ISSN: 2612-2588

MR la Rivista

La Rivista Italiana delle Malattie Rare



review

Colangite biliare primitiva

Alcaptonuria: focus su una malattia genetica ultra-rara

Miastenia gravis

il caso clinico

Rachitismo ipofosfatemico X-linked

Gemelli affetti da retinoschisi congenita X-linked e sindrome di Brown

ricerca e innovazione

Terapie a RNA: quando la copia è meglio dell'originale

anno VI
ottobre 2022
numero 3

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

BIOMARIN®
PKU

TOGETHER WE CAN DO MORE



Il nostro impegno nella gestione della fenilchetonuria (PKU) nasce dalla collaborazione che ci guida verso nuove possibilità di cura, l'innovazione scientifica e il supporto ai pazienti. Insieme possiamo andare oltre.

EU-PKU-00381 – Settembre 2022

sommario

la Rivista
La Rivista Italiana delle Malattie Rare

editoriale

Re-imparare a comunicare *B. Bembi* 5

review

Colangite biliare primitiva *A. Gambarotto, F. Malinverno* 7

Alcaptonuria: focus su una malattia genetica ultra-rara *A. Cianflone, D. Braconi, A. Santucci, R. Parini* 11

Miastenia gravis *A. Innocenti, F. Lanzani, E.C. Agostoni* 15

l'opinione

Il ruolo dell'industria del farmaco nello sviluppo delle linee guida per le malattie rare *S. Baldovino, S. Sciascia, R. Fenoglio, D. Roccatello* 19

il caso clinico

Rachitismo ipofosfatemico X-linked: nuovi approcci terapeutici nell'ambito delle terapie biologiche *G. Pelaia, A.G. Ferlito, L. Castaldo, A.F. Giannotta, S. Sestito, D. Concolino* 21

Gemelli affetti da retinoschisi congenita X-linked e sindrome di Brown *M. Mazza, L. Rombetto, A. Del Longo, G. Marsico* 25

pagina dismorfologica

La sindrome KBG *A. Carrer, M. Mariani* 28

ricerca e innovazione

Terapie a RNA: quando la copia è meglio dell'originale *S. Baldovino, D. Roccatello, S. Sciascia, E. Menegatti* 32

il farmaco

L'alcaptonuria: il lungo percorso per la terapia eziologica *M. Rigoldi, R. Parini* 34

Immagini rare

Vediamo solo quello che conosciamo: destrocardia e situs viscerum inversus *K. Giancaspero, R. Bracci, C. Cadar, M. Cioffi, P. Costanzo, V. Oddone, E. Brunello, D. Roccatello, S. Sciascia, S. Baldovino* 37

letteratura

Verso una terapia personalizzata per la miastenia gravis *S. Baldovino, E. Daina* 39

dalle reti europee

ERN BOND: la rete di riferimento europea delle malattie rare scheletriche *M. Gnoli, L. Casareto, L. Sangiorgi* 41

la voce delle associazioni

aimAKU - Associazione Italiana Malati di Alcaptonuria *M.R. Capeletti, S. Sestini* 44

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, Unità operativa complessa di pediatria specialistica e malattie rare, AOU "Mater Domini", 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

Gioacchino Scarano, Primario Emerito di Genetica Medica, Azienda Ospedaliera Rilievo Nazionale San Pio Benevento. Medico Genetista Clinico responsabile dell'Ambulatorio di Genetica Medica, Ospedale Monaldi, Azienda Ospedaliera Rilievo Nazionale dei Colli, Napoli

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; **Maurizio Scarpa**, Udine; **Antonio Toscano**, Messina; **Giuseppe Zampino**, Roma

norme per gli autori

I contributi spontanei (titolo e scaletta contenutistica) dovranno essere inviati esclusivamente via e-mail, alla Segreteria di Redazione di MR (arianna.nespolon@medpointsrl.it). Il Comitato di Redazione si riserva di valutarne la pubblicazione sulla testata, dandone pronto riscontro all'Autore.

per richiedere MR

Volete richiedere la Rivista Italiana delle Malattie Rare? Collegandovi alla sezione dedicata del sito **http://www.malattierare.eu/pages/richiediRivista** potrete accedere al modulo da compilare per ricevere gratuitamente la rivista al vostro indirizzo.

MR la Rivista
La Rivista Italiana delle Malattie Rare



Bruno Bembi Medico
Pediatra e Genetista, Trieste

editoriale

Re-imparare a comunicare

L'editoriale di questo numero nasce dopo la lettura di un articolo di Beppe Severgnini sul Corriere della Sera, che commentava il costume emergente dei medici a gettone (ed io che pensavo che il termine medico gettonato si riferisse a un medico bravo, un medico famoso).

Quali i moventi di questo "crimine sanitario", mi permetto di definirlo così: i soldi e la mancanza di riconoscimento. Il "gettone" va di pari passo con l'abbandono della sanità pubblica ed è un trend in continuo aumento nell'ultimo decennio. I giovani sembrano indirizzati dal bisogno di guadagnare per vivere (con facilità), i vecchi lasciano perché odiano il sistema ingrato e triturante che abbiamo realizzato. Tutto questo è stato amplificato dall'epoca del Covid.

Ricordo, molti anni fa passai un breve periodo a Bethesda, al National Institute of Health ed il collega che mi ospitava mi spiegò come il suo stipendio fosse più basso di quello dei medici operanti in altri ospedali, ma nonostante questo come lui si sentisse orgoglioso di fare parte di una comunità di ricercatori, il cui prestigio era riconosciuto dal governo con piccoli gesti concreti: la copertura assicurativa sanitaria e professionale, il benefit del parcheggio riservato e la cravatta d'ordinanza, richiesta sul lavoro ai medici quando indossavano il camice. Insomma, più poveri di altri ma riconosciuti e "ringraziati": un incentivo morale all'impegno.

Possiamo chiederci cosa c'entri questo con le malattie rare? C'entra eccome. Una prima conseguenza della rapida evoluzione dell'attuale trend si traduce nell'atteggiamento del "dobbiamo affrontare l'urgenza": l'urgenza quotidiana dei pronto soccorso, dei reparti di ricovero generale, delle rianimazioni, ecc. Si deve investire su questo e le malattie rare possono venire dopo, anzi nell'emergenza possono diventare un fastidio, un "lusso" che non possiamo permetterci e poi costano. Un'altra conseguenza, meno evidente ma più insidiosa, è la mancanza di giovani medici che si appassionino al settore e garantiscano il ricambio generazionale necessario. Un terzo punto verte sul messaggio che arriva a pazienti e famiglie: criticità, fatica e necessità di una costante lotta per mantenere il proprio diritto alla salute.

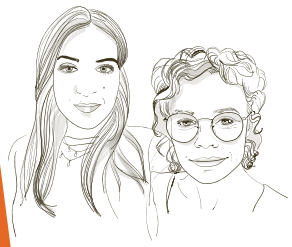
Invece una nota positiva che fa comprendere l'utilità di essere "europei" è l'impegno della rete europea per le malattie rare nel favorire la partecipazione di giovani medici a momenti di formazione e crescita, attraverso la programmazione di meeting comuni.

Un esempio concreto di questo è il sostegno economico che la rete MetabERN dà ai giovani medici per partecipare ad un momento di programmazione come il board meeting autunnale (Praga, 13-15 ottobre 2022) attraverso il programma "Exchange programme for young clinicians". Una possibilità importante per i temi che verranno trattati e gli aspetti organizzativi che ne deriveranno per un'integrazione delle reti nazionali: dagli screening di malattia al trattamento domiciliare, per finire con lo sviluppo di sistemi informatici "patient oriented".

Insomma puntare sulla motivazione e coinvolgimento dei giovani medici, come terapia per la nostra medicina; è un progetto che nel suo piccolo anche la nostra rivista si è posta con la promozione dei lavori di giovani, che trovino in MR una palestra per le sfide future.

Venendo a noi, vi presentiamo un altro numero ricco che fa il punto sull'alcaptonuria, una malattia rara del metabolismo, nelle sue articolazioni cliniche, di imaging e di terapia, per finire con la voce dell'Associazione dei Malati aimAKU.
La rubrica dei casi clinici presenta due differenti patologie ereditarie legate al cromosoma X: il rachitismo ipofosfatemico familiare, un'altra patologia dell'ambito metabolico, e la retinoschisi bilaterale X-linked, che ci traghetta nel campo delle malattie dell'apparato visivo.
Una sindrome rarissima, 200 casi descritti al mondo, è la sindrome KBG (da non confondersi con KGB) che il gruppo di Angelo Selicorni ci presenta nella pagina dismorfologica, anticipando l'intervento di Luca Sangiorgi su ERN BOND, la rete europea delle malattie scheletriche rare.
La miastenia gravis completa le review e per finire Simone Baldovino ci introduce alla tecnologia del mRNA, nuova frontiera non solo per la produzione di vaccini ma anche per la terapia di patologie rare dove esiste uno specifico deficit di molecole proteiche. Non resta altro che augurarvi, come sempre, una buona lettura!

Bruno Bembi



review

Anna Gambarotto[1], **Federica Malinverno**[2]
[1]Associazione Malattie Autoimmuni del Fegato (AMAF) Onlus; [2]UO Gastroenterologia, Ospedale San Gerardo ASST Monza

Colangite biliare primitiva

Epidemiologia

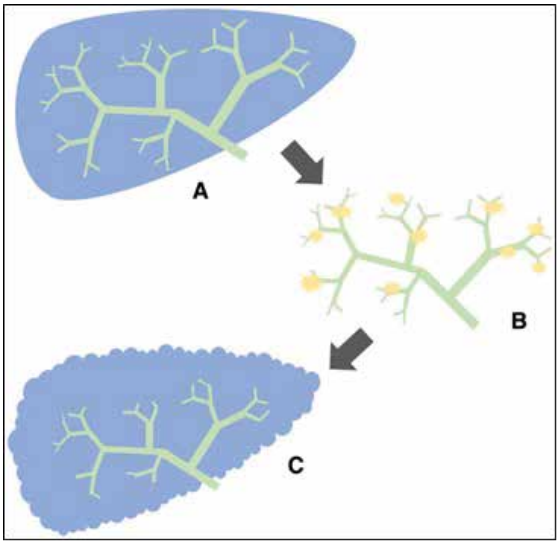
La colangite biliare primitiva (CBP), in precedenza nota come "cirrosi biliare primitiva", è una patologia cronica del fegato caratterizzata da una distruzione immunomediata dei piccoli dotti biliari intraepatici con conseguente infiammazione, colestasi, sviluppo di fibrosi e possibile evoluzione in cirrosi (Fig. 1).
È una malattia piuttosto rara, presente a livello globale nel mondo ma non uniformemente distribuita: in Europa, Nord America, Asia e Australia la prevalenza varia da 19.1 a 492 casi per milione di abitanti e l'incidenza tra 0.33 e 5.8 casi per milione di abitanti l'anno con un trend apparentemente in aumento nel tempo. La variabilità degli studi epidemiologici risente tuttavia di diversi fattori metodologici di ricerca e diagnostici.
È la più comune tra le malattie autoimmuni del fegato (epatite autoimmune, colangite sclerosante primitiva e forme IgG4 relate) ed è predominante nel sesso femminile, con un rapporto femmine:maschi variabile, in base agli studi, tra 9:1 e 2,5:1. L'età media di presentazione è 40-50 anni, sono stati descritti in letteratura medica solo quattro casi nella fascia pediatrica.

