei fibroblasti. RECIST 1.1=Criteri di valutazione della risposta nei tumori solidi versione 1.1. *Il paziente presentava una diminuzione della dimensione della lesione target ma non era valutabile per la risposta utilizzando RECIST.

Abou-Alfa GK et al. Lancet Oncol. 2020

Conclusioni

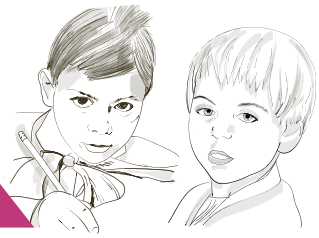
Il colangiocarcinoma è una patologia rara e aggressiva, con opzioni terapeutiche limitate ma in continuo incremento.

È essenziale riferire questi malati a centri specializzati, che possano impostare una strategia terapeutica multidisciplinare oltre che una caratterizzazione molecolare completa per valutare opzioni di trattamento innovative e trial clinici.

Bibliografia

1. Banales JM, Marin JJG, Lamarca A, et al: Cholangiocarcinoma 2020: the next horizon in mechanisms and management. Nat Rev Gastroenterol Hepato. l2020;17:557-588.
2. Lamarca A, Edeline J, McNamara MG, et al: Current standards and future perspectives in adjuvant treatment for biliary tract cancers. Cancer Treat Rev. 2020;84:101936.
3. Primrose JN, Fox RP, Palmer DH, et al: Capecitabine compared with observation in resected biliary tract cancer (BILCAP): a randomised, controlled, multicentre, phase 3 study. Lancet Oncol. 2019;20:663-673.
4. Valle J, Wasan H, Palmer DH, et al: Cisplatin plus gemcitabine versus gemcitabine for biliary tract cancer. N Engl J Med. 2010;362:1273-81.
5. Lamarca A, Palmer DH, Wasan HS, et al: Second-line FOLFOX chemotherapy versus active symptom control for advanced biliary tract cancer (ABC-06): a phase 3, open-label, randomised, controlled trial. Lancet Oncol. 2021;22:690-701.
6. Abou-Alfa GK, Macarulla T, Javle MM, et al: Ivosidenib in IDH1-mutant, chemotherapy-refractory cholangiocarcinoma (ClarIDHy): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. Lancet Oncol. 2020;21:796-807.
7. Abou-Alfa GK, Sahai V, Hollebecque A, et al: Pemigatinib for previously treated, locally advanced or metastatic cholangiocarcinoma: a multicentre, open-label, phase 2 study. Lancet Oncol. 2020;21:671-684.
8. Javle M, Roychowdhury S, Kelley RK, et al: Infigratinib (BGJ398) in previously treated patients with advanced or metastatic cholangiocarcinoma with FGFR2 fusions or rearrangements: mature results from a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 study. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2021;6:803-815.
9. Kam AE, Masood A, Shroff RT: Current and emerging therapies for advanced biliary tract cancers. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2021;6:956-969.
10. Javle M, Borad MJ, Azad NS, et al: Pertuzumab and trastuzumab for HER2-positive, metastatic biliary tract cancer (MyPathway): a multicentre, open-label, phase 2a, multiple basket study. Lancet Oncol. 2021;22:1290-1300.

Dario Roccatello[1,2], Simone Baldovino[1,2]
[1]CMID, Centro di Coordinamento Rete Interregionale Malattie Rare Piemonte e Valle d'Aosta, Ospedale S. Giovanni Bosco – ASL Città di Torino, [2]Dipartimento di Scienze Cliniche e Biologiche, Università di Torino



La terapia domiciliare nelle malattie rare

Gli ultimi due anni di pandemia hanno evidenziato come un sistema sanitario basato solo sulla gestione ospedaliera non sia in grado di affrontare le sfide poste dalla medicina del futuro.
La presa in carico domiciliare è fondamentale non solo per affrontare le riacutizzazioni dei pazienti, ma anche per garantire una cura ottimale delle persone affette da malattie croniche nelle sedi più vicine al loro domicilio.
L'obiettivo fondamentale è quello di individuare i pazienti con le maggiori fragilità socio-sanitarie ed assistenziali, a prescindere dalla presenza di terapie farmacologiche, garantendo una gestione ottimale all'interno del proprio contesto di vita, riducendo al minimo il rischio di istituzionalizzazione (1).

È fondamentale individuare i pazienti con le maggiori fragilità a prescindere dalla disponibilità di terapie farmacologiche

Al fine di permettere un tale livello di presa in carico occorre che i sistemi sanitari regionali sviluppino un sistema assistenziale che permetta l'attivazione di servizi specifici quali l'Assistenza Domiciliare Integrata (ADI).
Una recente analisi effettuata dal Tavolo Interregionale per le Malattie Rare (2) ha evidenziato come nel 2020 in media il 3,4% dei malati rari sono stati presi in carico dalle ADI; costituendo l'1,6% dei pazienti in ADI; questa percentuale aumenta oltre al 40% nella fascia di età infantile.
Un punto fondamentale per garantire la cura ottimale dei pazienti a livello territoriale e domiciliare è rappresentato dalla stesura dei Piani Integrati di Cura (PIC) che deve essere declinata sulle esigenze e le possibilità dei singoli pazienti e delle singole realtà familiari e locali al fine di permettere una reale personalizzazione della cura. La stesura dei piani assistenziali individuali deve quindi coinvolgere necessariamente il personale sanitario - non solo medico - dei Centri Esperti e del territorio, gli operatori sociali, i caregiver, *gli insegnanti, gli eventuali volontari e, ove possibile, il paziente stesso.*
La presa in carico ottimale dei malati rari richiederebbe un'adeguata formazione dei medici, degli infermieri, dei fisioterapisti e di tutti gli operatori dedicati che dovrebbero adottare specifici approcci non solo clinici ma anche comportamentali. Occorre prevedere un sistema di formazione continua che includa il contatto diretto fra gli operatori dei Centri Esperti per le specifiche patologie rare e gli operatori (personale sanitario, assistenti sociali, insegnanti, etc.) che svolgono un'attività quotidiana con il paziente (3). Una formazione post-laurea di questo tipo potrebbe essere resa disponibile grazie a master universitari quali quelli attivati a Torino, Firenze, Roma e Napoli.
Le iniziative di continuità ospedale-territorio richiedono anche la disponibilità di strutture intermedie per gestire le fasi post-acute a domicilio mediante gruppi multidisciplinari, programmi di ospedalizzazione domiciliare, l'impiego di tecnologie di telemonitoraggio, la presenza di centri di comunità e poliambulatori, e di strutture di ricovero nel territorio gestite anche dai medici di medicina generale.
Un modello che potrebbe prendere piede in tale ambito è quello delle case della salute permette-

rebbero anche una maggior integrazione fra rete assistenziale e rete sociale.
Le attuali possibilità tecnologiche attraverso il telemonitoraggio e la teleassistenza permettono una presa in carico domiciliare anche di pazienti affetti da patologie altamente invalidanti. Un esempio virtuoso in tale ambito è rappresentato dalla Rete piemontese per l'assistenza respiratoria, istituita nel 2003 per i pazienti in età evolutiva e successivamente estesa all'età adulta (4). Il ricovero ospedaliero avviene solo qualora realmente necessario e la rapida domiciliazione permette di ridurre i tempi di ospedalizzazione e di andare incontro alle esigenze del paziente.
Il Piano Nazionale Cronicità, varato nel 2016, prevede un riequilibrio e una maggiore integrazione tra assistenza ospedaliera e territoriale in cui l'ospedale va considerato come uno snodo di alta specializzazione del sistema di cure per la cronicità, che include anche la specialistica ambulatoriale e l'assistenza primaria formando reti multispecialistiche e multiprofessionali dedicate che permettano di ridurre i tempi di ricovero e gli outcome *negativi. Il Piano avrebbe potuto rappresentare una grande possibilità per promuovere la presa in carico territoriale per i malati rari (5). Purtroppo, però le patologie per cui è stato previsto sono solo quelle ad elevata prevalenza come l'insufficienza cardiaca cronica o la BPCO.*

L'occasione mancata del Piano Nazionale Cronicità e le sfide per il futuro del Sistema Sanitario Nazionale

La presa in carico territoriale e, ove occorre anche domiciliare, dei malati rari rappresenta una grande sfida per il futuro del Sistema Sanitario Nazionale e non può certamente essere limitata, come proposto da alcune industrie farmaceutiche, alla sola somministrazione domiciliare di farmaci ad alto costo.

Bibliografia

1. Baldovino S, Moliner AM, Taruscio D, Daina E, Roccatello D. Rare Diseases in Europe: from a Wide to a Local Perspective. Isr Med Assoc J. 2016;18(6):359 63.
2. V Rapporto annuale OSSFOR - Malattie Rare e Farmaci Orfani alla prova del PNRR, 2021:133-138.
3. Domaradzki J, Walkowiak D. Knowledge and Attitudes of Future Healthcare Professionals Toward Rare Diseases. Front Genet. 2021;12:639610.
4. Racca F, Gregoretti C, Cordola G, et al. Linee guida per la ventilazione meccanica a pressione positiva domiciliare e le dimissioni protette del paziente pediatrico con insufficienza respiratoria cronica. Multidisciplinary Respiratory Medicine 2006; 2: 46-83.
5. Garland-Baird L, Fraser K. Conceptualization of the Chronic Care Model: Implications for Home Care Case Manager Practice. Home Healthc Now. 2018;36(6):379-385.

Marta Arbrile, Paolo Miraglia, Massimo Radin, Irene Cecchi, Alice Barinotti, Elisa Menegatti, Simone Baldovino, Dario Roccatello, Savino Sciascia
University Center of Excellence on Nephrologic, Rheumatologic and Rare Diseases (ERK-net, ERN-Reconnect and RITA-ERN Member) with Nephrology and Dialysis Unit and Center of Immuno-Rheumatology and Rare Diseases (CMID), Coordinating Center of the Interregional Network for Rare Diseases of Piedmont and Aosta Valley (North-West Italy), San Giovanni Bosco Hub Hospital, and Department of Clinical and Biological Sciences of the University of Turin, Turin, Italy



Sindrome da anticorpi antifosfolipidi ad interessamento neurologico: diagnosi e strategie terapeutiche

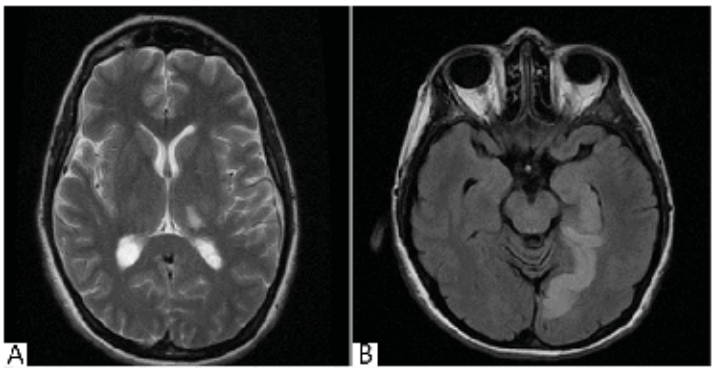
La sindrome da anticorpi antifosfolipidi (antiphospholipid syndrome - APS) è una patologia autoimmune caratterizzata dalla presenza di anticorpi antifosfolipidi (antiphospholipid antibodies - aPL) persistentemente positivi in associazione a manifestazioni cliniche quali eventi trombotici venosi e/o arteriosi e/o complicanze ostetriche (1). Originariamente descritta in pazienti affetti da lupus eritematoso sistemico (secondary APS - SAPS), l'APS può presentarsi anche in assenza di altre patologie autoimmuni (primary APS - PAPS).
La manifestazione clinica più frequente è la trombosi venosa profonda, mentre per quanto riguarda il versante arterioso, l'evento di più frequente riscontro è rappresentato dalla trombosi dell'arteria cerebrale media (2).
Descriviamo di seguito un caso di APS con coinvolgimento della circolazione cerebrale arteriosa.

Caso clinico

Si tratta di una paziente di 49 anni. Dal punto di vista dei fattori di rischio cardiovascolare la paziente è una ex fumatrice, il BMI al momento dell'evento era pari a 20, non ha mai assunto la pillola estroprogestinica e nulla di rilevante è da segnalare nella anamnesi patologica remota, ad eccezione di un intervento di appendicectomia in elezione in giovane età. Nel 2003, nel post-partum della seconda gravidanza, veniva posta diagnosi di lupus eritematoso sistemico (3) per comparsa di poliartrite non erosiva, malessere generale, rash malare e concomitante positività a medio titolo degli anticorpi anti-nucleo (pattern omogeneo) e degli anticorpi anti-double-stranded DNA.
Veniva impostata terapia con idrossiclorochina (200 mg/die) e bassa dose di corticosteroidi (prednisone 7.5 mg/die). Inoltre, veniva riscontrata una concomitante positività per lupus anticoagulant (LAC) e per gli anticorpi anti-cardiolipina (aCL) (isotipo IgG e IgM) a basso medio-titolo e anti-β2glicoproteinal (aβ2GPI) (isotipo IgG) a basso-medio titolo, per cui veniva avviata una profilassi primaria con acido acetilsalicilico 100 mg/die. Nel corso degli anni successivi il quadro cli-

La paziente aveva avuto diagnosi di lupus eritematoso sistemico e presentava una positività incostante per gli aPL

fig. 1 **AngioRMN encefalo**



A. Sequenze pesate in FSE T2 B. Sequenze pesate in T2 Flair

nico è rimasto stabile, con buon controllo della sintomatologia connettivitica e del quadro bioumorale.