Patologia autoimmune del fegato, la CBP è caratterizzata da distruzione dei dotti biliari e conseguente infiammazione, colestasi e fibrosi

Patogenesi

L'eziopatogenesi della CBP è ad oggi ancora in gran parte sconosciuta e multifattoriale, dove possono giocare un ruolo fattori ambientali, una particolare suscettibilità genetica e alcuni meccanismi epigenetici.
La predisposizione genetica è stata dimostrata da vari studi su famiglie e gemelli con evidenza di un aumentato rischio di sviluppare CBP in parenti di primo ma anche di secondo e terzo grado. Gli studi GWAS (*genome-wide association studies*) hanno anch'essi sottolineato una forte associazione con alcuni loci genetici HLA classe II e altri loci di geni legati sempre in gran parte all'immunità.
Tra i fattori ambientali sono stati considerati infezioni batteriche e virali, xenobiotici come il fumo di sigaretta o altri inquinanti che, attraverso un

fig. 1 **CBP: estensione della infiammazione ed evoluzione in cirrosi**



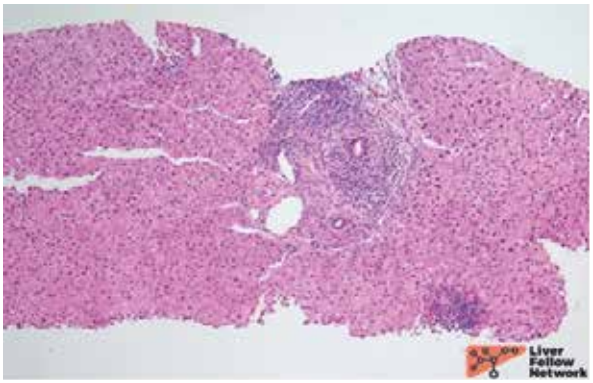
A - Fegato (blu) e albero biliare (verde) nella norma.

B - Infiammazione autoimmue dei piccoli dotti biliari con conseguente danno e perdita dei dotti stessi.

C - Graduale formazione di fibrosi e infine cirrosi.

Horwich BH. Clin Liver Dis (Hoboken). 2021

fig. 2 **Biopsia epatica a medio ingrandimento**



Spazio portale comprendente il dotto biliare, il ramo della vena porta e della vena epatica circondato da infiltrato infiammatorio.
Al centro dell'infiltrato infiammatorio è presente il dotto biliare con linfociti intraepiteliali.

https://liverfellow.org/post/pathology-pearls-post-7-primary-biliary-cholangitis

meccanismo di similitudine molecolare con i componenti della cellula biliare, possono innescare la risposta infiammatoria.
Il 90-95% dei pazienti affetti da CBP presentano anticorpi anti-mitocondrio (AMA). Questi anticorpi riconoscono una famiglia di enzimi (principalmente PDC-E2) localizzati nella membrana interna dei mitocondri e che vengono "erroneamente" espressi sulla membrana delle cellule epiteliali dei canalicoli biliari (BECs). Alcuni studi hanno inoltre evidenziato che un difettivo processo di apoptosi delle BECs possa anch'esso produrre autoantigeni.
Più recenti valutazioni hanno ipotizzato che un malfunzionamento di una pompa di membrana delle BECs, in particolare un trasportatore di ioni cloro/bicarbonato, possa essere il *primum movens* degli eventi immunologici e infiammatori.
Sono stati individuati alcuni processi epigenetici, quali i processi di metilazione del DNA e le alterazioni della produzione cellulare di microRNA, come fattori concausali nella CBP.
Ad oggi si sospetta inoltre che un importante ruolo patogenetico possa essere svolto dalle alterazioni del microbiota intestinale, secondarie alla dieta o alla alterata produzione di acidi biliari. Le alterate abitudini alimentari spiegherebbero la maggior prevalenza di patologia in Occidente e nell'emisfero settentrionale.

La diagnosi si basa sulla elevazione di ALP, presenza di AMA e di alterazioni istologiche nella biopsia epatica

Diagnosi

L'algoritmo diagnostico della CBP si basa su l'elevazione degli enzimi colestasici (in particolare fosfatasi alcalina, ALP e gammaGT, GGT), il riscontro di positività per gli autoanticorpi antimitocondrio (AMA) o di altri autoanticorpi specifici (anti-sp100 e anti-gp210) e le alterazioni istologiche tipiche nella biopsia epatica (Fig. 2). L'elevazione di ALP e la presenza di AMA sono indici abbastanza specifici, pertanto, il riscontro istologico si può utilizzare con scopo prognostico o identificativo/diagnostico nei casi complessi o dubbi. La biopsia epatica, infatti, si utilizza in pazienti che non presentano positività autoanticorpale tipica o con sospetta copresenza di altre eziologie di danno epatico (steatoepatite o epatite autoimmune), e si basa sulla valutazione dei dotti biliari intraepatici di piccolo-medio calibro degli spazi portali, dove si riscontrano una densa infiltrazione di cellule mononucleate e talvolta granulomi non infettivi.
Per valutare lo stadio di malattia alla diagnosi e durante il monitoraggio evolutivo ci si avvale, oltre che del dato bioptico, anche dell'andamento degli indici biochimici epatici (in particolare fosfatasi alcalina, bilirubina e indici di sintesi epatica) e dell'esecuzione di esami strumentali quali ecografia addome, TC o RM addome e FibroScan®.
Quest'ultima metodica di misurazione della *stiffness* (rigidità) epatica tramite ultrasuoni è sicura, non invasiva e di semplice esecuzione. Nei casi di fibrosi avanzata o di cirrosi è indispensabile l'esofagogastroduodenoscopia per la ricerca delle varici esofagee.
Di rilievo, si distinguono ad oggi 2 varianti clinicamente definite di CBP:

- **CBP-epatite autoimmune** (8-10% dei casi): si presenta con alcune caratteristiche istologiche e biochimiche e necessita anche di terapia steroidea e immunosoppressiva
- **CBP-variante duttopenica** (molto rara): caratterizzata da prurito e ittero e marcata alterazione degli indici di colestasi.

Sintomi, segni ed evoluzione

I pazienti con CBP possono essere asintomatici (nel 50% circa delle diagnosi) oppure riferire comunemente

astenia ingravescente e prurito. Altri sintomi includono: secchezza delle mucose o degli occhi, dolore addominale e dolore osteomuscolare.
La fatica non è predittiva di gravità della patologia, ed è variabile in funzione del sesso e dell'età del paziente. Non se ne conosce propriamente la causa, tuttavia si pensa che l'accumulo cerebrale di alcune sostanze tossiche provochi una disfunzione autonòmica, alterazione del sonno e disturbi della concentrazione.
Nelle fasi avanzate compaiono i sintomi e segni della cirrosi e dell'ipertensione portale quali ittero, edemi e ascite, sanguinamento da varici esofagee ed encefalopatia portosistemica.
Fino al 60% dei casi si presenta in associazione ad altre patologie autoimmuni quali la tiroidite (Hashimoto e Graves), la sindrome di Sjögren, la sclerodermia e il lupus eritematoso sistemico. Comunemente associate alla CBP sono l'osteoporosi e l'ipercolesterolemia, mentre una rara complicanza extraepatica può essere l'ipertensione polmonare che si manifesta solitamente con dispnea allo sforzo.
L'esame obiettivo aiuta a identificare la epato-splenomegalia e i segni di evoluzione (ittero, eritema palmo-plantare, alterazioni ungueali, perdita di massa muscolare…).

Trattamento

La diagnosi precoce e il conseguente avvio della terapia specifica (Fig. 3) permettono di rallentarne efficacemente l'evoluzione.

Acido ursodesossicolico (UDCA)

Ad oggi l'UDCA è considerato il trattamento di prima linea per questa patologia in tutto il mondo. Tale farmaco agisce riducendo la secrezione di acidi biliari idrofobici e stimolando la produzione di bicarbonato nella bile indi proteggendo i colangiociti e gli epatociti portali dagli effetti tossici della bile. Si prescrive con dosi di 13-15 mg/kg/die in cronico ed è ben tollerato. Il 30% circa dei pazienti non risponde completamente al trattamento con UDCA e pertanto sono disponibili trattamenti di seconda linea in associazione ad UDCA stesso.

Acido obeticolico (OCA)

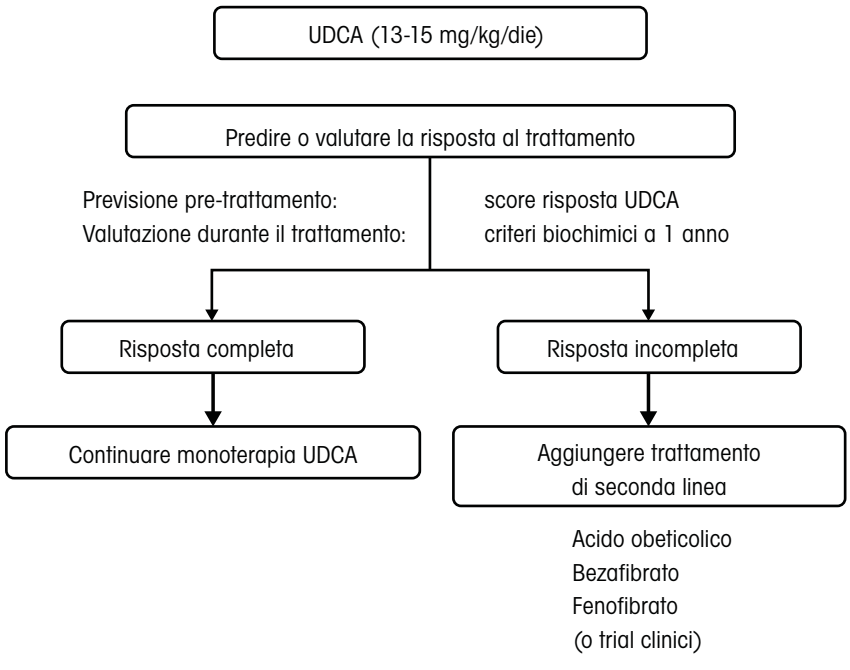
È un agonista selettivo del recettore X farnesoide (FXR), un recettore nucleare espresso nel fegato e nell'intestino: l'attivazione di FXR inibisce negli epatociti la sintesi di acidi biliari e aumenta la *clearance* degli acidi biliari dagli epatociti. Viene considerato come trattamento di seconda linea per pazienti non responsivi a solo UDCA in dosi 5–10 mg/die. Il tasso di risposta a OCA è circa del 50%. Il maggiore effetto collaterale è il prurito.

Fibrati

I fibrati, noti agenti ipolipemizzanti quali bezafibrato e fenofibrato, sono molecole agoniste dei recettori nucleari PPAR (recettori attivati dal proliferatore del perossisoma), la cui stimolazione diminuisce la produzione di acidi biliari e aumenta l'escrezione di fosfolipidi nella bile. Anch'essi

Il trattamento di prima linea è rappresentato dall'UDCA, somministrato per os giornalmente con dosi variabili in base al peso

fig. 3 **Flowchart terapeutica**



Tanaka A. Clin Mol Hepatol. 2021

Sono in corso ricerche per implementare le possibilità di cura anche per i pazienti complessi e con scarsa risposta terapeutica

sono considerati come terapia di seconda linea. Si sono rivelati efficaci anche nel diminuire il sintomo del prurito. Gli eventi avversi più frequenti sono le mialgie, l'elevazione delle transaminasi e della bilirubina.

Nuove terapie e farmaci sintomatici

Sono in corso, ad oggi, diversi studi sperimentali con nuove molecole terapeutiche (alcuni agonisti PPAR e di FXR o con altri meccanismi d'azione) che saranno disponibili nell'immediato futuro. Di recente sviluppo si segnalano anche farmaci per il trattamento del prurito e per l'astenia, i più frequenti sintomi associati alla CBP.

Trapianto epatico e tumore epatico

Ad oggi, la richiesta di trapianto per pazienti con CBP è fortemente diminuita dopo l'introduzione della terapia con UDCA. Recenti studi in ambito europeo hanno dimostrato infatti che la proporzione dei trapianti per CBP su totale si è ridotta dal 20% nel 1986 al 4% nel 2015. L'*outcome* dei pazienti trapiantati per CBP è buono, frequente è la ricorrenza della CBP su fegato trapiantato e l'assunzione preventiva di UDCA ne previene la recidiva.

La probabilità di sviluppo di un tumore primitivo epatico su forme avanzate di cirrosi da CBP è piuttosto rara.

Conclusioni

La colangite biliare primitiva è una patologia dinamica e multifattoriale con effetto distruttivo, infiammatorio e pro-fibrotico che colpisce inizialmente le piccole cellule epiteliali dei piccoli dotti biliari.

L'*outcome* dei pazienti con CBP è notevolmente migliorato grazie alle diagnosi precoci e ai nuovi trattamenti disponibili, tuttavia, ancora molti aspetti devono essere indagati col fine ultimo di trovare una cura efficace anche per i pazienti complessi e con scarsa risposta terapeutica.

La ricerca delle basi eziopatogenetiche di patologia potrebbe essere una chiave risolutiva.

Bibliografia

- Carbone, M. Primary biliary cholangitis: a multifaceted pathogenesis with potential therapeutic targets - J Hepatol 2020;73(4):965-966.
- European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis J Hepatol 2017 Jul;67(1):145-172.
- Tanaka, A. Current understanding of primary biliary cholangitis. Clin Mol Hepatol. 2021;27(1): 1–21.
- Lleo, A. Primary biliary cholangitis: a comprehensive overview Hepatol Int. 2017; 11(6):485–499.
- Rodrigues PM et al. Primary biliary cholangitis: A tale of epigenetically-induced secretory failure? J Hepatol. 2018;69(6):1371-1383.
- Corpechot C et al. Liver stiffness measurement by vibration-controlled transient elastography improves outcome prediction in primary biliary cholangitis. J Hepatol. 2022;S0168-8278(22)00411-1.
- Ronca V, et al. Precision medicine in primary biliary cholangitis. J Dig Dis. 2019;20(7):338-345.



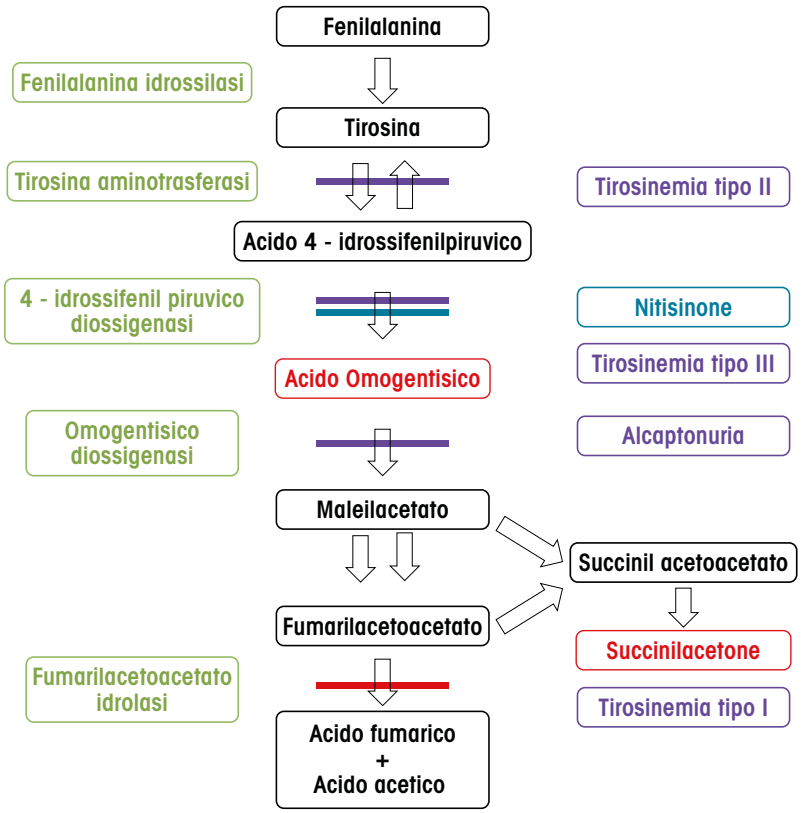
review

Annalia Cianflone[1], Daniela Braconi[2], Annalisa Santucci[2], Rossella Parini[3,4]
[1] S.S. Citogenetica e Genetica Medica, ASST-Monza, Ospedale San Gerardo; [2]Dipartimento di Biotecnologie, Chimica e Farmacia, Università degli Studi di Siena; [3]Ambulatorio Malattie Rare dell'adulto, ASST-Monza, Ospedale San Gerardo; [4]IRCCS San Raffaele Istituto Telethon per la terapia genica (SRTIGET), Milano

Alcaptonuria: focus su una malattia genetica ultra-rara

L'alcaptonuria (AKU, OMIM 203500) è una malattia genetica ultra-rara a trasmissione autosomico-recessiva causata dal deficit dell'enzima omogentisato 1,2-diossigenasi (HGD, EC 1.13.11.5) che trasforma l'acido omogentisico (HGA) in maleilacetoacetato (1) (Fig. 1).
L'enzima è espresso prevalentemente a livello epatico e renale, ma anche in prostata, piccolo intestino, colon, cellule osteoarticolari e cervello (2) e fa parte della via di degradazione di fenilalanina e tirosina. Il suo deficit causa un aumento dei livelli di HGA e la deposizione di un pigmento scuro (rosso-blu-marrone) prevalentemente a carico dei tessuti connettivi, fenomeno noto come "ocronosi" (3) a cui si associano una varietà di manifestazioni cliniche quali: pigmentazione scura della sclera e del padiglione auricolare, artrosi precoce, valvulopatia, calcificazione delle coronarie, calcoli renali e talvolta insufficienza renale.

fig. 1 **Metabolismo di fenilalanina e tirosina con indicazione dei passaggi inibiti in alcaptonuria e tirosinemia tipo I,II e III, oltre che dal farmaco nitisinone**



Gli enzimi sono in verde, le malattie in viola, i prodotti tossici in rosso e il farmaco nitisinone in blu

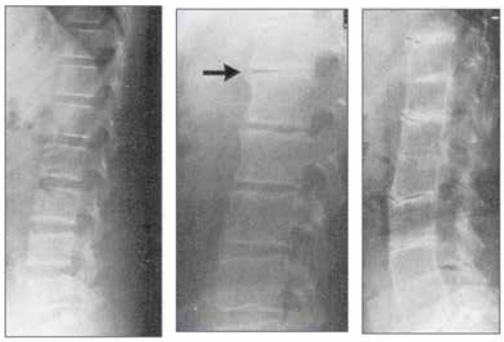
Epidemiologia

La prevalenza globale dell'AKU è di 1:250.000 - 1:1.000.000 (https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=GB&Expert=56), e la malattia colpisce tutti i gruppi etnici. La prevalenza dell'AKU in Italia non è nota. Nella Repubblica Dominicana e in Slovacchia è circa 1:20.000, mentre negli Stati Uniti ed in Europa è sicuramente più bassa, circa 1:100.000 (1).

Causa dell'AKU è il deficit dell'enzima omogentisato 1,2-diossigenasi, coinvolto nel metabolismo della fenilalanina

fig. 2 **Osteoartropatia e ocronosi correlate all'AKU**

a) evoluzione negli anni dell'aspetto radiografico della colonna in una paziente alcaptonurica con progressivo appiattimento dei dischi intervertebrali



18 anni 34 anni 48 anni

b) aspetto del bacino con riduzione bilaterale degli spazi articolari nella stessa paziente



c) ocronosi dell'orecchio alla conca e all'entrata del meato esterno in un paziente di 50 anni



La triade che caratterizza questa malattia ultra-rara è costituita da aciduria omogentisica, ocronosi e osteoartropatia

Genetica e correlazione genotipo-fenotipo

Più di 250 varianti patogenetiche del gene HGD sono descritte in un database dedicato (http://hgddatabase.cvtisr.sk). La maggior parte dei pazienti sono doppi eterozigoti, cioè portatori di due diverse varianti, e solo una minoranza è omozigote, cioè portatrice della stessa variante sulla coppia di geni *HGD* (4). Circa il 65% delle mutazioni sono missenso, determinano cioè una singola sostituzione aminoacidica (4) e si traducono nella sintesi di una proteina più o meno funzionante a seconda della struttura proteica finale. Perciò le mutazioni missenso possono essere sia lievi che gravi. Altri tipi di mutazioni del gene *HGD* sono nonsenso (4%), *frameshift* (11%), *splicing* (14%), e grosse delezioni (5%): la maggior parte di queste sono gravi (4). Non è ad oggi riconosciuta una correlazione genotipo/fenotipo (4), e persino i fratelli mostrano età di esordio e diversa gravità dei sintomi a fronte delle stesse mutazioni genetiche e di una dieta simile.

Fisiopatologia

A causa della ridotta attività dell'enzima HGD, in AKU si riscontrano livelli sistemici elevati di HGA. L'eccesso di HGA viene in gran parte rimosso per via urinaria (3) tuttavia, con il tempo e attraverso meccanismi non del tutto chiariti ma che verosimilmente coinvolgono fenomeni di ossidazione e aggregazione, l'HGA non escreto porta alla produzione di un pigmento simile alla melanina che si deposita sul collagene, impartendogli la tipica colorazione scura (ocronosi). La pigmentazione è visibile ad occhio nudo in alcuni distretti corporei (occhio, cute, orecchio), ma colpisce in modo significativo soprattutto le grandi articolazioni ed il sistema cardiovascolare.