Nel gennaio 2019 la paziente accedeva al pronto soccorso, per comparsa di parestesie ed ipoestesie interessanti l'emisoma destro, in concomitanza con la temporanea autosospensione della terapia con idrossiclorochina. Gli esami ematochimici eseguiti in urgenza documentavano: globuli bianchi 7,02 x10^3/mcl, neutrofili 5.20 x10^3/uL, linfociti 3,5x10^3/uL, emoglobina 12,8 gr/dl, piastrine 277x 10^3/mcl, D-dimero 300 ng/ml, glicemia 98 mg/dL, urea 22 mmol/L, creatininemia 0,65 mg/dl, sodiemia 13 8mmol/L, K 3,7 mmol/L, proteina C reattiva 0,2 mg/dl, omocisteinemia 16,6 µmol/L, colesterolemia 170 mg/dl, colesterolo HDL 54 mg/dl, trigliceridemia 116 mg/dl, folati 7,5 ng/ml e vitamina B12 164 pg/ml.

La tomografia computerizzata dell'encefalo risultava negativa per cui veniva eseguito un approfondimento diagnostico tramite l'esecuzione di una risonanza magnetica dell'encefalo con studio del circolo arterioso intracranico. Tale esame evidenziava un quadro di ischemia cortico-sottocorticale occipito-mesiale con analoga lesione a livello del braccio posteriore della capsula interna sinistra e stenosi serrata dell'arteria cerebrale posteriore sinistra (Fig. 1). Veniva quindi deciso di potenziare il trattamento anti-aggregante associando clopidogrel 75 mg/die e di riavviare tempestivamente la terapia con idrossiclorochina 200 mg/die.

A febbraio 2019 la paziente giungeva per la prima volta alla nostra attenzione per una rivalutazione clinica. In considerazione del recente episodio ischemico cerebrovascolare e della triplice positività per aPL si poneva diagnosi di APS secondaria (SAPS) (1). Si decideva, quindi, di sospendere l'assunzione di clopidogrel a distanza di due mesi dall'evento trombotico e si impostava terapia a lungo termine con acido acetilsalicilico 100 mg/die in associazione ad antagonista della vitamina K (warfarin) con target INR 2-3. Nei successivi tre anni di follow-up non si sono verificate recidive trombotiche ed il quadro sintomatologico è rimasto stabile, con buon recupero dei deficit neurologici successivi all'evento cerebrovascolare.

La diagnosi di APS secondaria è stata posta solo dopo evento ischemico cerebrale e riconferma della positività per aPL a distanza

Discussione

I criteri classificativi per APS aggiornati a Sapporo nel 2006 prevedono la presenza contemporanea di almeno un criterio clinico (trombosi venosa/arteriosa o complicanza ostetrica) ed un criterio laboratoristico (positività a titolo medio-alto degli aPL, riconfermata a distanza di almeno 12 settimane - Tabella 1) (1).

Nel caso presentato, nonostante la positività incostante per gli aPL riscontrata all'epoca della diagnosi di connettivite, si è potuto porre diagnosi di APS solo a seguito dell'evento ischemico cere-

tab. 1 **Criteri classificativi APS: Sydney Revision of Sapporo Criteria 2006**

Criteri clinici

1. Trombosi vascolari: uno o più episodi di trombosi arteriose, venose o dei piccoli vasi, in qualsiasi organo o tessuto, confermate da tecniche di imaging, doppler o dall'istopatologia.
2. Patologia ostetrica:
   a) Una o più morti fetali oltre la 10ª settimana di gestazione;
   b) Uno o più parti prima della 34ª settimana di gestazione, accompagnati da preeclampsia o severa insufficienza placentare;
   c) Tre o più aborti prima della 10ª settimana di gestazione.

Criteri laboratoristici

1. Lupus anticoagulant positivo in più di due rilevazioni a distanza di 12 settimane.
2. Anticorpi anti-cardiolipina di tipo IgG o IgM presenti a medio-alto titolo (>40 GPL o MPL o > 99 percentile) in più di due occasioni a distanza di almeno 12 settimane.
3. Anticorpi anti-β2glicoproteina I di tipo IgG o IgM, a medio o alto titolo (>99 percentile) in più di due occasioni a distanza di 12 settimane.

APS: Sindrome da anticorpi antifosfolipidi

Nei pazienti aPL-positivi e con fattori di rischio trombotico aggiuntivi o patologie autoimmuni, la profilassi antiaggregante va associata ad idrossiclorochina

brale ed alla riconferma della positività per aPL, anche a distanza dell'episodio trombotico.
In considerazione dell'elevato rischio trombotico cui sono soggetti i pazienti con positività per aPL, una corretta gestione terapeutica mira a prevenire lo sviluppo di un primo episodio trombotico (prevenzione primaria) e delle recidive di trombosi (prevenzione secondaria), combinando un approccio farmacologico, volto a controbilanciare la tendenza protrombotica, con lo stretto controllo dei fattori di rischio cardiovascolare, ad includere la dislipidemia, l'ipertensione arteriosa, l'eccessivo incremento ponderale e l'astensione dal fumo di sigaretta.

Cosa abbiamo imparato da questo caso clinico? In primo luogo, l'esperienza nella gestione di questa paziente conferma il ruolo degli aPL non solo come biomarcatore diagnostico nel contesto dell'APS ma anche come strumento per la stratificazione del rischio trombotico.
Per bilanciare correttamente il rischio emorragico intrinsecamente legato alla terapia anticoagulante, è necessaria un'attenta valutazione del profilo di rischio trombotico del singolo paziente, che varia in base al tipo di positività per aPL (alto rischio se triplice positività aPL, LAC isolato o aPL ad alto titolo persistentemente presenti), all'associazione con altre patologie autoimmuni, quali il lupus, ed alla presenza di fattori di rischio cardiovascolare tradizionali.
Vista la complessità della questione, negli anni recenti sono stati elaborati un numero limitato di scoring systems con l'obiettivo di stratificare i pazienti per il rischio individuale di sviluppare manifestazioni della sindrome. Tra questi il più utilizzato è il Global APS Score (GAPSS) che combina il profilo aPL con la presenza di ipertensione arteriosa e dislipidemia (Tab. 2) (4).
I pazienti con GAPSS maggiore di 10 sono considerati ad alto rischio per lo sviluppo di eventi trombotici e dunque richiedono un monitoraggio più stretto, in particolare quando soggetti ad interventi di chirurgia maggiore, viaggi lunghi, periodi di immobilizzazione prolungata (per esempio a seguito di fratture ossee) e durante il puerperio. In queste circostanze viene infatti raccomandata una profilassi con eparina a basso peso molecolare.
Il rischio per un paziente aPL positivo di sviluppare un primo evento trombotico è inferiore all'1% annuo, ma può salire fino al 5% in quei pazienti con aPL a medio-alto titolo, in cui sussistono fattori di rischio trombotico addizionali o in cui vi sia la concomitante presenza di patologie autoimmuni (5). È pertanto raccomandata una terapia profilattica con acido acetilsalicilico a basse dosi in pazienti portatori di aPL senza precedenti eventi trombotici o ostetrici solo quando presentino un profilo aPL ad alto rischio e nelle donne non in gravidanza con una storia di APS esclusivamente ostetrica. Inoltre, essendo stato provato un effetto protettivo dell'idrossiclorochina nei confronti dello sviluppo di trombosi, nei pazienti affetti da malattia autoimmune sistemica, in particolare lupus eritematoso sistemico, e positivi per aPL si raccomanda oltre ad una profilassi anti-aggregante, l'associazione con idrossiclorochina (6). Il caso della paziente presentato in precedenza rientra, quindi, in questo ultimo profilo.
La tromboprofilassi secondaria in pazienti con pregresso evento di trombosi venosa idiopatica viene invece effettuata con l'impiego di antagonisti del-

tab. 2 **GAPSS, Global APS Score**

Fattore	Punteggio
Anti-cardiolipina IgG/IgM	5
Anti-β2glicoproteina I IgG/IgM	4
Lupus anticoagulant	4
Iperlipidemia	3
Ipertensione arteriosa	1

Sistema usato per la valutazione del rischio di avere complicanze trombotiche/ostetriche in pazienti con positività per gli aPL, che tiene in considerazione il profilo aPL ed i fattori di rischio cardiovascolare convenzionali (4).

la vitamina K (INR target 2-3). Questo trattamento permette di ridurre fino all'80-90% il rischio di sviluppare ulteriori eventi trombotici (7). In caso di singola trombosi venosa provocata (lungo viaggio in aereo, recente assunzione di contraccettivi orali, etc), la durata della terapia anticoagulante viene decisa seguendo le linee guida standard dei pazienti non affetti da APS (6).

Qual è l'impatto del riscontro di aPL in un soggetto con un evento cerebrovascolare arterioso? Cosa cambia rispetto ad un evento che si manifesta in assenza di aPL dal punto di vista terapeutico?

La gestione dello stroke nella popolazione generale è principalmente centrata sulla terapia antiaggregante. Qualora invece l'evento si manifesti in un soggetto con aPL, se la trombosi interessa il versante arterioso, il regime terapeutico antitrombotico è più aggressivo e si centra sull'anticoagulazione. I pazienti possono essere trattati o con antagonisti della vitamina K (warfarin) ad alta intensità (INR target >3) o con basse dosi di acido acetilsalicilico in associazione a warfarin a moderata intensità (INR target 2-3).

I dati ad oggi disponibili non supportano l'uso degli anticoagulanti orali ad azione diretta in pazienti affetti da APS con alto profilo di rischio, in particolare nei soggetti con triplice positività per aPL ed in coloro che presentano precedenti eventi trombotici arteriosi, rappresentando essi il gruppo a maggiore rischio per lo sviluppo di recidive, che possono mettere in serio pericolo la vita del paziente (8).

La combinazione di warfarin, ASA e idrossiclorochina ha permesso di controllare la patologia senza recidiva di trombosi né sviluppo di emorragie

Nel trattamento della trombosi arteriosa del caso preso in esame, la scelta è ricaduta sulla combinazione di warfarin a media intensità, basse dosi di acido acetilsalicilico e idrossiclorochina, permettendo un buon controllo della malattia di base e garantendo, nei limiti del follow-up a nostra disposizione, l'assenza di recidiva di trombosi e di sviluppo di emorragie.

Conclusioni

La strategia ottimale per la prevenzione primaria e secondaria nei pazienti con APS non può prescindere da una corretta valutazione del rischio trombotico del singolo paziente con aPL, che permette di giustificare il rischio emorragico intrinsecamente legato alla terapia antitrombotica.

Bibliografia

1. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). J Thromb Haemost. 2006;4(2):295-306.
2. Arnson Y, Shoenfeld Y, Alon E, Amital H. The Antiphospholipid Syndrome as a Neurological Disease. Semin Arthritis Rheum. 2010;40(2):97-108.
3. Aringer M, Costenbader K, Daikh D, et al. 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology classification criteria for systemic lupus erythematosus. Ann Rheum Dis. 2019;78(9):1151-1159.
4. Sciascia S, Sanna G, Murru V, et al. GAPSS: the Global Anti-Phospholipid Syndrome Score. Rheumatology (Oxford). 2013;52(8):1397-1403.
5. Garcia D, Erkan D. Diagnosis and Management of the Antiphospholipid Syndrome. N Engl J Med. 2018;378(21):2010-2021.
6. Tektonidou MG, Andreoli L, Limper M, et al. EULAR recommendations for the management of antiphospholipid syndrome in adults. Ann Rheum Dis. 2019;78(10):1296-1304.
7. Lim W, Crowther MA, Eikelboom JW. Management of antiphospholipid antibody syndrome: a systematic review. JAMA. 2006;295(9):1050-1057.
8. Ruiz-Irastorza G, Cuadrado MJ, Ruiz-Arruza I, et al. Evidence-based recommendations for the prevention and long-term management of thrombosis in antiphospholipid antibody-positive patients: Report of a Task Force at the 13th International Congress on Antiphospholipid Antibodies. Lupus. 2011;20:206-218.