Uno degli ostacoli principali alla comprensione dei meccanismi fisiopatologici dell'AKU è rappresentato, ovviamente, dalla rarità dei campioni ocronotici e dalle tecniche invasive richieste per la loro raccolta. Tali tessuti sono intrinsecamente difficili da studiare in quanto molto rigidi e fragili (quindi difficilmente manipolabili) e lo stesso pigmento è resistente alla degradazione chimica ed enzimatica (impedendone la caratterizzazione) (2). Tuttavia, chiarire i meccanismi molecolari dell'AKU e dell'ocronosi aiuterebbe a meglio comprendere la malattia e migliorare la qualità di vita dei pazienti sviluppando terapie farmacologiche mirate. In quest'ottica, l'allestimento e la caratterizzazione di vari modelli cellulari *in vitro* ed *ex-vivo* sono stati fondamentali per dimostrare che stress ossidativo, infiammazione, amiloidosi secondaria, alterazioni del citoscheletro, ciliopatia e neoangiogenesi hanno un ruolo nella fisiopatologia e nella progressione dell'AKU (2,5,6).

Storia naturale

Aciduria omogentisica, ocronosi e osteoartropatia ocronotica costituiscono la triade temporalmente cor-

La diagnosi biochimica si basa sul riscontro di elevati livelli di acido omogentisico nelle urine

relata che caratterizza l'AKU.
L'imbrunimento delle urine dovuto all'ossidazione dell'HGA è l'unica manifestazione clinica osservabile in età pediatrica che può consentire la diagnosi entro il primo anno di età, ma questo accade solo in circa il 21% dei pazienti (1,3). Il fenomeno è osservabile sia nel pannolino che nell'urina conservata ed esposta all'aria ma, poiché lento, può passare inosservato.
Nelle prime due decadi di vita il paziente cresce normalmente e non lamenta particolari disturbi. Nella terza - quarta decade possono presentarsi dolori alla schiena per un iniziale danno della colonna e artralgia delle grosse articolazioni. Dal punto di vista radiologico le alterazioni articolari si evidenziano dopo i 30 anni e l'età media di intervento per protesi articolare è 55 anni (3). L'artrite dell'AKU inizia alla colonna con appiattimento e calcificazione dei dischi intervertebrali e successiva fusione dei corpi vertebrali (Fig. 2a). Si osservano anche osteofiti e calcificazione dei legamenti intervertebrali. Le immagini radiografiche delle grosse articolazioni mostrano una riduzione degli spazi articolari (Fig. 2b). Sempre nella terza decade iniziano a notarsi le deposizioni di pigmento nella sclera, nella cartilagine dell'orecchio (conca e antielice) (Fig. 2c) e sulla cute delle mani in corrispondenza dei tendini sottostanti. Il pigmento è presente anche nel cerume e nel sudore (7).
Il coinvolgimento cardiaco è riconoscibile dopo i 50 anni con calcificazione o insufficienza aortica e/o mitralica e calcificazione delle arterie coronariche (8). Sono frequenti i calcoli, sia renali che prostatici, biliari e salivari. Alcuni pazienti presentano anche ripetute rotture di tendini in diversi siti, insufficienza renale e ipotiroidismo. La sopravvivenza non è ridotta rispetto alla popolazione generale ma è significativamente ridotta la qualità di vita (9).

Diagnosi

La diagnosi clinica si basa sulla presenza di urine scure, ocronosi, e artrite.
Quella biochimica, in presenza di segni e sintomi suggestivi di AKU, si basa sul riscontro di elevati livelli di HGA nelle urine (da 1 a 8 grammi/die) attraverso gas-cromatografia e/o spettrometria di massa (8). La diagnosi molecolare, necessaria soprattutto per il *counselling* genetico, si basa sulla identificazione delle varianti patogenetiche nel gene HGD (10).

Diagnosi differenziale

L'ocronosi dell'AKU può essere confusa con le alterazioni cutanee, acquisite e reversibili, provocate dall'uso prolungato di acido carbolico (fenolo) che si usava in passato per il trattamento di ulcere croniche cutanee. È stata descritta anche ocronosi indotta da farmaci antimalarici, antibiotici e idrochinone, agente non autorizzato in Italia, utilizzato come schiarente nelle creme di bellezza (8). La ricerca di HGA nelle urine potrà chiarire la diagnosi.
L'artrite dell'AKU è simile alla spondilite anchilosante per quanto riguarda la localizzazione alla colonna e alle grosse articolazioni, ma l'aspetto radiologico è differente. Anche l'artrite reumatoide e l'osteoartrite hanno un quadro radiologico diverso (8).

Follow-up

Il monitoraggio clinico comprende:

- Valutazione periodica in un centro esperto di malattie rare dove alla prima visita sarà fatta una anamnesi accurata ed un esame clinico con particolare attenzione alle eventuali limitazioni di movimenti della colonna e delle grosse articolazioni.
- Visita fisiatrica per valutazione complessiva dei *range of movement* e dell'eventuale dolore della colonna e articolare, da ripetere una volta all'anno.
- Elettrocardiogramma ed ecocardiogramma ogni 1-2 anni se il paziente ha un'età >40 anni ed eventuale tomografia computerizzata per evidenziare possibili calcificazioni delle arterie coronariche.
- Alla prima valutazione e in caso di segni clinici, ecografia dell'addome per eventuale presenza di calcoli renali e Rx addome se sospetti calcoli prostatici.
- Una volta all'anno dosare TSH e tiroxina libera alla ricerca di un eventuale ipotiroidismo.
- Al momento della diagnosi offrire una consulenza genetica che chiarisca la natura della malattia, il meccanismo di trasmissione genetica e l'evoluzione complessiva della malattia negli anni.

La natura multisistemica dell'AKU, con problemi sia reumatologici che clinici, ha storicamente reso difficile quantificare la gravità della malattia e l'efficacia del trattamento. A tale scopo è stato sviluppato uno *score* clinico di severità della malat-

Il trattamento con nitisinone, recentemente approvato dall'EMA, ha permesso di rallentare la progressione di malattia

tia denominato AKUSSI (*Alkaptonuria Severity Score Index*) e ottenuto considerando punteggi basati su caratteristiche cliniche e su specifiche evidenze della malattia a livello articolare e spinale (9). Questo *score*, insieme a valutazione della qualità della vita attraverso questionari standardizzati di uso comune in reumatologia (es. HAQ, KOOS, SF-36), è stato utilizzato anche per la valutazione dell'efficacia di nitisinone (9).

Terapia

Fino ad oggi, la terapia dell'AKU è stata in primo luogo sintomatica: trattamento personalizzato dei dolori articolari, fisioterapia per mantenere forza muscolare e flessibilità, evitare sport ad alto impatto e lavori manuali pesanti, praticare nuoto per preservare la mobilità delle articolazioni per quanto possibile, se necessaria protesizzazione per ginocchia, anca, e spalle, interventi chirurgici per calcoli renali o prostatici, sostituzioni valvolari, trattamento sostitutivo con ormone tiroideo.

Una restrizione dietetica molto drastica degli aminoacidi fenilalanina e tirosina potrebbe ridurre la produzione di HGA come avviene per i pazienti fenilchetonurici, che assumono meno di 5-6 g di proteine naturali al giorno per mantenere bassi i livelli di fenilalanina. Tale trattamento dietetico dovrebbe essere seguito molto strettamente, per il rischio in primo luogo di carenze aminoacidiche che comprometterebbero la crescita ottimale dell'individuo (7).

È stato proposto il trattamento cronico con vitamina C come antiossidante che, tuttavia, non riduce l'escrezione di HGA e non ha efficacia chiaramente dimostrata (6,7).

Il trattamento con nitisinone è stato recentemente approvato dall'Agenzia europea per i medicinali in seguito ad uno studio internazionale che ne ha dimostrato l'efficacia nel rallentare la progressione della malattia (11). Si discute sull'età in cui iniziarlo, naturalmente in relazione alla gravità dei segni e sintomi del singolo individuo e ai possibili effetti collaterali, se iniziare presto a trattare con una dose bassa, e se anche i pazienti con patologia avanzata possano trarne beneficio (12). Durante il trattamento deve inoltre essere ridotto l'apporto proteico per evitare che si alzi la tirosina plasmatica fino a raggiungere livelli simili a quelli della tirosinemia tipo II e causare lesioni corneali e cutanee (11). Nella sezione "Il farmaco" di questo numero, l'iter della sperimentazione e approvazione di nitisinone per l'AKU è descritto in dettaglio.

Bibliografia

1. Mistry JB, Bukhari M, Taylor AM. Alkaptonuria. Rare Diseases. 2013, 1, e27475.
2. Braconi D, Millucci L, Spiga O, Santucci, A. Cell and tissue models of alkaptonuria. Drug Discovery Today: Disease Models. 2020; 31, 3–10.
3. Phornphutkul C, Introne WJ, Perry MB, et al. Natural history of alkaptonuria. The New England journal of medicine. 2002;347, 2111–2121.
4. Zatkova A, Ranganath L, Kadasi L. Alkaptonuria: Current Perspectives. The application of clinical genetics. 2020; 13, 37.
5. Millucci L, Braconi D, Bernardini G, et al. Amyloidosis in alkaptonuria. Journal of inherited metabolic disease. 2015; 38, 797–805.
6. Braconi D, Millucci L, Bernardini G, Santucci A. Oxidative stress and mechanisms of ochronosis in alkaptonuria. Free radical biology & medicine. 2015; 88, 70–80.
7. de Haas V, Carbasius Weber EC, de Klerk JB, et al. The success of dietary protein restriction in alkaptonuria patients is age-dependent. Journal of inherited metabolic disease. 1998; 21, 791–798.
8. Introne WJ, Perry M, Chen M. Alkaptonuria. 2003 May 9 (updated 2021 Jun 10). In: Adam MP, Everman DB, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Gripp KW, Amemiya A, editors. GeneReviews® 1993.
9. Braconi D, Giustarini D, Marzocchi B, et al. Inflammatory and oxidative stress biomarkers in alkaptonuria: data from the DevelopAKUre project. Osteoarthritis and Cartilage. 2018; 26, 1078–1086.
10. Nemethova M, Radvanszky J, Kadasi L,et al. Twelve novel HGD gene variants identified in 99 alkaptonuria patients: Focus on "black bone disease" in Italy. European journal of human genetics: EJHG. 2016; 24, 66–72.
11. Ranganath LR, Psarelli EE, Arnoux JB, et al. Efficacy and safety of once-daily nitisinone for patients with alkaptonuria (SONIA 2): an international, multicentre, open-label, randomised controlled trial. The lancet. Diabetes & endocrinology. 2020;8, 762–772.
12. Häberle J. Suitability of nitisinone for alkaptonuria. The lancet. Diabetes & endocrinology. 2020;8(9), 732-733.



review

La Rivista Italiana delle Malattie Rare

Alessandro Innocenti, Francesca Lanzani, Elio Clemente Agostoni
SC Neurologia e Stroke Unit, ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda, Milano

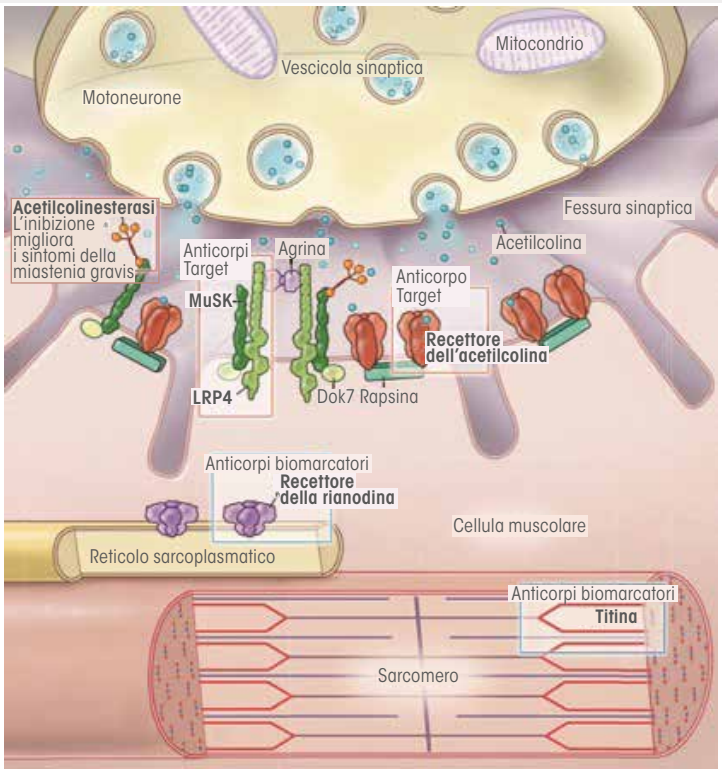
Miastenia gravis

La miastenia gravis (MG) è una patologia autoimmune caratterizzata da una alterata trasmissione del segnale nervoso nella giunzione neuromuscolare (NMJ). Essa è causata da autoanticorpi diretti contro i recettori post-sinaptici della acetilcolina (AChR) o contro proteine funzionalmente correlate ad essi; tali anticorpi (Ab) alterano la normale trasmissione neuromuscolare (NMT), determinando debolezza muscolare e affaticabilità che prevalgono in specifici distretti muscolari e hanno un andamento caratteristicamente fluttuante (Fig.1).

Epidemiologia e patogenesi

La malattia può presentarsi a qualsiasi età. Studi epidemiologici (1) hanno riportato una incidenza di 8-10 casi su milione, influenzata da sesso ed età: in età giovanile, intorno ai 30 anni, le donne sono colpite 3 volte di più rispetto agli uomini; intorno ai 50 anni, periodo in cui vi è un secondo picco di incidenza, gli uomini sono maggiormente colpiti.
In circa il 15% dei pazienti la MG si associa ad altre patologie autoimmuni (es. distiroidismi, lupus eritematoso sistemico, artrite reumatoide), soprattutto nei giovani con iperplasia timica (*vedi oltre*).

fig. 1 **La giunzione neuromuscolare e gli elementi chiave per la patogenesi di miastenia**



Gilhus NE. N Engl J Med 2016

Se è noto il meccanismo con cui gli Ab anti-AChR determinano un danno complemento-mediato sulla membrana postsinaptica, con endocitosi recettoriale e sostanziale blocco funzionale della NMT, meno chiaro è il meccanismo alla base della perdita di tolleranza. È probabile che esso sia multifattoriale, legato a fattori genetici, epigenetici, ambientali ed alla modulazione tra immunità adattativa ed innata (2). Il timo è un organo *checkpoint* chiave nel determinare l'attivazione della risposta autoimmune AChR-Ab mediata: nel timo sono presenti subunità di AChR che fungono da antigeni, e in particolare nei pazienti con iperplasia timica sono state documentate l'attivazione aberrante del sistema immunitario e la specifica sensibilizzazione verso AChR.
È inoltre probabile che fattori ambientali (ad es. infezioni da Epstein Barr o Parvovirus B19) agiscano da *trigger* per la risposta autoimmune.

Probabilmente diversa è la patogenesi della MG da Ab diretti contro altre proteine della membrana, quali la tirosinchinasi muscolo-specifica (MuSK) e la proteina LRP4 (*Low-density lipoprotein receptor-related protein 4*): esse sono funzionalmente legate ad AChR ed una loro disfunzione comporta una ridotta concentrazione dei recettori sulla membrana postsinaptica.

Clinica e varianti

I tratti clinici caratteristici della MG sono debolezza muscolare ed affaticabilità che tipicamente peggiorano con l'esercizio e fluttuano in intensità, frequentemente con peggioramento serotino. Il *pattern* dei muscoli interessati è spesso distintivo: la muscolatura oculare è frequentemente coinvolta e ptosi o diplopia sono il sintomo iniziale nei 2/3 dei casi.

Entro i primi anni dall'esordio la maggioranza dei pazienti sviluppa un coinvolgimento muscolare generalizzato, con interessamento della muscolatura artuale (generalmente prossimale, con difficoltà nel sollevare le braccia o fare le scale) o assile (es. flessori del collo).

Nella forma generalizzata si può avere un coinvolgimento anche della muscolatura bulbare, che nel 10-15% dei pazienti può essere il sintomo di esordio: rinolalia, ipofonia, disfagia e difficoltà masticatorie sono secondarie ad affaticabilità precoce della muscolatura orofaringea e masticatoria; alcuni pazienti possono sviluppare dispnea per coinvolgimento della muscolatura respiratoria. In una minoranza di pazienti la dispnea può rapidamente progredire verso una insufficienza respiratoria acuta (crisi miastenica), che può essere scatenata da fattori esterni quali infezioni, farmaci o interventi chirurgici. La crisi miastenica è una urgenza neurologica che può determinare la necessità di supporto ventilatorio e terapie quali immunoglobuline o plasmaferesi (*vedi oltre*).

Il decorso della malattia è variabile, ma generalmente progressivo. La malattia ha fasi di spontanea remissione e fasi di recrudescenza. L'andamento, comunque, è secondario ad una serie di elementi quali gli autoAb presenti, l'assetto del timo, il fenotipo di malattia, le patologie concomitanti e le terapie. L'analisi combinata di queste caratteristiche cliniche e non cliniche permette di identificare delle varianti e di definire la prognosi (3) (Tab.1).

Sebbene molti pazienti inizino con sintomi oculari, solo in circa il 15% dei casi la MG resta unicamente oculare. Nei pazienti con miastenia oculare gli autoAb (anti-AChR o più raramente anti-LRP4, mai anti-MuSK) sono presenti in circa il 50% dei casi e correlano con un aumentato rischio di generalizzazione.

Il decorso della malattia è generalmente progressivo e caratterizzato da una spiccata variabilità clinica, con fasi cicliche di remissione spontanea e recrudescenza

Nei pazienti con MG generalizzata e Ab anti-AChR si identificano 2 gruppi in base all'età di esordio. Nei pazienti *early onset* la malattia esordisce prima dei 50 anni; la forma è più frequente nelle donne e in associazione a iperplasia timica. Nei pazienti *late onset* la malattia esordisce invece dopo i 50 anni: i pazienti sono in genere maschi, con atrofia timica. In tali pazienti possono essere presenti anche altri autoAb che non hanno un ruolo patogenico nella malattia ma fungono da biomarcatori: gli Ab antititina e antiriandina sono diretti contro proteine intracellulari nella NMJ, si associano ad un fenotipo se-

tab. 1 **Varianti della miastenia gravis**

	Età di esordio	Sesso	Assetto del timo	Altri anticorpi associati	Varie
MG anti-AChR					
Early onset	< 50 anni	F>M	Iperplasia	Raro	Forme oculari e generalizzate
Late onset	> 50 anni	M>F	Atrofia	Antititina e antiriandina	Forme generalizzate
Associata a timoma	in genere 50 anni	M>F	Timoma	Antititina e antiriandina e vari	Forme generalizzate, clinica severa
MG anti-MuSK	< 50 anni	F>M	In genere normale	Raro	Forme generalizzate, clinica severa
MG anti-LRP4	Qualsiasi	F>M	In genere normale	Raro	Sintomi lievi
MG sieronegativa	Qualsiasi	Varie	In genere normale	Nessuno	

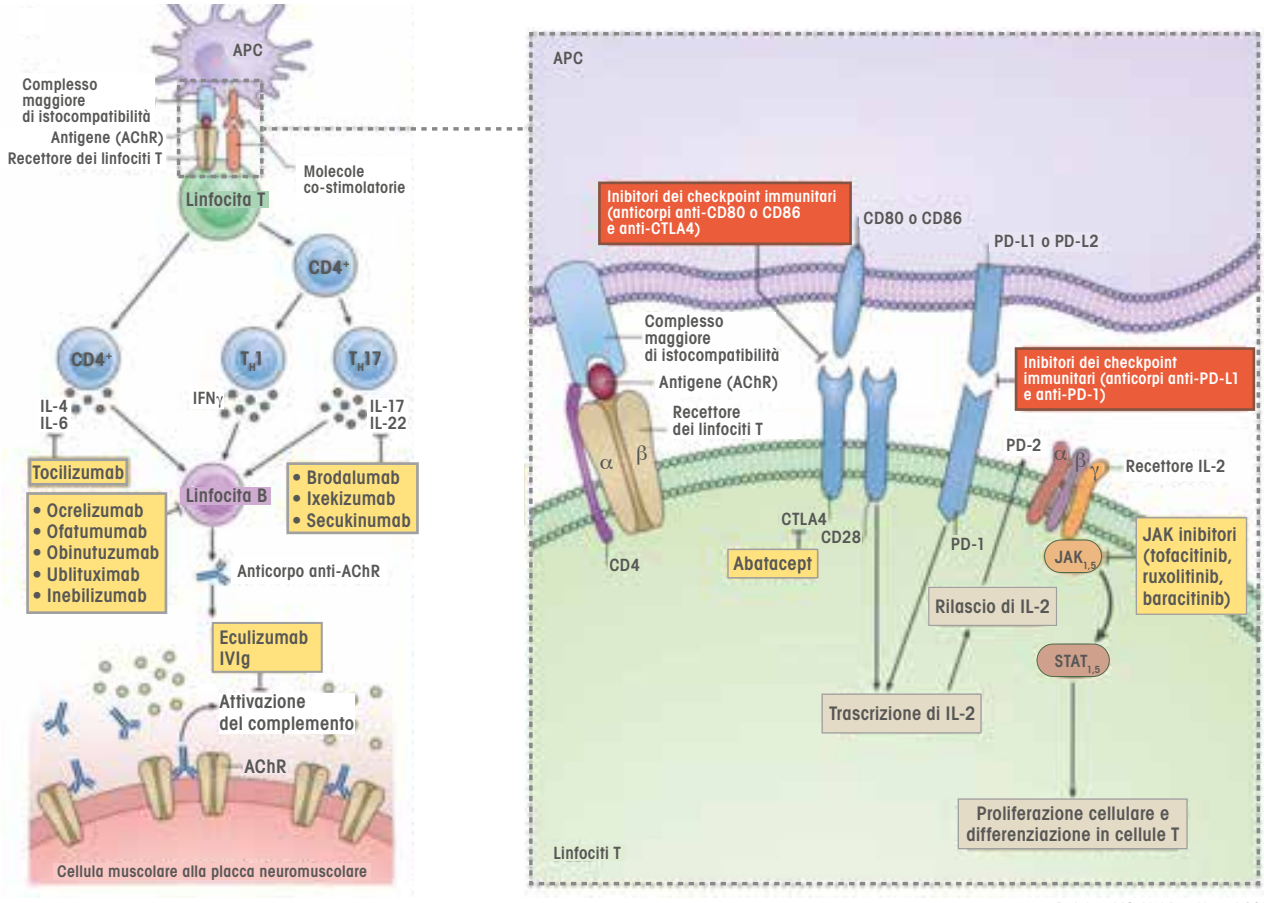
vero e spesso alla presenza di timoma (presente nel 10-15% dei casi di MG); altri autoAb (es. Kv1.4) non sembrano avere un ruolo prognostico.
A conferma di un diverso meccanismo eziologico, le forme di MG con autoAb anti-MuSK e anti-LRP4 non si associano a malattia timica. Le forme anti-MuSK (1-10% dei casi) sono prevalenti nel sesso femminile e si associano a forme severe, con precoce coinvolgimento bulbare e necessità di terapia immunosoppressiva. Nelle forme anti-LRP4 (1-3%) i sintomi sono invece lievi.
Vi sono infine pazienti affetti da MG nei quali non vengono trovati Ab (sieronegativi), probabilmente per un titolo anticorpale sotto la sensibilità diagnostica o per Ab non ancora identificati.