Viola Crescitelli, Serena Gasperini
U.O.S. Malattie Metaboliche Rare, Fondazione MBBM, Clinica Pediatrica – Università degli Studi di Milano-Bicocca c/o Ospedale San Gerardo, Monza

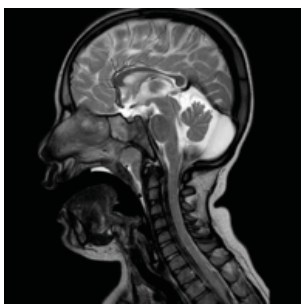


Alfa-mannosidosi: una malattia da riconoscere, scoprire e curare

Presentiamo il caso di una bimba di 7 anni con frequenti infezioni intercorrenti, pneumopatia cronica, ipoacusia bilaterale e disabilità intellettiva.
Genitori consanguinei, cugini di 1° grado di origine tunisina. Madre con poliabortività per malformazioni fetali. Un fratello e una sorella in buona salute. Due cugine di 3° grado di linea paterna affette da disturbo del comportamento. Nata a termine da parto eutocico dopo gravidanza complicata da oligoidramnios e ritardo di crescita intrauterino (IUGR) nell'ultimo trimestre. Sonno irregolare sin dai primi mesi di vita con difficoltà di addormentamento e caratterizzato da frequenti risvegli. Ritardo nell'acquisizione delle tappe di sviluppo motorio: verticalizzazione a 18 mesi, deambulazione autonoma a 2 anni, prime parole a 2 anni e mezzo (bilinguismo), controllo sfinterico acquisito a 5 anni sia notturno che diurno. Problematiche di rilievo:

- frequenti infezioni respiratorie e polmonari sin dai primi mesi di vita
- ipertrofia adenoidea sottoposta ad adenoidectomia a 2 anni, recidivata a 6 anni
- apnea ostruttiva del sonno (OSAS)
- sordità di grado medio-grave di tipo misto (trasmissiva e neurosensoriale)
- ritardo psicomotorio associato a ritardo del linguaggio e iperattività
- anomalie tipo punta-onda generalizzate e risposta fotoparossistica alla stimolazione luminosa intermittente (SLI) all'EEG
- lieve ipoplasia del verme cerebellare e corpo calloso assottigliato alla RM encefalo (Fig. 1)

fig. 1 **RM encefalo**



T2 pesata in sequenza sagittale: lieve ipoplasia del verme cerebellare, assottigliamento del corpo calloso.

Nella paziente l'inizio tempestivo della ERT ha migliorato il quadro clinico

- dosaggio mucopolisaccaridi urinari nella norma
- non segni di interessamento cardiologico né oculare.

La piccola presenta facies grossolana con filtro lungo, ipertelorismo, synophris, impianto basso delle orecchie, rigidità articolari in flessione, torace carenato, splenomegalia, atassia.
Nel sospetto di alfa-mannosidosi, è stato eseguito prelievo per oligosaccaridi urinari e dosaggio degli enzimi lisosomiali (alfa-mannosidasi), risultati entrambi patologici compatibilmente con il sospetto diagnostico. L'analisi molecolare ha confermato il riscontro di variante in omozigosi del gene MAN2B1.
Iniziata terapia enzimatica sostitutiva (ERT) con velmanase alfa, enzima ricombinante umano approvato dall'EMA nel luglio 2018 per il trattamento delle forme lievi-moderate di alfa-mannosidosi. Tale terapia è soggetta a monitoraggio AIFA e prevede una somministrazione settimanale endovenosa alla dose di 1 mg/kg.
Dopo circa un anno e mezzo dall'inizio della ERT, abbiamo assistito a un notevole miglioramento dell'iperattività, delle performance motorie (6MWT), della comprensione, dell'espressione verbale e dell'ipoacusia; netta riduzione delle infezioni respiratorie con necessità di antibioticoterapia circa 3 volte l'anno (contro le circa 20 volte/anno di prima), non apnee

Fondamentale la diagnosi tempestiva: si sta valutando di inserire la patologia nello screening neonatale esteso

né desaturazioni notturne. Inoltre, non più anomalie elettriche all'EEG. La bimba attualmente frequenta la terza elementare con sostegno, esegue fisioterapia e logopedia 2 volte a settimana; nel complesso ha avuto un netto miglioramento della qualità di vita della famiglia.

tab. 1 **Alfa-mannosidosi: variabilità fenotipica**

Età pediatrica	Età adulta
Infezioni ricorrenti respiratorie	Anomalie scheletriche ed articolari (disostosi multipla, scoliosi)
Immunodeficienza	Ipoacusia
Ipoacusia mista	Atassia
Ritardo psicomotorio e del linguaggio	Sintomi psichiatrici
Dismorfismi facciali (macrocrania con fronte prominente, sopracciglia arrotondate, sella nasale piatta, macroglossia, denti distanziati e prognatismo)	Disabilità intellettiva
Disturbi del movimento/lassità ligamentosa	
Splenomegalia/ernie	

Alfa-mannosidosi

È una rara (1/500.000 nuovi nati) malattia da accumulo lisosomiale che appartiene al sottogruppo delle oligosaccaridosi (malattie da difetto di degradazione delle glicoproteine). È una patologia a trasmissione autosomica recessiva dovuta a mutazioni del gene MAN2B1, che causano un deficit dell'enzima alfa-mannosidasi lisosomiale e dunque un accumulo progressivo di oligosaccaridi non degradati nelle cellule di tutto l'organismo. Esiste un'ampia variabilità di espressione e di gravità fenotipica da paziente a paziente per l'alfa-mannosidosi. Le caratteristiche salienti sono elencate in Tabella 1.

Diagnosi e trattamento

La diagnosi differenziale è con altre patologie da accumulo lisosomiale, prime fra tutte le mucopolisaccaridosi: è importante ricordare che nel caso dell'alfa-mannosidosi l'escrezione urinaria di mucopolisaccaridi è normale, mentre è fortemente orientativo il pattern di escrezione urinaria di oligosaccaridi. La malattia viene successivamente confermata dalla determinazione dell'attività enzimatica (alfa-mannosidasi) su leucociti e dall'analisi genetica del gene MAN2B1.
Le attuali strategie terapeutiche disponibili sono:

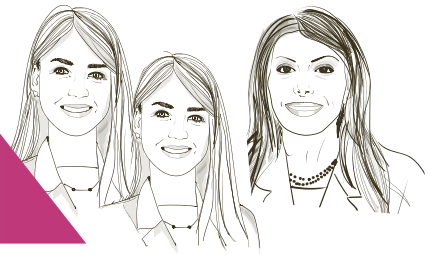
- ERT con velmanase alfa, che sembra essere molto efficace nel migliorare l'outcome clinico globale della patologia ma il cui maggior limite è rappresentato dal fatto che non passa la barriera emato-encefalica
- trapianto di cellule staminali ematopoietiche, efficace nello stabilizzare e prevenire il progressivo deterioramento cognitivo.

Entrambe queste strategie terapeutiche sono efficaci se effettuate precocemente.
Riteniamo che l'alfa-mannosidosi sia una patologia ultrarara ma sottostimata e che il dovere morale di tutti sia pensarci e saper riconoscere sintomi sentinella di malattia che possano condurre rapidamente ad una diagnosi e permettere una chance terapeutica, efficace solo se instaurata precocemente.
Per modificare l'impatto della malattia sulla qualità di vita del paziente e della sua famiglia è fondamentale una diagnosi tempestiva: in caso di sospetto il paziente deve essere prontamente indirizzato a un centro clinico di riferimento per il corretto iter diagnostico-terapeutico. Da valutare per il futuro l'inclusione dell'alfa-mannosidosi nel pannello dello screening neonatale esteso.

Bibliografia

1. Guffon N, Tylki-Szymanska A, Borgwardt L, et al. Recognition of alpha-mannosidosis in paediatric and adult patients: Presentation of a diagnostic algorithm from an international working group. Mol Genet Metab. 2019;126:470-4.
2. Hennermann JB, Guffon N, Cattaneo F, et al. The SPARKLE registry: protocol for an international prospective cohort study in patients with alpha-mannosidosis. Orphanet J Rare Dis. 2020; 15(1):271.
3. Malm D, Nilssen Ø. Alpha-Mannosidosis. Orphanet J Rare Dis. 2008; 3:21.
4. Ceccarini MR, Codini M, Conte C, et al. Alpha-Mannosidosis: Therapeutic Strategies. Int J Mol Sci. 2018;19(5):1500.

Teresa Lopez, Chiara Franceschini, Miriam Teoli
Centro Porfirie e Malattie Rare, Istituto Dermatologico San Gallicano – IRCCS, Roma



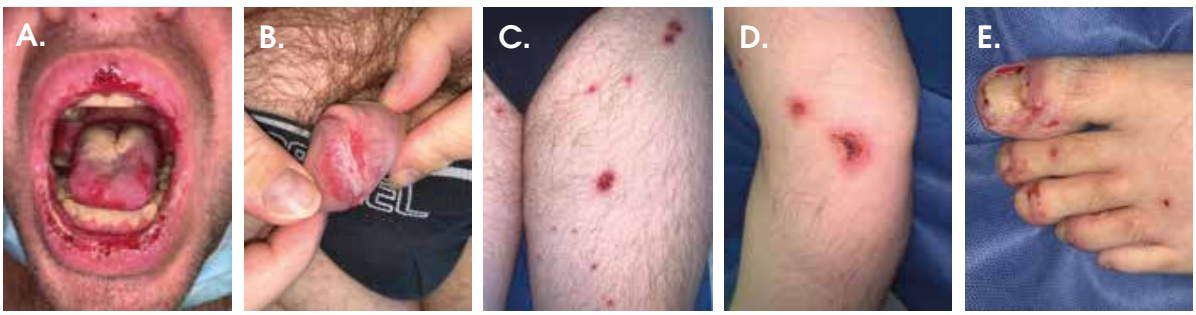
Patologie rare della cute: gestione multidisciplinare nel pemfigo volgare

Il pemfigo volgare (PV) è una rara malattia autoimmune ad andamento cronico, potenzialmente fatale (1). La malattia si manifesta con erosioni a livello del cavo orale, lesioni simil-aftosiche o abrasioni della mucosa geniena. Dopo settimane dalla comparsa delle erosioni possono manifestarsi bolle flaccide, aflegmasiche che rompendosi esitano in erosioni. Spesso il prurito precede la comparsa delle bolle.
Il decorso è cronico-recidivante con lunghe remissioni cliniche e periodi di esacerbazione. L'incidenza annuale del PV stimata a livello mondiale è di 0,1 – 0,5 % per 100.000 (2) e si manifesta più frequentemente in individui tra i 50-60 anni di età sebbene siano state descritte forme ad esordio infantile (3).

La diagnosi può risultare difficoltosa perché confusa con molte patologie autoimmuni, infettive e genetiche

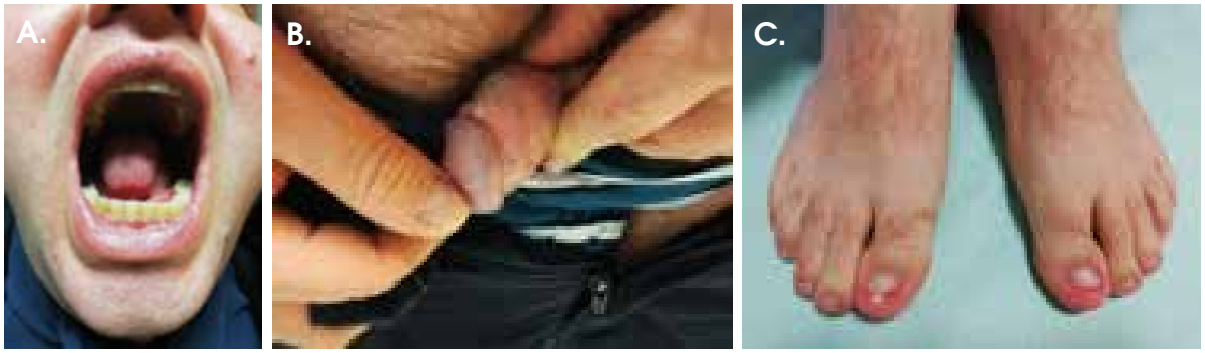
Talvolta ha patogenesi paraneoplastica. Il PV è una malattia mediata da autoanticorpi, causata dall'attacco da parte di immunoglobuline di tipo G (IgG) alle proteine desmosomiali: desmogleina 1 e 3 (Dsg1 e Dsg3). Il legame degli autoanticorpi alle Dsg causa la separazione dei cheratinociti tra loro (acantolisi) con perdita di adesione tra le cellule e formazione di bolle intraepidermiche (4,5). La diagnosi viene posta con criteri clinici, citologici, istopatologici, immunofluorescenza diretta (IFD) e indiretta (IFI) (6). Nonostante esistano diverse opzioni terapeutiche i corticosteroidi rappresentano il cardine della terapia.
Ad oggi la mortalità per PV, dovuta agli eventi avversi dei farmaci utilizzati, è diminuita dal 75% al 30% (7,8). L'uso di immunosoppressori adiuvanti, azatioprina o micofenolato mofetile (9), migliora la risposta terapeutica e permette la riduzione del-

fig. 1 **Lesioni ed erosioni del paziente al momento dell'osservazione**



A: candidosi del cavo orale ed erosioni della mucosa orale.
B: erosioni della mucosa genitale.
C: lesioni crostose e bollose localizzate a livello degli arti inferiori.
D: maggiore ingrandimento di una bolla flaccida, tipica del pemfigo volgare.
E: lesioni disepitelizzate, essudanti delle estremità.

fig. 2 **Remissione clinica post terapia con rituximab**



La controindicazione agli immunosoppressori long term per pregressa miocardite da parvovirus B19 ha orientato la scelta terapeutica verso rituximab

la dose di steroide riducendo gli effetti collaterali. Terapie biologiche come rituximab, anticorpo monoclonale usato per il trattamento dei linfomi a cellule B CD20+, vengono utilizzate nel caso in cui altri farmaci non abbiano portato ad una remissione del quadro clinico o risultino non tollerati. Altri farmaci e trattamenti sono dapsone, immunoglobuline per via endovenosa, plasmaferesi, ciclofosfamide e metotrexato (9).

Caso clinico

Presentiamo il caso di un uomo di 31 anni che giungeva alla nostra osservazione per la presenza di candidosi della bocca, erosioni del cavo orale e dei genitali, lesioni a livello degli arti inferiori (Fig. 1) e difficoltà alla masticazione e alla deglutizione. Tale quadro clinico orientava verso la diagnosi di PV.

In anamnesi un precedente ricovero, nel 2019, con diagnosi di Bechet e miocardite da parvovirus B19 con vasculite necrotizzante dei vasi coronarici confermata alla biopsia endomiocardica e trattata con terapia corticosteroidea.

Per confermare il sospetto diagnostico, abbiamo eseguito una biopsia cutanea con esame istologico. Il quadro veniva confermato anche dalla presenza di anticorpi anti desmogleina 3 (> 201.5 UR/ml). Gli esami ematochimici eseguiti risultavano essere nella norma ad eccezione di un incremento degli indici di flogosi (ves 35 >, pcr 0,75 mg/dl >) e degli enzimi epatici (ALT 68 > u/L). Inoltre, per escludere una componente paraneoplastica venivano eseguiti markers tumorali che mostravano un rialzo del CEA (6.9 > ng/ml) e del CA 72-4 (298 > U/ml). Le valutazioni strumentali (ecografia addome, rx torace, ileocolonscopia ed esofagogastroduodenoscopia) non evidenziavano presenza di lesioni atipiche e/o neoplastiche. Il paziente veniva sottoposto a terapia infusionale con metilprednisolone 80 mg per 15 giorni a scalare per 30 giorni in associazione ad azatioprina alla dose di 100 mg/die fino ad un massimo di 200 mg/die con scarso beneficio clinico e sospesa per alterazione dei valori epatici. In accordo con i cardiologi, valutando la pregressa miocardite da parvovirus B19, veniva impostata terapia con rituximab eseguita secondo schema terapeutico con remissione del quadro clinico cutaneo (Fig. 2) e riduzione degli anticorpi anti Dsg 3.

Discussione e conclusione

Il PV è una malattia rara su base autoimmune la cui diagnosi può risultare spesso difficoltosa in quanto confusa, come dimostra il nostro caso, con diverse patologie: malattie autoimmuni (pemfigoide bolloso, pemfigoide delle mucose, epidermolisi bollosa acquisita, dermatosi bollosa da IgA lineare);

L'anticorpo anti CD20 è indicato in prima linea nel PV moderato e resistente alle terapie immunosoppressive standard

malattie infettive (impetigine bollosa e stomatite erpetica acuta); malattie genetiche (malattia di Hailey–Hailey e stomatite aftosa) (10). Attualmente la terapia è basata sull'utilizzo di farmaci immunosoppressori (6), spesso in combinazione, con lo scopo di ridurre i sintomi, prevenire le eventuali complicanze e mantenere una remissione della malattia. La prognosi varia in rapporto alla forma clinica, alla severità della malattia e alle comorbidità.

In particolare, queste ultime possono essere condizioni associate alla malattia o essere indotte e/o aggravate dalla terapia steroidea e/o immunosoppressiva. Nel nostro caso infatti vogliamo sottolineare come la presenza di una comorbidità quale una pregressa miocardite da parvovirus B19, sebbene non ci siano dati in letteratura, sia stata considerata una controindicazione nel procedere a lungo termine con farmaci immunosoppressori. Di contro, è stata considerata come input per procedere, secondo anche giudizio cardiologico, ad intraprendere terapia con rituximab, farmaco che ha rivoluzionato il trattamento del pemfigo. Nel 2018 la Food and Drug Administration (FDA) ha approvato l'utilizzo del rituximab come farmaco di prima linea per il trattamento del pemfigo moderato-grave e resistente ai comuni trattamenti immunosoppressivi.

Rituximab è efficace nell'indurre la remissione della malattia a breve termine nel 95-100% dei pazienti e la sua efficacia è stata associata ad una rapida e persistente deplezione delle cellule B con conseguente diminuzione dei titoli anticorpali anti Dsg (11). È importante sottolineare che, essendo il PV una malattia rara, i pazienti che ne sono affetti necessitano di un follow-up mirato e di un approccio multidisciplinare ma soprattutto risultano cruciali la diagnosi precoce e il più adeguato approccio terapeutico.

Bibliografia

1. Chaidemenos G, Apalla Z, Koussidou T, et al. High dose oral prednisone vs. prednisone plus azathioprine for the treatment of oral pemphigus: a retrospective, bi-centre, comparative study. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2011;25(2):206–10.
2. Iamaroon A, Boonyawong P, Klanrit P, et al. Characterization of oral pemphigus vulgaris in Thai patients. J Oral Sci. 2006;48(1):43–6.
3. Ariyawardana A, Tilakaratne WM, Dissanayake M, et al. Oral pemphigus vulgaris in children and adolescents: a review of the literature and a case report. Int J Paediatr Dent. 2005;15(4):287–93.
4. Santoro FA, Stoopler ET, Werth VP. Pemphigus. Dent Clin North Am. 2013;57(4):597–610.
5. Ariyawardana A, Tilakaratne WM, Dissanayake M, et al. Oral pemphigus vulgaris in children and adolescents: a review of the literature and a case report. Int J Paediatr Dent. 2005;15(4):287–93.
6. Murrell DF, Peña S, Joly P, et al. Diagnosis and management of pemphigus: Recommendations of an international panel of experts. J Am Acad Dermatol. 2020; 82(3): 575–585.e1.
7. Meurer M. Immunosuppressive therapy for autoimmune bullous diseases. Clin Dermatol. 2012;30(1):78–83.
8. Bystryn JC, Steinman NM. The adjuvant therapy of pemphigus. An update. Arch Dermatol. 1996;132(2):203–12.
9. Joly P, Horvath B, Patsatsi A, et al. Updated S2K guidelines on the management of pemphigus vulgaris and foliaceus initiated by the european academy of dermatology and venereology (EADV). J Eur Acad Dermatol Venereol. 2020;34(9):1900-1913.
10. Kasperkiewicz M, Ellebrecht CT, Takahashi H, et al. Pemphigus. Nat Rev Dis Primers. 2017;3:17026.
11. Didona D, Maglie R, Eming R and Hertl M. Pemphigus: Current and Future Therapeutic Strategies. Front Immunol. 2019;10:1418.

Simona Sestito, Mirella Petrisano, Daniela Concolino
Pediatria, Università "Magna Graecia" di Catanzaro



Sindrome di Morquio (MPS IV): l'importanza di una diagnosi precoce

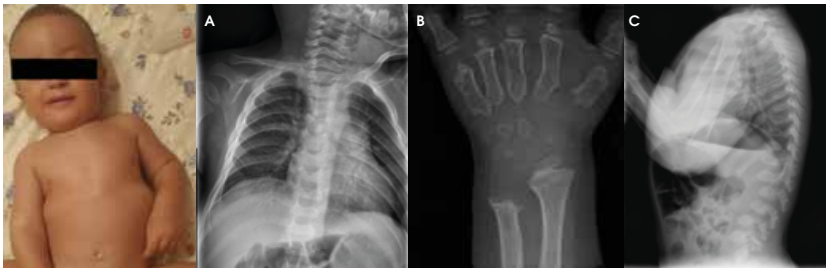
Giunge in ambulatorio A.A. all'età di 9 mesi, secondogenito di genitori consanguinei (cugini), per la comparsa di anomalie costali. All'esame obiettivo parametri auxologici nella norma, sviluppo psicomotorio adeguato all'età. All'esame dismorfologico non presenta segni malformativi ad eccezione di una peculiare deformazione toracica con petto carenato e coste orizzontalizzate, gibbo dorso-lombare ed evidente slargamento della porzione distale del radio con lieve deviazione ulnare dei polsi (Fig. 1a). Nel sospetto di una displasia scheletrica effettua RX mano che evidenzia anomalie a carico delle epifisi radio-ulna e metacarpi (Fig.1 b) e RX colonna che evidenzia dismorfismi a carico dei corpi vertebrali (Fig. 1 c).

I quadri clinico e radiografico orientano verso la diagnosi di Mucopolisaccaridosi (MPS), e pertanto viene avviato l'iter diagnostico che conferma un aumento patologico dei glicosaminoglicani (GAGs) urinari totali, con uno specifico incremento del cheratan solfato, marcatore della MPS IV. Il dosaggio della attività enzimatica rileva deficit dell'attività di N-acetilgalattosamina-6-solfatasi (attività nulla sui leucociti) confermata dall'analisi molecolare del gene GALNS (c.29G>A in omozigosi). Viene posta diagnosi di sindrome di Morquio tipo A (MPS IV-A) ed avviata la terapia enzimatica sostitutiva (ERT). Attualmente il piccolo ha 36 mesi e non mostra segni di progressione della malattia.

Mucopolisaccaridosi IV (MPS IV sindrome di Morquio)

Le Mucopolisaccaridosi sono un gruppo eterogeneo di malattie genetiche rare causate dal deficit di enzimi lisosomiali deputati alla degradazione dei glucosamminoglicani (GAGs) quali dermatan solfato (DS), eparan solfato (HS), condroitin solfato (CS) e cheratan solfato (KS). I GAGs sono macromolecole composte da uno scheletro proteico a cui si associano catene di polisaccaridi e rappresentano la principale componente del tessuto connettivo, della matrice extracellulare e della cartilagine. Ad oggi sono noti 11 difetti enzimatici responsabili di 13 forme cliniche (Tab. 1) e, sebbene riconoscano ca-

fig. 1 **Il quadro radiografico del paziente a 9 mesi**



A. Caratteristiche scheletriche del paziente con evidenti deformità costali e deviazione ulnare del polso; B. Rx polso: epifisi radiale inclinata, metacarpi corti ed appuntiti, deformazione delle falangi; C. Rx colonna: cifosi dorsale, platispondilia, vertebre ovoidali

Le prime manifestazioni cliniche sono una displasia spondilo-epifiso-metafisaria con comparsa di cifoscoliosi, deviazione ulnare dei polsi e petto carenato

tab. 1 **Caratteristiche delle varie forme di MPS**

Tipo MPS	Nome	Enzima deficitario	Gag accumulato	Gene interessato	Caratteristiche cliniche principali
I	Hurler Hurler-Scheie Scheie	α-L-iduronidasi	DS, HS	IDUA	Displasia scheletrica, epatosplenomegalia, valvulopatia, retinopatia, opacità corneale, bassa statura, ritardo mentale solo nelle forme più gravi. Ampia variabilià clinica
II	Hunter	Iduronato-2-solfatasi	DS, HS	IDS	Simile alla MPS I, ma X-linked quindi solo i maschi sono affetti
III-A	Sanfilippo A	Eparan N-solfatasi	HS	SGSH	Ritardo dello sviluppo
III-B	Sanfilippo B	α-N-acetilglucosaminidasi	HS	NAGLU	Ritardo dello sviluppo
III-C	Sanfilippo C	α-glucosamino N-acetiltransferasi	HS	HGSNAT	Ritardo dello sviluppo
III-D	Sanfilippo D	N-acetilglucosamino-6-solfato solfatasi	HS	GNS	Ritardo dello sviluppo
IV-A	Morquio-A	N-acetilgalattosamina-6-solfatasi	KS	GALNS	Importante displasia scheletrica con lassità articolare
IV-B	Morquio-B	Beta-galattosidasi	KS e CS	GLB1	Displasia scheletrica variabile
VI	Maroteaux Lamy	Arylsolfatasi B	DS, CS	ARSB	Simile alla MPS I ma con scarso coinvolgimento cognitivo
VII	Sly	β-glucuronidasi	DS, HS, CS	GUSB	Alta letalità ed esordio come idrope fetale
IX	Natowicz	Ialuronidasi	AH	HYAL1	Noduli periarticolari

Ognuna delle 13 forme cliniche di MPS, pur riconoscendo caratteristiche comuni, mostra aspetti fenotipici e radiologici peculiari

ratteristiche comuni, ogni forma presenta aspetti fenotipici e radiologici peculiari. Sono tutte malattie progressive e multisistemiche con un *continuum* di fenotipi che vanno dalle forme "mild" a forme severe.