Diagnosi

La fluttuazione dei sintomi, l'affaticabilità, il peculiare pattern muscolare spesso consentono di porre diagnosi di MG già su base clinica.
La positività degli autoAb anti-AChR, anti-MuSK o anti-LRP4 consentono di confermare la diagnosi, sebbene una loro negatività non permetta di escluderla.
Lo studio elettromiografico è particolarmente importante quando la clinica o la sierologia non siano dirimenti. La stimolazione ripetitiva è il test più utilizzato, con caratteristica risposta

Il trattamento della miastenia gravis integra diversi approcci terapeutici con l'obiettivo di indurre la remissione della sintomatologia e determinare l'assenza dei sintomi invalidanti

fig. 2 **Le immunoterapie per la miastenia e i potenziali target terapeutici**



Dalakas MC. Nat Rev Neurol 2019

decrementale progressiva nelle ampiezze dei potenziali di azione muscolare registrati. L'elettromiografia a singola fibra è il test più sensibile e nei pazienti affetti mostra un aumento dell'intervallo temporale nell'attivazione di due fibre adiacenti (*jitter*) in alcuni distretti muscolari.
Infine è importante determinare l'assetto timico con imaging mediastinico per valutare l'eventuale presenza di timoma o di iperplasia timica.

Terapia

L'obiettivo della terapia della MG è la remissione della sintomatologia o l'assenza di sintomi funzionalmente invalidanti (4).
A tale scopo il trattamento integra diversi approcci. Le terapie comprendono principalmente trattamenti sintomatici (inibitori dell'acetilcolinesterasi), la timectomia e l'immunoterapia sia con immunosoppressori che, più recentemente, con farmaci biologici.
Tra i sintomatici, il farmaco più utilizzato è la piridostigmina. La risposta varia a seconda del sottogruppo; il dosaggio va modulato in base alla risposta clinica e agli effetti collaterali (es. gastrointestinali). Spesso tuttavia tale terapia non consente un controllo dei sintomi e sono necessarie terapie immunosoppressive.
Lo steroide (es. prednisone) rimane nella maggior parte dei casi la prima linea. L'uso deve essere tuttavia cauto, sia per il rischio di un iniziale e transitorio peggioramento sia soprattutto per gli effetti collaterali.
Per minimizzare l'uso di steroide sono essenziali gli immunosoppressori (5); in assenza di ampi studi comparativi, la scelta del farmaco è spesso basata sull'esperienza. Azatioprina e micofenolato mofetile sono le terapie più utilizzate, con effetti collaterali in genere ben tollerati ma con lunga tempistica di azione (circa 6 mesi con azatioprina).
Qualora, come nella crisi miastenica, sia necessaria una terapia urgente, le migliori opzioni sono la plasmaferesi o le immunoglobuline ev (6).
Il 10% circa dei pazienti rimane comunque refrattario ai trattamenti; tale scenario è tuttavia cambiato negli ultimi anni con i farmaci biologici (7) (Fig. 2). Tra questi, eculizumab (8) (primo farmaco approvato da FDA ed EMA per la MG refrattaria) è un anticorpo monoclonale diretto contro il complemento C5. Rituximab, un anticorpo anti-CD20, è efficace in particolare nelle forme anti-MuSK. Efgartigimod, recentemente approvato sia da FDA che da EMA, agisce come antagonista del recettore Fc neonatale e riduce gli autoAb circolanti.

Negli ultimi anni, l'impiego di farmaci biologici ha reso concrete le possibilità di trattamento personalizzato, soprattutto nei pazienti con miastenia gravis refrattaria

Nuove direzioni

L'uso dei biologici, di cui molti in fase di sviluppo, permette concrete possibilità di trattamento personalizzato, in particolare nei pazienti con MG refrattaria. I costi importanti di tali terapie richiedono comunque riflessioni attente sulle indicazioni.

Bibliografia

1. Carr AS, Cardwell CR, McCarron PO et al. A systematic review of population based epidemiological studies in Myasthenia Gravis. BMC Neurol. 2010;10:46.
2. Mantegazza R, Bernasconi P, Cavalcante P. Myasthenia gravis: from autoantibodies to therapy. Curr Opin Neurol. 2018;31(5):517–25.
3. Gilhus NE. Myasthenia Gravis. N Engl J Med. 2016;375(26):2570–81.
4. Narayanaswami P, Sanders DB, Wolfe G, et al. International Consensus Guidance for Management of Myasthenia Gravis: 2020 Update. Neurology. 2021;96(3):114–22.
5. Lascano AM, Lalive PH. Update in immunosuppressive therapy of myasthenia gravis. Autoimmun Rev. 2021;20(1):102712.
6. Gajdos P, Chevret S, Toyka KV. Intravenous immunoglobulin for myasthenia gravis. Cochrane Database Syst Rev 2012;12:CD002277.
7. Dalakas MC. Immunotherapy in myasthenia gravis in the era of biologics. Nat Rev Neurol 2019;15(2):113–24.
8. Howard JF, Utsugisawa K, Benatar M, et al. Safety and efficacy of eculizumab in anti-acetylcholine receptor antibody-positive refractory generalised myasthenia gravis (REGAIN): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre study. Lancet Neurol 2017;16(12):976–86.

Simone Baldovino[1,2], Savino Sciascia[1,2], Roberta Fenoglio[1,2], Dario Roccatello[1,2]
[1]Centro di Coordinamento Rete Interregionale per le Malattie Rare del Piemonte e della Valle d'Aosta (CMID), Ospedale Hub S.G. Bosco, ASL Città di Torino; [2]Dipartimento di Scienze Cliniche e Biologiche, Università di Torino



Il ruolo dell'industria del farmaco nello sviluppo delle linee guida per le malattie rare

L'industria farmaceutica ha l'ovvio interesse di promuovere la vendita dei propri prodotti. E il ruolo degli informatori medico-scientifici spesso si sovrappone a quello delle università, delle società scientifiche, degli ordini professionali e delle istituzioni sanitarie.

Talora però l'attività delle industrie farmaceutiche non si limita a promuovere un'informazione volta a evidenziare gli effetti positivi dei farmaci, spegnendo i riflettori sui possibili effetti avversi e le possibili alternative terapeutiche, ma può influenzare la stesura delle linee guida terapeutiche inducendo all'uso di farmaci in assenza di sicure evidenze di favorevole rapporto costo-efficacia.

L'industria ha spesso condotto la comunità scientifica a focalizzare l'attenzione su patologie per le quali stavano per essere introdotti in commercio nuovi farmaci. Ciò è risultato particolarmente evidente in questi anni per patologie ad alta prevalenza.

Anche le malattie rare tuttavia non sfuggono a queste forme di intervento. Un recente esempio è rappresentato dell'approvazione di tafamidis per la cura dell'amiloidosi cardiaca da transtiretina. A seguito della pubblicazione dello studio ATTR-ACT nel 2018 (1) ben undici linee guida e raccomandazioni per la diagnosi di questa patologia sono state censite su PubMed dal 2019 ad ottobre 2022. Spesso queste linee guida non includono robuste valutazioni di HTA (Health Technology Assessment) che permettano di considerare il reale rapporto costo-efficacia e costo-beneficio dei farmaci proposti né analizzano la loro sostenibilità per i sistemi sanitari nazionali (2).

Si tratta di analisi che, quando effettuate, inducono frequentemente valutazioni negative da parte degli enti regolatori (3).

Spesso poi le linee guida ed i percorsi diagnostico-terapeutici coinvolgono fra gli estensori numerosi "opinion leader" con conflitti di interesse in qualche caso non dichiarati (4) o vengono prodotte direttamente con il supporto "non condizionante" dell'industria del farmaco o di device biomedici.

Purtroppo il rapporto ambivalente fra industria farmaceutica e dei device medicali e il mondo biomedico è ormai annoso ed è emerso in modo drammatico in alcuni casi come in quello della talidomide (5).

Alcune recenti proposte come quella dell'"Evidence based manifesto for better healthcare" suggeriscono un più serrato controllo dei conflitti di interessi.

È auspicabile una maggior trasparenza tra i vari attori coinvolti al fine di curare tutti i pazienti con terapie realmente efficaci e sostenibili

Queste proposte si scontrano però con la difficoltà nel rendere completamente trasparenti i rapporti fra industria e panelist coinvolti nella realizzazione di linee guida (7).

Auspichiamo che una ventata di cambiamento porti ad una maggior trasparenza nei rapporti fra le industrie, gli opinion leader, i medici e gli altri operatori sanitari, le associazioni di pazienti, i decisori politici e le agenzie regolatorie, per poter curare tutti i pazienti con terapie realmente efficaci e sostenibili dai sistemi sanitari regionali.

Bibliografia

1. Maurer MS, Schwartz JH, Gundapaneni B. Tafamidis Treatment for Patients with Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. N Engl J Med. 2018;379(11):1007-1016.
2. Luzzatto L, Hyry HI, Schieppati A, et al. Outrageous prices of orphan drugs: a call for collaboration. Lancet. 2018;392(10149):791-794.
3. NICE Technology Appraisal Guifance - Tafamidis for treating transthyretin amyloi-dosis with cardiomyopathy, 12 may 2021, available online at: https://www.nice.org.uk/guidance/ta696/chapter/1-Recommendations
4. Clinckemaillie M, Scanff A, Naudet F, Barbaroux A. Sunshine on KOLs: assessment of the nature, extent and evolution of financial ties between the leaders of profes-sional medical associations and the pharmaceutical industry in France from 2014 to 2019: a retrospective study. BMJ Open. 2022;12(2):e051042.
5. Ridings JE. The thalidomide disaster, lessons from the past. Methods Mol Biol. 2013;947:575-86.
6. Heneghan C, Mahtani KR, Goldacre B, et al. Evidence based medicine manifesto for better healthcare. BMJ. 2017;357:j2973.
7. Vassar M, Bibens M, Wayant C. Transparency of industry payments needed in clinical practice guidelines. BMJ Evid Based Med. 2019;24(1):8-9.