La sindrome di Morquio (MPS IV), malattia genetica a trasmissione autosomica recessiva, è causata dal deficit dell'attività di uno dei due enzimi deputati alla degradazione del cheratan solfato. Pertanto se ne distinguono due forme, la forma A legata al difetto di N-acetilgalattosamina-6-solfatasi e la forma B legata al difetto della beta-galattosidasi, che riconoscono quadri clinici molto simili.

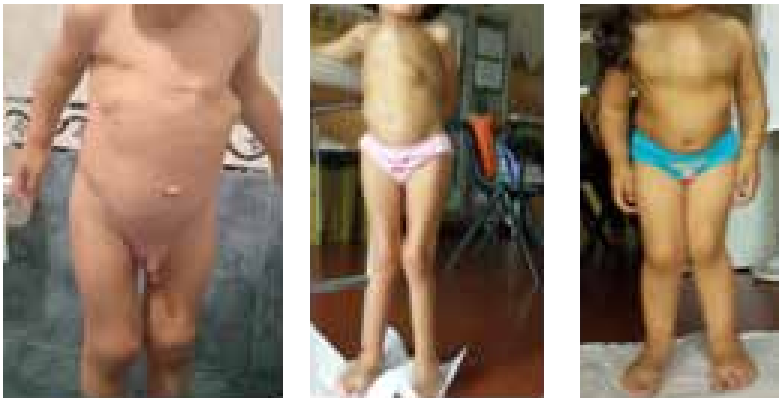
La MPS IV-A è la forma più frequente, con uno spettro fenotipico che varia da un esordio precoce, grave e rapidamente progressivo ad una forma ad esordio tardivo lentamente progressiva. I pazienti appaiono normali alla nascita e le caratteristiche fenotipiche, nella forma classica, si rendono evidenti nei primi 3 anni di vita tendendo a peggiorare con il passare del tempo (Fig. 2).

La malattia presenta un coinvolgimento del sistema muscolo-scheletrico predominante, si associa ad opacità corneale e non compromette lo sviluppo intellettivo, pertanto può essere erroneamente diagnosticata come esclusiva malattia scheletrica nella pratica clinica.

Le prime manifestazioni cliniche sono caratterizzate da una displasia spondilo-epifiso-metafisaria con comparsa di cifoscoliosi, deviazione ulnare dei polsi e petto carenato; con il progredire del coinvolgimento osseo ed articolare si rende evidente un progressivo arresto della crescita che comporta una importante bassa statura disarmonica (tronco corto e arti normali), coxa valga, deviazione e difficoltà nella deambulazione associate ad importante lassità articolare che spesso determina lussazioni e sublussazioni.

Classicamente non è interessato il SNC ed i bambini presentano una capacità intellettiva nella norma. Il coinvolgimento sistemico progressivo determina l'insorgenza di disturbi respiratori con apnee ostruttive notturne, epatomegalia, valvulopatia, instabilità atlanto-assiale e compressione midolla-

fig. 2 **Caratteristiche cliniche di pazienti a diverse età**



re con disturbi neurologici che, assieme all'insufficienza respiratoria, rappresentano le principali cause di morbilità e mortalità. La MPS IV-B presenta un quadro clinico sovrapponibile con minore e più tardivo coinvolgimento articolare.
Nei pazienti con displasia scheletrica la sindrome di Morquio deve essere considerata nella diagnostica differenziale; purtroppo ancora oggi la diagnosi viene posta molti anni dopo la comparsa dei primi segni clinici. Segni radiologici caratteristici sono scoliosi, petto carenato, deviazione ulnare dell'epifisi del radio, metacarpi corti con estremità a punta, ipoplasia dell'odontoide, cifosi con gibbo (cifosi strutturale), coxa valga e appiattimento dell'epifisi femorale.

Diagnosi e trattamento

La diagnosi si basa sul dosaggio quantitativo dei GAGs urinari che risultano elevati, sul dosaggio qualitativo che evidenzia l'alta escrezione del cheratan solfato, e viene confermata dal dosaggio dell'attività enzimatica su leucociti o su fibroblasti e dall'analisi molecolare dello specifico gene coinvolto.

Riconoscimento precoce e corretta diagnosi indispensabili per il trattamento immediato e la prevenzione delle complicanze

Il riconoscimento precoce e una corretta diagnosi sono indispensabili per il trattamento immediato e la prevenzione delle complicanze. Dal 2014 è disponibile una terapia enzimatica sostitutiva (ERT) basata sulla somministrazione e.v. settimanale dell'enzima carente (elosulfatase alfa) che, sebbene a lungo termine non dia buoni risultati sulle caratteristiche scheletriche (l'enzima ricombinante non penetra nel tessuto osseo, pertanto non migliora gli esiti scheletrici) ha mostrato una buona efficacia sul miglioramento della resistenza fisica, della funzione respiratoria e cardiaca, del dolore, della qualità della vita e nella riduzione dei livelli di cheratan solfato urinario.

Conclusioni

L'outcome dei pazienti è in stretta relazione con l'avvio precoce della terapia e pertanto, nel sospetto di una MPS, riveste un ruolo di fondamentale importanza inviare il paziente il prima possibile a un centro specialistico con esperienza nella gestione della patologia.

Bibliografia

1. Peracha H, Sawamoto K, Averill L, et al. Diagnosis and prognosis of Mucopolysaccharidosis IVA. Mol. Genet. Metab. 2018;125:18–37.
2. Sawamoto K, Álvarez González JV, Piechnik M, et al.Mucopolysaccharidosis IVA: Diagnosis, Treatment, and Management. Int J Mol Sci. 2020;21(4):1517.
3. Khan SA, Mason RW, Giugliani R, et al.Glycosaminoglycans analysis in blood and urine of patients with mucopolysaccharidosis. Mol Genet Metab. 2018;125(1-2):44-52.
4. Biswas SN, Patra S, Chakraborty PP, Barman H Mucopolysaccharidosis type IVA (Morquio A): a close differential diagnosis of spondylo-epiphyseal dysplasia. BMJ Case Rep.2017; 2017:bcr2017221156.
5. Stevens B, Kenny T, Thomas S, et al. Elosulfase alfa in the treatment of mucopolysaccharidosis type IVA: insights from the first managed access agreement. Orphanet J Rare Dis.2021;16(1):394.

Irene Monge[1,2,3], Mirsada Carcereri[1,2,3], Giulia Rodella[1,3], Alice Dianin[1,3], Andrea Bordugo[1,3]
[1]UOS Malattie Metaboliche Ereditarie, UOC Pediatria, Ospedale della Donna e del Bambino, Azienda Ospedaliera Università Integrata Verona. [2]AISMME Associazione Italiana Sostegno Malattie Metaboliche Ereditarie.[3]European Reference Network for Rare Hereditary Metabolic Disorders (MetabERN), Project ID 739543



I processi comunicativi nello Screening Neonatale Esteso

Le Malattie Metaboliche Ereditarie sono malattie genetiche dovute ad alterato funzionamento di una specifica via metabolica. Dall'agosto 2016 la Legge 167 ha reso obbligatorio lo Screening Neonatale Esteso (SNE) per l'identificazione fin dai primi giorni di vita di 45 di queste patologie, permettendo trattamenti precoci: organico acidurie, difetti di ossidazione degli acidi grassi, aminoacidopatie, difetti del ciclo dell'urea, galattosemia e deficit di biotinidasi (1). A breve verranno incluse anche alcune malattie lisosomiali, malattie del sistema immunitario (ADA-SCID) e neurologiche (SMA e X-ALD).

La telefonata a casa: come usare le parole per ridurre l'angoscia

L'obiettivo dello SNE è riuscire a richiamare solo i bambini affetti riducendo il numero dei falsi positivi (2). Fondamentale è la telefonata a domicilio per avvertire i genitori che il bambino dovrà eseguire degli accertamenti di conferma diagnostica: chi la effettua deve essere preparato in modo specifico (3). Idealmente andrebbero creati momenti informativi per i genitori prima del parto perché la telefonata non sia totalmente inaspettata (Tab. 1).

La comunicazione in ambulatorio: l'importanza dell'accoglienza e il setting

Una diagnosi vicina al parto è destabilizzante: la gravidanza crea nei genitori aspettative. Per questo l'accoglienza in ospedale dovrebbe rispondere ai bisogni emotivi: sono importanti sia il luogo nel momento della comunicazione per far sentire i genitori a proprio agio che il tempo dedicato. Il linguaggio deve essere chiaro e semplice (Tab. 2).

tab. 1 Le 5 regole utili nella comunicazione telefonica a domicilio

Se possibile non chiamare nelle ore serali, ma durante il giorno (Il buio aumenta l'angoscia)
Effettuare la chiamata solo se si ha la chiara consapevolezza di ciò che si sta comunicando
Non essere frettolosi, ascoltare e trasmettere empatia dando messaggi concreti, chiari e semplici
Dare il tempo di fare domande facendo un riassunto finale
Spiegare quello che verrà effettuato al momento dell'ingresso in ospedale

tab. 2 Comunicazione efficace in ambulatorio:5 suggerimenti utili

Comunicare lo stesso messaggio sia verbalmente (compreso il tono di voce) che nel linguaggio non verbale (espressione del viso, occhi, postura)
Ascoltare senza interrompere
Non minimizzare
Non esprimere giudizi
Non fare omissioni pensando di ferire meno. La verità va condivisa

La comunicazione di diagnosi: il ruolo del medico

L'impatto di una diagnosi di malattia metabolica ereditaria è profondo, e infatti aumenta il rischio di depressione e di crisi di coppia. Una diagnosi precisa e in tempi rapidi può ridurre tali effetti. Fondamentale è la coerenza comunicativa. Va spiegato che le mutazioni genetiche alla base delle patologie metaboliche non sono una "colpa". Ai genitori interessa più conoscere l'evoluzione clinica che avere una "foto istantanea". Spesso però gli operatori dispongono di pochi dati prognostici (4,5). Al termine del colloquio è importante fornire ai genitori tutte le informazioni utili ed essenziali.

tab. 3 **Una buona comunicazione della terapia dietetica: 5 suggerimenti**

Fornire informazioni con parole chiare e semplici (es. usare metafore e esempi pratici). Non dare troppe informazioni al primo incontro
Accertarsi che la famiglia stia comprendendo le informazioni più importanti durante il colloquio (utilizzare traduttori nel caso di persone straniere)
Valutare periodicamente la comprensione e l'applicazione del Piano Dietetico
Coinvolgere il paziente con messaggi adatti alla sua età, già a partire dall'età pre-scolare
Estendere la comunicazione alle altre persone che si prendono cura del bambino durante il giorno (es. nonni, baby sitter, insegnanti, ecc.)

Filosofia della narrazione: la medicina narrativa per valutare i vissuti

La filosofia della narrazione ha come obiettivo il prendersi cura dell'unicità delle persone e delle storie di vita. Una storia di vita è sempre unica e irripetibile, e in quanto tale merita di poter essere tradotta in parole (6,7). La narrazione diventa strumento di miglioramento della qualità nella comunicazione delle emozioni. La raccolta delle narrazioni permette di osservare un senso di colpa che si genera nel genitore perché queste sono patologie ereditarie e quindi trasmesse; l'obiettivo è far ri-scrivere una narrazione integrata da tutti i professionisti della cura che cercheranno di contribuire allo sviluppo della storia presente e futura del bambino (8).

Ruolo dello psicologo nel ridurre il trauma della diagnosi e tecnica dell'EMDR

L'alleanza terapeutica e l'ascolto empatico sono i due approcci fondamentali (5) che lo psicologo utilizza per la presa in carico. L'EMDR (Eye Movement Desensitization and Reprocessing) è una tecnica efficace per l'elaborazione dei vissuti traumatici, come quelli derivanti dalla comunicazione della diagnosi, evento codificato come "T", che rimane in memoria per sempre, così come le cure previste e gli interventi necessari. L'EMDR è una terapia interattiva standardizzata. Dopo un evento traumatico il nostro cervello va incontro a una serie di reazioni fisiologiche da stress che nel 70-80% dei casi si risolvono naturalmente. Se non avviene, si può instaurare un PTSD (Disturbo Post-Traumatico da Stress). La sofferenza si mantiene dopo molto tempo, come se la persona continuasse a vivere l'esperienza del passato. L'EMDR, attraverso i movimenti oculari guidati, è efficace nella rielaborazione della diagnosi e dei ricordi legati ai momenti peggiori della cura, come i prelievi, l'esecuzione dello spot (spesso riportato come traumatico) o altro (9).

Strategie e progetti educativi per migliorare la comunicazione e la presa in carico

La dieta come strumento terapeutico: comunicazione per una conoscenza consapevole

La dieta per alcune malattie è complessa. Ad esempio può escludere o limitare nutrienti come galattosio per galattosemia o fenilalanina per fenilchetonuria. Il dietista ha gli obiettivi di educare caregiver e paziente, accogliere le loro difficoltà e valorizzare le motivazioni (13). La famiglia influenza le abitudini alimentari (10). Una relazione positiva con il cibo è importante in termini di comportamento, preferenze e socializzazione. Un equilibrio che può essere ostacolato da eccessivo controllo o indulgenza. Essere caregiver o avere una malattia metabolica ereditaria vuol dire imbattersi in ambiguità come l'incertezza del futuro, la limitata conoscenza della patologia da parte della società e dei mass media, e in informazioni talvolta contrastanti che provengono dai centri clinici (11-12). La comunicazione è parte della cura (5) e influenza l'aderenza alla terapia dietetica (Tab. 3).

I progetti educativi: dialogo e condivisione per migliorare il supporto e la rete

Progetti educativi e di sostegno, come quelli sviluppati dal Centro Regionale di Diagnosi e Cura delle Malattie Metaboliche Ereditarie di Verona, vogliono rispondere all'esigenza di supporto e di apprendimento di competenze (Tab. 4). A livello di formazione nelle scuole è cruciale confrontarsi con tutti gli aspetti della vita del paziente. I piccoli pazienti devono rapportarsi agli altri bambini (14) e lo stesso personale deve trovarsi preparato. Per questo è necessario stimolare l'inclusione con

tutti gli strumenti a disposizione: formazione per i cuochi delle mense, indicazioni sugli alimenti, incontri di letture che permettano di evidenziare difficoltà e risorse condivise. Infine i laboratori narrativi, dove lo strumento libro incentiva la comunicazione emotiva e dove la presenza di un facilitatore, competente e formato, può fornire un linguaggio adatto a sviluppare meccanismi nuovi, utili ad affrontare i momenti di difficoltà che la malattia comporta (15).

tab. 4 **Indicazioni operative e strutturazione eventi**

Tipologia evento	Metabolic cooking	Formazione scuole	Laboratori narrativi
Utenza	Adulti, adolescenti	Adolescenti, bambini	Adulti, bambini
Obiettivi	Educazione alimentare	Gestione e conoscenza della malattia	Sviluppo di risorse e confronto fra realtà comuni ma diverse
Contesto	Luoghi di convivialità e di integrazione sociale	Scuole e personale scolastico	Momenti di affiancamento ad altre attività per integrare i bisogni

Conclusioni

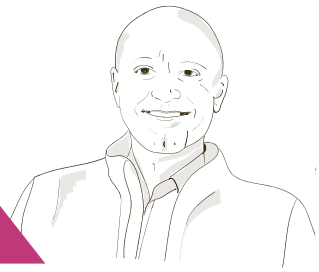
Il tempo dedicato e l'importanza delle parole nello scambio comunicativo fin dai primi momenti dell'accoglienza sono fondamentali. La loro dignità è equiparabile ai provvedimenti diagnostici e terapeutici, e ne amplifica l'efficacia. È importante monitorare con studi prospettici i fattori modificabili legati al processo comunicativo dello screening neonatale che impattano sulla famiglia, e quindi, influenzano sia l'apprendimento di informazioni legate alla patologia e al suo trattamento, che il vissuto psicologico. Una maggiore conoscenza e coinvolgimento da parte dei pediatri di famiglia, dei neonatologi, dei ginecologi e delle ostetriche nel programma di SNE, al fine di promuovere cultura dello screening neonatale e percorsi per informare i futuri genitori durante la gravidanza, può migliorare l'impatto comunicativo del richiamo, dei falsi positivi e anche di coloro che sono realmente affetti.

Si ringrazia AISMME (Associazione Italiana per il Sostegno delle Malattie Metaboliche Ereditarie) per la promozione continua di attività e progetti educativi dedicati ai pazienti e alle loro famiglie.

Bibliografia

1. Documento di Consenso Screening Neonatale Esteso secondo Legge 167/2016 e DM 13 Ottobre 2016; 29 gennaio 2018; Advisory Board Screening Neonatale SIMMESN.
2. De Luca JM, Parents' Experiences of Expanded Newborn Screening Evaluations, PEDIATRICS 2011;128, (1), 2011
3. Buchbinder M, Timmermans S. Newborn Screening for Metabolic Disorders: parental perceptions of the initial communication of results. Clinical Pediatrics 2012; 739-744.
4. Serra G, Memo L, Corsello G. Documento intersocietario SIGU, SIMGePeD, SIN, SIEOG, SIMP; Raccomandazioni per la prima comunicazione di diagnosi di malattia genetica o sindrome malformativa, 26/01/2021.
5. Davis TC, Humiston SG, Arnold CL, et al, Recommendations for effective newborn screening communication: results of focus groups with parents, providers, and experts. Pediatrics 2006; 117(5 Pt 2):S326-40.
6. Adriana Cavarero, Tu che mi guardi, tu che mi racconti. Filosofia della narrazione, Feltrinelli, Milano, 2001.
7. Gentile AE, Luzi I, De Santis M, Taruscio D, Centro Nazionale Malattie Rare, Istituto Superiore di Sanità, Medicina Narrativa n.1_2011, Medicina Narrativa e malattie rare: l'esperienza del Centro Malattie Rare.
8. Nowaczyk MJM, Narrative medicine in clinical genetics practice, Am J Med Genet A. 2012;158A (8):1941–7.
9. Conijn T, Haverman L, Wijburg FA, De Roos C, Reducing posttraumatic stress in parents of patients with a rare inherited metabolic disorder using eye movement desensitationand reprocessing therapy: a case study, Orphanet J Rare Dis (2021) 16:126.
10. Whitehead L, Jacob E, Towell A, et al. The role of the family in supporting the self-management of chronic conditions: A qualitative systematic review. J Clin Nurs. 2018; 27(1-2):22-30.
11. MaCdonald A, van Rijn M, Feillet F, et al. Adherence issues in inherited metabolic disorders treated by low natural protein diets. Ann Nutr Metab. 2012;61(4):289-95.
12. Evans S, Daly A, Chahal S, et al. Food acceptance and neophobia in children with phenylketonuria: a prospective controlled study. J Hum Nutr Diet. 2016;29(4):427-33.
13. Ramesh S et al; Importance of healthcare dietitians' communication skills. International Journal of Advance Research, Ideas and Innovations in Technology 2019 ISSN: 2454-13.
14. Nava E, Orecchia G. L'elefante Blu, Edizioni Carthusia, 2019.
15. Dalla Valle M. Biblioterapia. Strumenti applicativi per le diverse professioni. QuiEdit. 2018, Verona.

Mirko Pinotti
Professore Ordinario di biologia molecolare, Direttore del Dipartimento di Scienze della Vita e Biotecnologie, Università degli Studi di Ferrara



Le nuove frontiere della terapia genica: il modello dell'emofilia B

Origine e manifestazioni cliniche

L'emofilia B (HB) appartiene alle malattie emorragiche causate dal difetto di fattori della coagulazione del sangue. In particolare, l'emofilia B è dovuta al difetto del fattore IX (FIX), ed è anche nota come "malattia reale" perché trasmessa dalla Regina Vittoria alle dinastie reali d'Europa. HB è una rara malattia recessiva legata al cromosoma X, il che spiega perché colpisce esclusivamente i maschi.
A seconda della riduzione dei livelli plasmatici di FIX, HB può essere lieve, moderata o severa, e nei casi più gravi può portare ad invalidità e/o emorragie fatali.

Le terapie correnti ed i farmaci innovativi

Il trattamento consiste nella somministrazione per via endovenosa del FIX (terapia sostitutiva), ora prodotto mediante tecnologie del DNA ricombinante. Il paziente lieve può essere trattato al bisogno, generalmente in seguito a traumi o prima di interventi chirurgici.
Per prevenire sanguinamenti nei pazienti severi si opta per la profilassi che, a causa della breve emivita del FIX, prevede iniezioni ripetute, anche due volte alla settimana. Per questo sono ora disponibili varianti del FIX ad emivita prolungata che permettono di ridurre la frequenza delle iniezioni.

Molti studi clinici con AAV-FIX suggeriscono che l'obiettivo della terapia genica di modificare il paradigma della cura di HB potrebbe presto essere realizzato

Sono anche stati sviluppati farmaci che "forzano" la coagulazione con il fattore VII attivato (agenti bypassanti) oppure inibitori (brevi molecole di RNA -small interfering RNA, siRNA, anticorpi monoclonali) degli inibitori fisiologici quali antitrombina e TFPI ("terapie non sostitutive", trattamento sottocutaneo), utili anche nei casi in cui la terapia sostitutiva inneschi la produzione di anticorpi diretti contro il fattore IX infuso ("inibitori") che ne neutralizzano l'effetto.

La terapia genica

Ancorché migliorate, le terapie suddette richiedono trattamenti ripetuti per tutta la vita del paziente. *Perché allora non risolvere il problema alla radice introducendo una copia corretta del gene del FIX nelle cellule del paziente per far produrre il FIX ed avere una cura definitiva con un solo trattamento?* È proprio questo il fine della terapia genica. L'in-



Di recente sono emerse nuove terapie per HB, ma la terapia genica è unica per il potenziale di trattamento in grado di modificare la malattia o addirittura curarla

gegneria genica ci permette ora di manipolare i geni in modo molto fine, ci serve "solo" un "cavallo di Troia" capace di veicolarli efficientemente nelle cellule difettive del paziente, ed in questo i virus sono uno strumento formidabile.
Interessante notare come alcuni sottotipi (serotipi) del virus adeno-associato (AAV), che non è patogeno per l'uomo, hanno uno spiccato tropismo per gli epatociti, sede fisiologica di sintesi del FIX. Il virus AAV è stato quindi addomesticato rimuovendo i geni non necessari ed introducendo la sequenza "codificante" il FIX umano (AAV-FIX).
E proprio nel 2011, in Inghilterra, è stata condotta la prima sperimentazione di successo in cui 6 pazienti emofilici B sono stati trattati con una singola iniezione endovenosa (terapia genica diretta) di AAV-FIX ed è stato dimostrato come negli anni successivi, ancorché a livelli ancora ridotti (2-5% del normale), il FIX era presente nel sangue, con una marcata riduzione dei sanguinamenti e necessità di terapia sostitutiva. Si è quindi cercato di trovare/creare AAV più efficienti o migliorare il FIX per renderlo più attivo, per ridurre la dose di AAV-FIX.
E proprio in pazienti trombotici è stata scoperta una variante del FIX (FIX_{Padua}) otto volte più attiva del normale. La recente sperimentazione clinica con AAV-FIX_{Padua} ha mostrato come una singola iniezione porti al marcato e persistente aumento di livelli di FIX attivo (fino al 60% del normale), abbondantemente oltre la soglia considerata terapeutica, e numerose sperimentazioni con differenti piattaforme di AAV-FIX sono in corso.

Ostacoli e prospettive future

Nel prossimo futuro la terapia genica dovrebbe essere fruibile dai pazienti con HB, cosi come lo è per altre patologie monogeniche come immunodeficienza congenita combinata (ADA-SCID), atrofia muscolare spinale o forme di distrofia ereditaria della retina.
Esistono tuttavia ancora ostacoli nell'utilizzo degli AAV quali ad esempio:

- la possibile presenza nei pazienti di anticorpi contro AAV, che neutralizzerebbero l'AAV terapeutico
- lo sviluppo di anticorpi anti-AAV dopo la prima iniezione, che interferirebbero con un secondo trattamento
- la necessità di ridurre la dose di AAV terapeutico per aumentarne il profilo sicurezza, ed a questo i ricercatori stanno attivamente lavorando, oltre che esplorare altri virus (lentivirus) oppure tentare una veicolazione non virale.

Cionondimeno, grandi passi avanti sono stati anche fatti con il "genome editing" per inserire copia del gene del FIX nel genoma, e la sperimentazione clinica è in corso.
Certamente, le conoscenze acquisite con la terapia genica di HB hanno permesso di avanzare efficacemente nell'emofilia A, la coagulopatia più frequente e dovuta alla deficienza di fattore VIII, e si è in attesa dei risultati definitivi delle diverse sperimentazioni in corso.

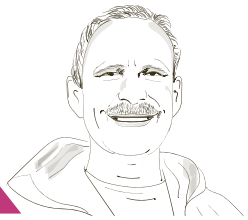
Conclusioni

Nel prossimo futuro i pazienti con emofilia B avranno a disposizione terapie che spaziano da FIX a lunga emivita oppure terapie non sostitutive a somministrazione sottocutanea fino alla terapia genica. Ciò consentirà loro, sotto la qualificata guida dei clinici, di optare per la strategia migliore sulla base delle specificità, e lo stesso auspicabilmente sarà per moltissime altre malattie genetiche.

Bibliografia

- Butterfield JSS, Hege KM, Herzog RW, Kaczmarek R. A Molecular Revolution in the Treatment of Hemophilia. Mol Ther. 2020;28(4):997-1015.
- Mancuso ME, Mahlangu JN, Pipe SW. The changing treatment landscape in haemophilia: from standard half-life clotting factor concentrates to gene editing. Lancet. 2021;397(10274):630-640.