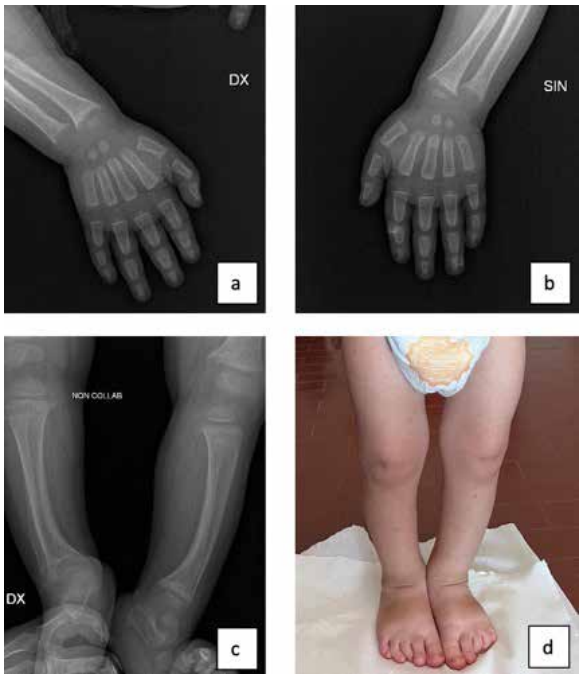
Giulia Pelaia, Annalisa Giulia Ferlito, Lucy Castaldo, Antonina Francesca Giannotta, Simona Sestito, Daniela Concolino
Unità operativa complessa di pediatria specialistica e malattie rare, AOU "Mater Domini", Catanzaro



Rachitismo ipofosfatemico X-linked: nuovi approcci terapeutici nell'ambito delle terapie biologiche

Descriviamo il caso di un lattante di 5 mesi, giunto alla nostra attenzione per il riscontro di craniotabe alla visita di controllo eseguita presso il pediatra di famiglia. In anamnesi familiare si segnala madre con bassa statura e varismo agli arti inferiori.
All'esame obiettivo si rileva: fontanella anteriore molto ampia, bozze frontali prominenti, peso corrispondente al 25° pc e lunghezza inferiore al 5° pc. Gli esami ematochimici effettuati evidenziano ipofosfatemia (2,1 mg/dl), ipovitaminosi D (24,6 ng/ml), aumento della fosfatasi alcalina (778 U/l) associati a calcemia e paratormone nella norma.
Alla luce del quadro descritto è stata richiesta l'indagine genetica CGH array che ha identificato una microdelezione nella regione cromosomica Xp22.11 contenente il gene PHEX, responsabile del rachitismo ipofosfatemico a trasmissione X-linked (XLH-R). Tale analisi, estesa alla madre, ha evidenziato la medesima alterazione. Pertanto, veniva posta diagnosi e prescritta terapia con sali di fosfato e metaboliti attivi della vitamina D in somministrazioni pluriquotidiane.
Al controllo clinico eseguito a distanza di circa un anno, il piccolo presentava ascessi periapicali nel cavo orale ed un atteggiamento varo degli arti inferiori; i parametri auxologici si attestavano al di sotto del 5° pc. Gli esami ematochimici eseguiti confermavano la persistenza delle alterazioni tipiche della patologia di base; alle radiografie degli arti superiori e inferiori si evidenziava malattia ossea (Fig. 1a, b, c), definita da un *Rickets Severity Score*>1.5, parametro quantitativo che consente di valutare la gravità del rachitismo sulla base dei segni radiografici. In relazione alla scarsa risposta clinico-laboratoristica alla terapia standard impostata

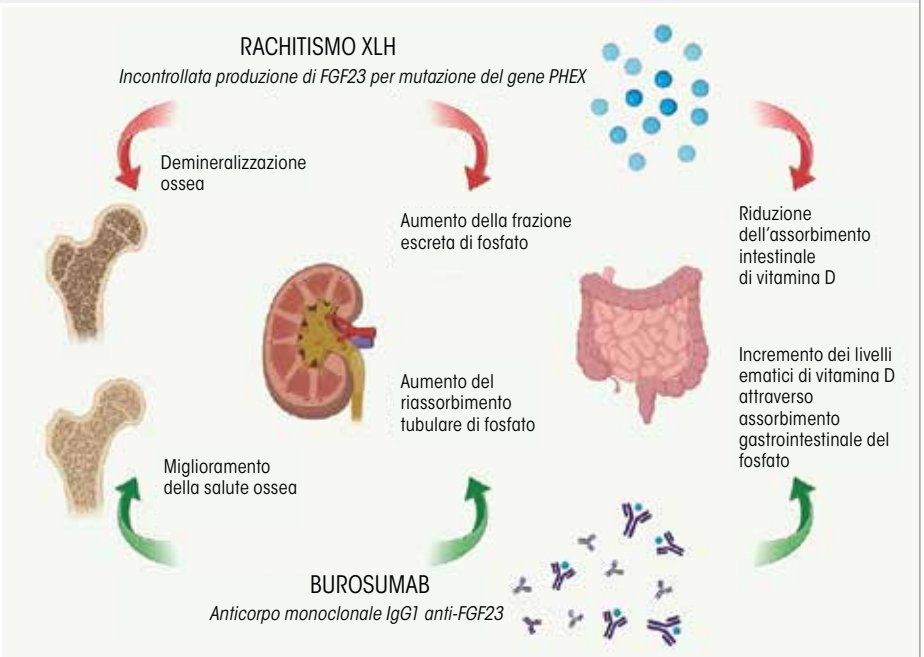
fig. 1 **Alterazioni radiologiche e rivalutazione clinica**



a, b, c: Immagini radiografiche delle mani e dei polsi e degli arti inferiori relative alla fase pre-terapia con burosumab.
d: Miglioramento clinico del varismo osservato a distanza di 6 mesi dall'inizio della terapia con burosumab.

Il rachitismo ipofosfatemico X-linked rappresenta la forma più comune di rachitismo ipofosfatemico su base ereditaria ed è causato da mutazioni inattivanti a carico del gene PHEX

fig. 2 **Principali effetti patogenetici del XLH-R posti a confronto con alcuni dei meccanismi d'azione di burosumab**



L'anticorpo monoclonale burosumab è stato sviluppato per affrontare in modo mirato la causa della malattia attraverso la riduzione dei livelli di FGF23 circolante e offre notevoli vantaggi rispetto alla terapia convenzionale

come prima linea, si rendeva necessario considerare altre opzioni terapeutiche. Pertanto, valutata l'eleggibilità della terapia biologica sulla base del TmP/GFR (riassorbimento massimo del fosfato in relazione al filtrato glomerulare), dei parametri auxologici ed ematochimici del piccolo, veniva quindi intrapreso il trattamento con burosumab al dosaggio di 0,8 mg/kg in somministrazioni bisettimanali; le prime sei sono state effettuate presso il nostro centro, con successivo passaggio della terapia in regime domiciliare.

Recentemente è stata eseguita la rivalutazione clinica a distanza di sei mesi dall'inizio di tale trattamento, ed è stato osservato un aumento del fosfato sierico (3,1 mg/dl) e nel TmP/GFR, una riduzione parziale del varismo degli arti inferiori (Fig. 1d) e la risoluzione delle lesioni gengivali, in assenza di complicanze renali, quali nefrocalcinosi, che tipicamente insorgono in seguito al trattamento convenzionale.

Patogenesi

Il rachitismo ipofosfatemico X-linked è la forma più comune di rachitismo ereditario, causato da un'alterazione del gene PHEX, situato nella regione cromosomica Xp22.1, codificante per l'endopeptidasi che regola l'espressione del fattore di crescita dei fibroblasti 23 (FGF23). In presenza di una mutazione a carico di questo gene, si avranno alte concentrazioni di FGF23, che inibiscono il riassorbimento del fosfato a livello renale e agiscono sulla riduzione dei livelli ematici di vitamina D, attraverso due meccanismi d'azione: riducendo l'attività dell'enzima 1-alfa-idrossilasi, responsabile dell'idrossilazione della 25-OH-vitamina D in 1,25-OH2-vitamina D, ed aumentando il catabolismo della forma inattiva (Fig. 2).

Manifestazioni cliniche

Il malfunzionamento del gene PHEX causa un accumulo dell'osteopontina, una sialoproteina nota come potente inibitore di mineralizzazione, che nei pazienti affetti da XLH-R impedisce la calcificazione ossea determinando osteomalacia e deformazioni soprattutto a carico delle ossa lunghe degli arti inferiori.

Ulteriori tipiche alterazioni associate alla patolo-

La diagnosi precoce diventa cruciale per avviare tempestivamente la terapia con burosumab ed evitare le complicanze a lungo termine della malattia

gia consistono in dismorfismi craniofaciali, dolori ossei, ritardo della crescita, alterazioni del cavo orale, quali ascessi gengivali, e disregolazione del metabolismo fosfo-calcico.

Terapia

Il trattamento di base prevede la somministrazione di sali di fosfato e metaboliti attivi della vitamina D, tuttavia, sebbene consenta di ridurre la gravità delle conseguenze legate all'eccesso di FGF23, non agisce direttamente sulla patogenesi. Al fine di bloccare l'azione del FGF23 determinando un aumento del riassorbimento tubulare renale di fosfato e della concentrazione sierica di 1,25-OH2-vitamina D, è stato sviluppato burosumab, un anticorpo monoclonale umanizzato che lega tale molecola e che è stato approvato dalla Food and Drug Administration (FDA) nel 2018 e dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) nell'anno successivo, per il trattamento dell'XLH-R in età pediatrica, nei bambini aventi almeno un anno di vita.

Conclusioni

XLH-R è una patologia ereditaria che comporta alterazioni scheletriche e del metabolismo fosfo-calcico. Burosumab offre notevoli vantaggi rispetto alla terapia convenzionale per il trattamento di tale patologia. Pertanto, risulta indispensabile una diagnosi precoce per avviare tempestivamente la terapia ed evitare complicanze a lungo termine.

Bibliografia

1. Imel EA, Burosumab for Pediatric X-Linked Hypophosphatemia, Curr Osteoporos Re 2021; 19 (3):271–277.
2. Lyseng-Williamson KA, Burosumab in X-linked hypophosphatemia: a profile of its use in the USA, Drugs Ther Perspect, 2018; 34(11): 497–506
3. Fukumoto S,FGF23-related hypophosphatemic rickets/osteomalacia: diagnosis and new treatment. J Mol Endocrinol.2021; 66: (2) R57–R65.
4. Baroncelli GI S. Mora S,X-Linked Hypophosphatemic Rickets: Multisystemic Disorder in Children Requiring Multidisciplinary Managemen, Front Endocrinol (Lausanne), 2021; 12: 688309.
5. Rothenbuhler A, Schnabel D, Högler W, ALinglart A, Diagnosis, treatment-monitoring and follow-up of children and adolescents with X-linked hypophosphatemia (XLH), Metabolism 2020; 103S, :153892.