Arrigo Schieppati
Centro di Coordinamento Rete Regionale Malattie Rare, Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS, Ranica (BG)



Il vaccino anti-COVID-19 nelle malattie rare: cosa dobbiamo sapere

Il 2020 è stato l'anno della grande paura. L'esplosione della pandemia ha portato con sé dolore e morte, in una misura ignota in Europa dagli anni della seconda guerra mondiale. Dall'inizio stimato della pandemia sono stati registrati più di 270 milioni di contagi, e più di 5,3 milioni di morti (1).
Nel nostro paese i casi registrati sono stati 5,2 milioni, e i morti più di 130 mila (2). Secondo l'ISTAT nel 2020 il COVID-19 ha determinato un eccesso di mortalità del 9% (3)! Il 2020 è stato però anche l'anno della speranza di sconfiggere la pandemia grazie alla messa a punto, avvenuta in tempi incredibilmente rapidi, di vaccini efficaci, cui ha fatto seguito una campagna che nel corso di quasi un anno ha raggiunto una immunizzazione parziale (una dose di vaccino) nell'88% della popolazione italiana, e completa (due dosi) nell'85%, mentre già il 56% dei cittadini ha ricevuto il richiamo (4). Questi dati si comparano bene con quelli del resto dell'Europa, mentre sappiamo che i paesi poveri sono di gran lunga indietro nella corsa alla immunità di popolazione.

Le categorie prioritarie

Quando nel corso dell'anno 2020 si stava avvicinando il momento tanto atteso dell'inizio della campagna di vaccinazione, la grande questione che si poneva – considerato che l'approvvigionamento del vaccino e la sua somministrazione non potevano essere garantiti a tutti subito - era quella di stabilire chi vaccinare per primo. Sembrava logico che per primi fossero i sanitari e chi poteva essere più esposto al rischio di infettarsi e al tempo stesso ricopriva un ruolo fondamentale per garantire la salute e la sicurezza di tutti: quindi anche forze dell'ordine, vigili del fuoco ecc. Subito dopo dovevano essere rapidamente posti in sicurezza i "fragili" o "vulnerabili", cioè i soggetti che rischiano molto più di altri di avere forme gravi o fatali di COVID-19. È emerso dalla letteratura che erano a maggior rischio di malattia grave o morte anziani, disabili gravi, pazienti affetti da più malattie croniche. E malati rari. Ma quali? La Federazione Italiana Malattie Rare, UNIAMO, ha sollecitato il Ministero a stabilire una priorità nell'accesso al vaccino per i pazienti rari (5). Il Tavolo interregionale per le malattie rare nel Marzo 2021 ha redatto una lista di 115 condizioni rare a cui assegnare la priorità nell'accesso al vaccino (6).
Anche i coordinatori delle Reti Europee di Riferimento (ERN) hanno affrontato l'argomento, e sottoscritto un documento che indica le priorità da rispettare nella programmazione delle vaccinazioni. L'elenco includeva le malattie rare degli apparati/sistemi respiratorio, cardiovascolare, immunologico, endocrino, metabolico (7). Entrambi i documenti suggerivano anche di includere genitori e caregiver tra le categorie di soggetti da vaccinare subito, considerato che i piccoli pazienti erano allora esclusi dalla vaccinazione ed era fondamentale proteggere dal contagio chi li cura. La campagna di vaccinazione ha accelerato, e dunque non si è più trattato di discutere di priorità, né di denunciare ritardi nella distribuzione dei vaccini: il vero problema è diventato il raggiungimento dell'obiettivo di una estensione della copertura a tutta (o quasi) la popolazione.

Nel Marzo 2021 il Tavolo interregionale ha redatto una lista di 115 condizioni rare a cui assegnare la priorità nell'accesso al vaccino

Salvo eccezioni molto limitate, per le persone con malattia rara non vi sono controindicazioni assolute al vaccino

Il vaccino ha alimentato la speranza, ma è stato anche accompagnato dalla progressiva crescita di fenomeni di diffidenza fino al rifiuto. Abbiamo visto come c'è chi resiste alla vaccinazione per le ragioni più assurde, ma anche chi è semplicemente timoroso degli effetti indesiderati dei vaccini.
Non sappiamo quanti malati rari condividano queste posizioni di rifiuto o di timore dei vaccini. Un censimento condotto da UNIAMO, ha documentato che solo il 3.4% degli interpellati non aveva intenzione di sottoporsi alla vaccinazione, una percentuale esigua che suggerisce che i malati rari hanno piena coscienza dell'importanza della vaccinazione (8).
Quali siano oggi i dati di copertura della immunizzazione non è noto: coloro che non si sono sottoposti alla vaccinazione o non hanno completato il ciclo vaccinale ora si trovano nella condizione di sottoporsi ai ripetuti tamponi per ottenere il green pass. A meno che siano esentati perché presentano una controindicazione alla vaccinazione o alla somministrazione della seconda dose perché hanno manifestato una reazione alla prima.
Il Ministero della Salute in una circolare ha stabilito che l'esenzione venga rilasciata "*nel caso in cui la vaccinazione stessa venga omessa o differita per la presenza di specifiche condizioni cliniche documentate, che la controindichino in maniera permanente o temporanea*". La circolare precisa che "*le certificazioni potranno essere rilasciate direttamente dai medici vaccinatori dei Servizi vaccinali delle Aziende ed Enti dei Servizi Sanitari Regionali o dai Medici di Medicina Generale o Pediatri di Libera Scelta dell'assistito che operano nell'ambito della campagna di vaccinazione anti-SARS-CoV-2 nazionale*".
Ma quali sono le controindicazioni certe alla vaccinazione e le reazioni avverse che suggeriscono di non completare il ciclo vaccinale? I coordinatori delle ERN affermano che per nessuna malattia rara vi è una controindicazione assoluta alla vaccinazione. Si considera prudente non vaccinare i pazienti affetti da malattie neuromuscolari che possono essere candidati a terapia genica con vettori virali ad Adenovirus e in generale i pazienti che sono coinvolti in terapie geniche sperimentali: eccezioni veramente molto particolari ed estremamente limitate.
Per i pazienti con malattie rare valgono dunque le stesse controindicazioni che si applicano a tutti quanti: quando è documentata una reazione allergica severa alla prima dose di vaccino, o quando sia nota una storia di reazione allergica in occasione di somministrazione di altri vaccini che contengono componenti presenti nei vaccini anti-COVID-19.

Il documento dei CDC

I Centers for Disease Control (CDC) degli Stati Uniti hanno prodotto un documento che esamina molti aspetti in tema di vaccinazione anti-COVID-19 (9).

tab. 1 **Suggerimenti in caso di reazioni avverse dopo la vaccinazione (9)**

Controindicazione alla vaccinazione	Vaccinare con precauzione	Procedere alla vaccinazione
Storia di: - Reazione allergica grave - Reazione allergica immediata di qualunque gravità dopo la prima dose o precendente reazione nota a componenti del vaccino anti-COVID-19	Le persone che non hanno una controindicazione certa, ma hanno una storia di: - Reazione allergica immediata ad altri vaccini o terapie infusionali	Per le persone che non hanno controindicazioni, o necessitano di precauzioni, ma hanno una storia di: - Allergie a farmaci per via orale - Allergie alimentari, o verso animali, insetti, reagenti chimici, lattice ecc. - Storia familiare di allergie
Azione da intraprendere: - Non procedere a vaccinazione - Valutazione allergologica - Alternativa al vaccino a mRNA: possono essere vaccinati con precauzione con un vaccino a vettore virale	Nota: Pazienti con controindicazioni al vaccino Azione da intraprendere: - Valutazione del rischio - Valutazione allergologica - Osservazione di 30 minuti post-vaccinazione	Azioni da intraprendere: - Osservazione di 30 minuti post-vaccinazione: nelle persone con storia di anafilassi - Osservazione di 15 minuti: in tutti gli altri

tab. 2 **Riassunto delle reazioni avverse a breve termine alla vaccinazione contro COVID-19 (9)**

	Reazione allergica	Reazione vasovagale	Effetti collaterali (locali o sistemici)
Tempo dalla vaccinazione	Entro 15-30 minuti	Entro 15 minuti	Da 1 a 3 giorni
Segni e sintomi			
Costituzionali	Senso di morte imminente	Sensazione di caldo o freddo	Febbre, brividi, stanchezza
Cutanei	Prurito, orticaria, angioedema, vampate	Pallore, diaforesi, cute fredda, calore al volto	Dolore, eritema e/o gonfiore nel sito dell'iniezione; linfoadenopatia dal lato dell'iniezione
Neurologici	Confusione, disorientamento, vertigine, debolezza, testa "vuota", perdita di coscienza	Vertigine, testa "vuota", sincope, alterazioni della visione e dell'udito	Mal di testa
Respiratori	Mancanza di fiato, broncospasmo, stridore, ipossia	Variabile: se accompagnata da attacco di ansia, si ha aumento della frequenza respiratoria	NDP
Cardiovascolari	Ipotensione, tachicardia	Variabile: ipotensione e bradicardia in associazione alla sincope	NDP
Gastrointestinali	Nausea, vomito, crampi addominali, diarrea	Nausea, vomito	Vomito, diarrea (possibili)
Muscolari	NDP	NDP	Mialgie, artralgie
Indicazioni sulla 2ª dose			
È raccomandata la 2ª dose di vaccino a mRNA?	NO	SI	SI

NDP: nulla di patologico

La tabella 1 descrive il triage raccomandato per persone che riferiscono una storia di reazioni allergiche. Il documento suggerisce a seconda della storia clinica se sia indicato evitare la vaccinazione, se sia possibile eseguirla con precauzioni, o se invece si possa procedere alla somministrazione del vaccino.
Nello stesso documento gli esperti del CDC dettagliano le caratteristiche delle reazioni al vaccino, distinguendo tra reazioni anafilattiche, reazioni vasovagali, e reazioni locali o sistemiche (Tab. 2).
In conclusione, penso che si possa affermare che sulla base delle attuali evidenze accumulate in 10 mesi di pratica vaccinale, con centinaia di milioni di dosi di vaccino somministrate in tutto il mondo, le controindicazioni vere alla immunizzazione sono molto limitate, e non hanno direttamente a che vedere con la natura delle condizioni cliniche preesistenti, incluse le malattie rare, di qualunque tipo esse siano.

Bibliografia

1. The New York Times. Coronavirus World Map: Tracking the Global Outbreak. https://www.nytimes.com/interactive/2021/world/covid-cases.html (Accesso 14/12/2021).
2. Istituto Superiore di Sanità. Epidemia COVID-19. Aggiornamento nazionale 7 Dicembre 2021. https://www.epicentro.iss.it/coronavirus/bollettino/Bollettino-sorveglianza-integrata-COVID-19_7-dicembre-2021.pdf (Accesso 14/12/2021).
3. Il Sole 24Ore. Covid, Istat: nel 2020 mortalità più alta mai registrata dal dopoguerra. https://www.ilsole24ore.com/art/covid-istat-2020-mortalita-piu-alta-mai-registrata-dopoguerra-AEq36QP?refresh_ce=1 (Accesso 14/12/2021).
4. Presidenza del Consiglio dei Ministri. Commissario Straordinario COVID-19. Ministero della Salute. Report Vaccini Anti COVID-19. Aggiornato al 13/12/2021. https://www.governo.it/it/cscovid19/report-vaccini/ (Accesso 14/12/2021).
5. UNIAMO. Lettera della Federazione al Ministro Speranza: priorità vaccini anche per i malati rari. https://uniamo.org/lettera-della-federazione-al-ministro-speranza-priorita-vaccini-anche-per-i-malati-rari/
6. OMAR Osservatorio Malattie Rare. Malattie rare e vaccino Covid-19, ecco i codici di esenzione delle patologie con la massima priorità. https://www.osservatoriomalattierare.it/news/attualita/17264-malattie-rare-e-vaccino-covid-19-ecco-i-codici-di-esenzione-delle-patologie-con-la-massima-priorita (Accesso 14/12/2021).
7. Summary of the view of all ERNs on priorities and contra-indications for COVID-19 vaccinations. https://endo-ern.eu/it/summary-of-the-view-of-all-erns-on-priorities-and-contra-indications-for-covid-19-vaccinations/ (Accesso 14/12/2021).
8. Ufficio stampa UNIAMO Federazione Malattie Rare. Malattie rare e Covid-19: dati positivi ma ancora criticità per accesso a vaccini. https://uniamo.org/wp-content/uploads/2021/05/Malattie-Rare-e-Covid19_-dati-positivi-ma-ancora-criticita-per-pazienti-e-caregiver-per-accesso-ai-vaccini.pdf (Accesso 14/12/2021).
9. Centers for Disease Control and Prevention. Interim Clinical Considerations for Use of COVID-19 Vaccines Currently Approved or Authorized in the United States. https://www.cdc.gov/vaccines/covid-19/clinical-considerations/covid-19-vaccines-us.html#Contraindications (Accesso 14/12/2021).

Rossella Parini
Consulente medico-scientifico per ASST San Gerardo, Ambulatorio Malattie Rare dell'adulto, Monza e per Ospedale San Raffaele, Milano



Screening neonatale: la situazione attuale in 51 Paesi della regione Europea

Neonatal Screening in Europe Revisited: An ISNS Perspective on the Current State and Developments Since 2010

Loeber JG, Platis D, Zetterström RH, et al. International Journal of Neonatal Screening 2021;7-15.

Riassunto

L'update della International Society for Neonatal Screening (ISNS) sui programmi di screening neonatale (NBS) nei Paesi Europei, dal 2010 al 2020 raccoglie dati da 51 Paesi per lo più dell'Europa geografica. La popolazione totale di questi Paesi nel 2019 era di 915 milioni con 10.9 milioni di neonati. In Europa l'NBS è iniziato negli anni '60 e si è diffuso da Ovest a Est nelle successive 4 decadi. Attualmente solo Albania, Kosovo e Tajikistan non hanno programmi centralizzati di NBS.

Dagli anni '90 l'evoluzione delle tecniche di laboratorio (principalmente spettrometria di massa tandem–MS/MS) ha ampliato progressivamente l'elenco delle condizioni sottoposte a screening *modificando e allargando i criteri iniziali di Wilson e Jungner. La copertura di NBS attuale nella maggioranza dei Paesi è superiore al 90% con alcuni Stati che raggiungono il 99% pur senza obbligatorietà dello* screening *(l'Italia su questo è un'eccezione).*

Negli ultimi 10 anni c'è stata una parziale razionalizzazione del numero dei laboratori nei vari Stati (ridotti sia in Italia che in Francia) e alcuni Stati hanno abbandonato lo screening *da cordone per uniformarsi e passare a prelievo da tallone su cartoncino (dried blood spot-DBS); il numero di Stati che offre materiale informativo ai genitori è passato dal 66% al 94%. Il consenso informato è richiesto nel 64% dei Paesi, come nel 2010, e il consenso per la conservazione del campione solo nel 30%. La mediana del tempo di campionamento da tallone è tra 48 e 72 ore (raccomandato non più di 72 ore) e il tempo di transizione, cioè tra prelievo ed analisi, nella maggior parte dei Paesi è correttamente di 2-3 giorni. Il tempo di conservazione del campione è variabile, da pochi mesi in Germania e Ucraina a 5 o più anni nella maggior parte dei Paesi. Alcuni Paesi rendono i risultati disponibili online o per email, altri trasmettono i risultati dello* screening *al medico curante o alla neonatologia di riferimento che li comunicano ai genitori solo in caso sia necessario un ricovero o un secondo prelievo.*

Dei 48 Paesi con programmi centralizzati di NBS, attualmente 47 hanno lo screening *per la fenilchetonuria (escluso Montenegro) e 47 tranne la Moldova fanno lo* screening *per l'ipotiroidismo congenito. Lo screening per la fibrosi cistica e la sindrome adrenogenitale (CAH) sono ora disponibili nel 50% dei Paesi, come pure, grazie all'introduzione di MS/MS anche gli screening per aminoacidopatie (leucinosi, Tirosinemia tipo 1, Citrullinemia tipo 1), acidosi organiche (aciduria glutarica tipo 1, acidemia isovalerica, acidemia propionica e metilmalonica) e difetti della beta-ossidazione (difetti di acil-CoA deidrogenasi a catena media o MCAD, difetti di idrossiacilCoA deidrogenasi a catena lunga o LCHAD, difetti di acil-CoA deidrogenasi a catena molto lunga o VLCAD). Per altre condizioni identificabili con lo* screening *in MS/MS, il cui fenotipo è lieve o ambiguo o non chiaramente correlato alla presenza o assenza del metabolita identificato, la maggior parte dei Paesi ha scelto di non screenare perché*

ciò può causare un inutile stress alla famiglia. Un esempio è SCAD (deficit di acil-CoA deidrogenasi a catena corta), che è incluso tra i difetti screenati solo in 5 Paesi tra cui l'Italia. Sono aumentati anche i Paesi in cui è disponibile lo screening per galattosemia e deficit di biotinidasi. Nell'ultima decade hanno avuto sempre maggiore attenzione la SCID (immunodeficienza combinata severa) e X-ALD (adrenoleucodistrofia X-linked). Attualmente 7 Paesi fanno lo screening di routine per SCID e sono in corso in altri Paesi progetti locali o pilota per entrambe le patologie.

Per quanto riguarda le malattie da accumulo lisosomiale in Europa è diffusa l'opinione che non si abbia sufficiente evidenza per iniziare lo screening di massa. In Italia esiste un progetto pilota per 4 patologie lisosomiali che coinvolge due regioni, i Paesi Bassi hanno iniziato nel 2021 lo screening per la mucopolisaccaridosi di tipo I.

Gli sviluppi attesi a breve termine riguardano l'aggiunta di varie condizioni allo screening in alcuni Paesi, ad esempio CAH in Italia e Ungheria e galattosemia in Estonia. Dal punto di vista del laboratorio vanno considerati importanti avanzamenti l'estensione dell'utilizzo di MS/MS per altre patologie (es. emoglobinopatie) in alcuni Paesi, l'introduzione di NGS (next generation sequencing) e l'uso, soprattutto nei Paesi nordici, dell'applicazione postanalitica di R4S/CLIR [Region 4 Stork (R4S) and Collaborative Laboratory Integrated Reports (CLIR)]. Con questo sistema, i risultati di differenti analiti sono inclusi in un calcolo di probabilità che porta ad una migliore stima della probabilità che ci si trovi realmente di fronte ad una certa malattia. Le prospettive future più interessanti si basano sugli sviluppi metodologici e logistici: sono poco utilizzati in Europa la spettrometria di massa ad alta risoluzione per costruire profili di metaboliti, e CLIR per giungere ad una migliore valutazione del rischio. Si prevede che venga sempre più utilizzato NGS. Dal punto di vista logistico si prevede l'inserimento dei dati dei pazienti su un portale e non a mano sul cartoncino di Guthrie.

Commento

Da questa survey emerge il grande fermento che coinvolge i programmi di NBS nei vari Paesi dove, in misura maggiore o minore, si osservano continui progressi tecnologici. I risultati mostrano che i Paesi con tecniche più avanzate e con un maggior numero di condizioni testate sono quelli dell'Unione Europea, che dimostrano di rappresentare una comunità uniforme con scelte grossolanamente simili. Nonostante ciò questi Paesi non si sono dati alcuna regola o direttiva comunitaria e siamo ora in una condizione in cui le malattie screenate, i metodi analitici e di raccolta dei dati, sono diversi da un Paese all'altro ed è molto difficile riuscire a verificare la performance dello screening per la singola malattia rara a livello europeo. Sarebbe utile unificare almeno in parte alcuni aspetti per avere la possibilità di analizzare meglio i dati e ottenere informazioni a lungo termine sui risultati dello screening anche in termini di miglioramento della qualità di vita. Si nota la differenza nel numero di condizioni screenate nei vari Paesi della UE, che vanno da 6 in Francia a 31 in Italia, nonostante la vicinanza di intenti e cultura all'interno della UE. Le differenze tra Paesi rispetto ai pannelli di patologie screenate sono molto ampie e non possono essere spiegate solo da fattori economici o da diverse frequenze delle patologie, in queste decisioni entrano gli orientamenti culturali nel singolo Paese, la volontà di intraprendere avanzamenti tecnologici, i rapporti dell'agenzia di screening con il governo centrale. Colpisce anche che in questo articolo non si faccia neppure un cenno allo screening del portatore che si sta sviluppando in molte regioni europee su canali rigorosamente di sanità privata. Lo screening neonatale e quello del portatore sono ovviamente interconnessi e sarebbe utile che i differenti operatori si incontrassero per parlare di programmi complessivi di screening che includono sia il neonato che la coppia a rischio.

In conclusione, lo sviluppo di sempre maggiori attività di screening che coinvolgono sempre più condizioni patologiche può essere visto come positivo, ma è assolutamente necessario uno sforzo comune, almeno dei Paesi UE, per essere in grado di analizzare i risultati dello screening (falsi positivi e falsi negativi, impatto sulle famiglie, follow-up a lungo termine) e prendere in merito decisioni di salute pubblica pesando, a ragion veduta, vantaggi e svantaggi. Come affermano gli autori, nonostante sollecitazioni, non sono mai state emanate direttive centralizzate dall'Unione Europea, ma possiamo sperare per i prossimi anni nell'azione da parte degli ERN.

Simona Bellagambi
Membro del Consiglio Direttivo EURORDIS Rare Diseases Europe



La Giornata delle Malattie Rare

Mentre iniziavo questo articolo sulla Giornata delle Malattie Rare, ci è giunta la notizia dell'adozione da parte dell'Assemblea generale delle Nazioni Unite della prima Risoluzione che riconosce il diritto all'equità per gli oltre 300 milioni di persone che vivono con una malattia rara in tutto il mondo e le loro famiglie.

La Risoluzione è stata l'importantissimo risultato di un'azione coordinata e instancabile guidata dai partner della società civile, tra cui il Comitato delle ONG per le malattie rare, RDI Rare Diseases International ed EURORDIS Rare Diseases Europe, e ha coinvolto gruppi nazionali di malattie rare attivi in oltre 100 Paesi, incluso UNIAMO Federazione Italiana Malattie Rare, che ha ottenuto il supporto della Italia. Si concentra sull'importanza della non discriminazione e porta avanti i pilastri chiave degli obiettivi di sviluppo sostenibile (OSS) delle Nazioni Unite, che includono l'accesso all'istruzione e al lavoro dignitoso, la riduzione della povertà, la lotta alla disuguaglianza di genere e il sostegno alla partecipazione nella società. Questo si somma alla Dichiarazione politica adottata nel Settembre 2019, sempre dall'Assemblea Generale ONU, sulla copertura sanitaria universale (UHC) che includeva una menzione alle malattie rare.

Vi potreste chiedere cosa c'entri questo con la RDD Rare Disease Day – Giornata delle Malattie Rare. Per me è evidente quanto anche questa celebrazione, iniziata nel 2008 a livello europeo per poi diventare nel corso degli anni un evento mondiale, abbia fortemente contribuito a far crescere visibilità, conoscenza e sensibilità su questo tema nella società ma anche tra le Istituzioni e i decisori politici nazionali e internazionali.

Allo stesso tempo è servita a raggiungere le persone più isolate, quelle che ancora non si sentivano parte o non sape-

www.rarediseaseday.org



La RDD ha contribuito a costruire una comunità internazionale globale di malattie rare, unita negli obiettivi oggi inclusi nella Risoluzione ONU

Negli ultimi anni la campagna Global Chain of Lights, attraverso l'illuminazione di edifici e monumenti simbolici, accende le luci sulle malattie rare

vano di far parte di una comunità di 300 milioni di persone nel mondo. La Giornata delle Malattie Rare ha svolto anche un ruolo fondamentale nella costruzione di una comunità internazionale di malattie rare che fosse traversale a tutte le malattie, globale e diversificata, ma unita negli obiettivi che sono esattamente quelli oggi inclusi nella Risoluzione ONU.

L'evoluzione del ruolo di EURORDIS

L'attività di supporto svolta da EURORDIS per l'organizzazione della Giornata ha subito, negli anni, una notevole evoluzione per rispondere alla crescita del movimento delle malattie rare che nei vari Paesi ha cominciato ad avere la propria agenda politica con le proprie priorità. Se nei primi anni, ogni anno, EURORDIS elaborava il tema, lo slogan, il poster e il video su cui organizzare i vari eventi nazionali e che riguardavano prioritariamente le necessità sanitarie e di sviluppo e accesso ai farmaci e alle cure, gradualmente, con il coinvolgimento di Paesi in tutti i continenti, il lavoro di sviluppo del messaggio è diventato frutto di una co-creazione con le Alleanze nazionali a livello globale. Siamo quindi passati dalla necessità di indicazioni e suggerimenti molto specifici, sempre poi approvati dal Consiglio delle Alleanze, agli ultimi anni, in cui il messaggio e gli strumenti di comunicazione rispondono alle più ampie e quindi diverse esigenze globali. Il messaggio comune è diventato una "causa trasversale e pluriennale" cioè equità declinata poi in ogni Paese a seconda delle proprie priorità. Il video, il poster e i post delle varie reti social, sempre comuni per rafforzare la voce unica delle persone con malattie rare, rappresentano le nostre storie.

Ogni anno si aggiungono altre testimonianze che indipendentemente dalla patologia o dal Paese di provenienza raccontano la nostra vita e le nostre sfide comuni. Negli ultimi 3 anni la nostra comunità ha trovato nella Global Chain of Lights, l'illuminazione di edifici e monumenti più o meno famosi nel mondo ma sicuramente simbolici, un ulteriore strumento per aumentare la visibilità sulla nostra causa: oltre 500 quelli che si sono accesi intorno al 28 Febbraio 2021. UNIAMO in Italia ha iniziato con il Colosseo nel 2020 invitando tutte le Associazioni ad attivarsi a livello locale raggiungendo oltre 200 luoghi illuminati nel 2021, dalla Torre di Pisa alla Mole Antonelliana, da Sud a Nord.

Accendiamo l'Italia il prossimo 28 Febbraio!



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®