MR la Rivista

La Rivista Italiana delle Malattie Rare

medpoint

Una proposta educazionale a 360°:

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

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

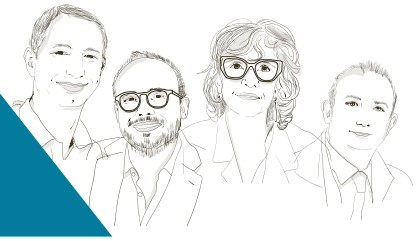


www.malattierare.eu

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



Marco Mazza, Luca Rombetto, Alessandra Del Longo, Giovanni Marsico
S.C. Oculistica Pediatrica, ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda, Milano



Gemelli affetti da retinoschisi congenita X-linked e sindrome di Brown

Descriviamo il caso di 2 fratelli gemelli (A e B) giunti alla nostra osservazione all'età di 3.5 anni per calo visivo bilaterale e posizione anomala del capo. I bambini sono stati sottoposti presso il nostro ambulatorio a valutazione ortottica, visita oculistica, tomografia a coerenza ottica Spectralis OCT SD (1), esame fluorangiografico FAG, ed elettroretinogramma ERG.

L'esame ortottico ha messo in evidenza:

- deficit dell'elevazione monolaterale in adduzione (nel gemello A piccolo obliquo OD, nel gemello B piccolo obliquo OS)
- posizione anomala del capo (PAC)
- pseudoparalisi del piccolo obliquo con ostacolo all'elevazione (valutato alla duzione forzata)
- contrattura del grande obliquo che impedisce l'elevazione
- assenza di iperfunzione del piccolo obliquo controlaterale.

In seguito alla valutazione ortottica è stata fatta quindi diagnosi di sindrome di Brown, delineando in questo modo una particolare associazione col quadro manifestato di deficit visivo.

Nel gemello A il visus era OD < 1/20, OS 2-3/10 con la migliore correzione e nel gemello B il visus era OD 2/10, OS < 1/20 con la migliore correzione.

L'esame del fundus ha evidenziato: in OO lacune vitreali, alterazioni maculari e cicatrici corioretiniche pigmentate con stiramento della regione maculare presenti in OD nel gemello A e in OS (fase atrofica) nell'altro gemello, confermate dall'esame fluorangiografico.

L'OCT SD è stato effettuato orizzontalmente e verticalmente sulla fovea con l'aggiunta di immagini prese nell'area maculare più periferica permettendo la definizione di un quadro di retinoschisi foveolamellare tipo 2 (classificazione Prenner-Capone) (2) o tipo 3 (classificazione Lesh-Szabò) (3); interessante lo strato nucleare interno ed esterno e lo strato delle cellule ganglionari. Entrambi i pazienti avevano un ERG con anomalie dell'onda B (Fig. 1).

L'OCT, utile nella diagnosi della retinoschisi maculare congenita X-linked, fornisce nuove informazioni sulla patogenesi e una più corretta localizzazione delle cisti, consentendo una precisa stadiazione della malattia indispensabile per il follow-up e le eventuali strategie terapeutiche. L'esame OCT, tecnica non invasiva e non a contatto, è applicabile con relativa facilità in età pediatrica ed è fondamentale nella diagnosi delle patologie retiniche dell'infanzia (1).

La diagnosi è stata la seguente: retinoschisi maculare congenita X-linked (CXLRS) associata a sindrome di Brown.

Esposizione patologia e diagnosi differenziale

La retinoschisi congenita X-linked è una delle più comuni degenerazioni retiniche dell'infanzia.

La retinoschisi congenita X-linked è una vitreoretinopatia ereditaria caratterizzata da difetti strutturali intraretinici e da anomalie dell'interfaccia vitreoretinica.

La CXLRS è una patologia genetica che colpisce giovani individui di sesso maschile, caratterizzata da esordio precoce, tipicamente nella prima de-

Il caso descrive per la prima volta la presenza in entrambi i pazienti dell'associazione retinoschisi - sindrome di Brown

fig. 1 **Imaging dei due pazienti**

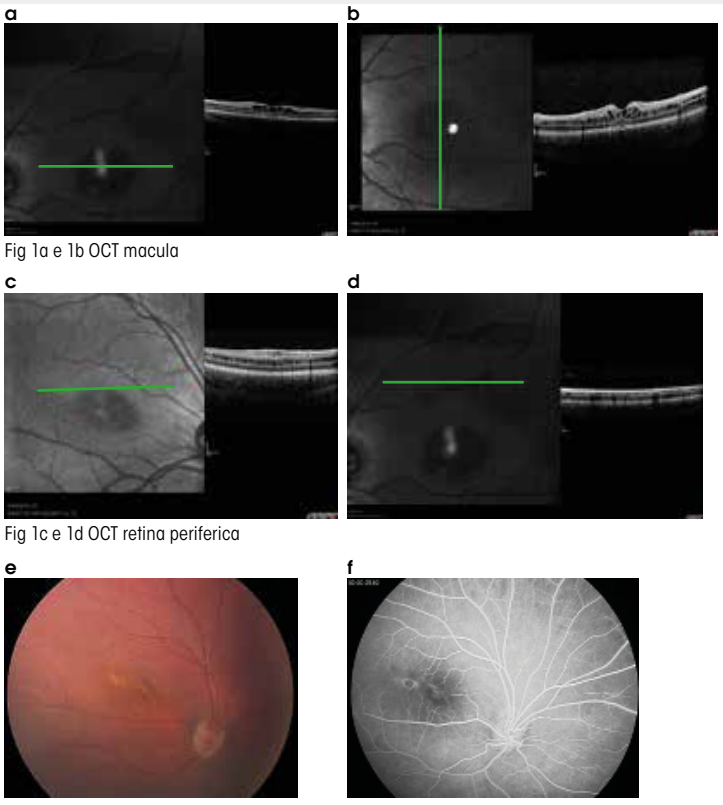


Fig 1a e 1b OCT macula

Fig 1c e 1d OCT retina periferica

Fig 1e e 1f fundus e FAG

cade di vita, manifestandosi con calo dell'acuità visiva e possibili alterazioni della motilità oculare.
La prevalenza stimata è tra 1/5.000 e 1/25.000. La trasmissione è per l'appunto X-linked con penetranza completa ed espressività variabile.
Le donne portatrici generalmente non presentano alterazioni del fondo oculare, tuttavia in letteratura sono riportati casi di pazienti donne eterozigoti che presentano alcuni segni clinici della patologia.

L'OCT, applicabile con relativa facilità in età pediatrica, è fondamentale nella diagnosi delle patologie retiniche come la CXLRS

La CXLRS è associata alla mutazione della retinoschisina 1 (RS1), che determina la produzione di retinoschisina anomala. Il gene della malattia è stato localizzato (Xp22.2-p22.1) e sono state identificate diverse mutazioni (4,5).
La retinoschisina è una proteina di 224-amminoacidi, che è secreta dai fotorecettori, insieme ad altri componenti della retina interna ed esterna, tra cui cellule gangliari, cellule amacrine e cellule bipolari. Pertanto, le mutazioni che portano alla retinoschisi X-linked possono influenzare le proprietà adesive della retinoschisina in questi diversi tipi di cellule.
Questa proteina si trova in tutta la retina e si ritiene sia coinvolta nell'adesione cellula-cellula e nello sviluppo nella retina della matrice intercellulare mediante interazioni con αβ-cristallina e β2-laminina.
Le classificazioni suddividono la retinoschisi X-linked in 4 tipi fenotipi (Tab. 1): tipo 1 foveale, tipo 2 foveolamellare, tipo 3 complesso, tipo 4 foveoperiferico (6).
Le lesioni possono essere presenti alla nascita o comparire nei primi anni di vita con limitata tendenza alla progressione. La schisi periferica può andare incontro a regressione spontanea mentre quella centrale progredisce verso l'atrofia (7). La diagnosi differenziale della retinoschisi congenita X-linked è ampia.
La forma essudativa va in diagnosi differenziale con la vitreoreti-

tab. 1 **Classificazione retinoschisi X-linked**

CXLRS	Schisi cistica foveale	Schisi lamellare maculare	Schisi periferica
Tipo 1: foveale	*Sì*	*No*	*No*
Tipo 2: foveolamellare	*Sì*	*Sì*	*No*
Tipo 3: complesso	*Sì*	*Sì*	*Sì*
Tipo 4: foveoperiferico	*Sì*	*No*	*Sì*

nopatia essudativa familiare, la malattia di Coats, o il retinoblastoma. Alcune segni distintivi chiave che ne permettono la differenziazione sono dati dall'assenza di infiammazione nella camera anteriore e nel vitreo, dalla mancanza di depositi di calcio e dalle specifiche mutazioni genetiche.
La forma non essudativa, invece, può essere simile ai distacchi retinici regmatogeni pediatrici traumatici e non traumatici.
Inoltre, l'anomalia descritta all'esame ERG può essere riscontrata anche nella cecità notturna stazionaria congenita (8).
La terapia genica è oggi un obiettivo come approccio terapeutico per la retinoschisi congenita X-linked (6,9).
L'utilizzo del vettore virale del gene RS1 nei modelli murini con tale patologia ha mostrato risultati promettenti; infatti, la retinoschisina è stata espressa con successo in tutti gli strati retinici e l'ampiezza dell'onda b è stata ripristinata come visualizzabile all'esame ERG (10).

La terapia genica basata su vettore virale del gene RS1 ha ottenuto risultati promettenti negli studi su animali

Conclusioni: risultati ottenuti

Il caso descritto risulta peculiare per la precocità di insorgenza, la rapida evoluzione verso l'atrofia e soprattutto per la presenza in entrambi i pazienti dell'associazione retinoschisi – sindrome di Brown: la concomitanza di queste due patologie, infatti, allo stato attuale non è riportata in letteratura e rende il caso clinico di particolare interesse.

Bibliografia

1. Eriksson U, Larsson E, Holmström G. Optical coherence tomography in the diagnosis of juvenile X-linked retinoschisis. Acta Ophthalmol Scand. 2004;82(2):218-23.
2. Prenner JL, Capone A Jr, Ciaccia S, et al. Congenital X-linked retinoschisis classification system. Retina. 2006;26(7 Suppl):S61-4.
3. Lesch B, Szabó V, Kánya M, et al. Clinical and genetic findings in Hungarian patients with X-linked juvenile retinoschisis. Mol Vis. 2008;14:2321-32.
4. Nittala MG, Laxmi G, Raman R, et al. Spectral-domain OCT and microperimeter characterization of morphological and functional changes in X-linked retinoschisis. Ophthalmic Surg Lasers Imaging. 2009;40(1):71-4.
5. Sikkink SK, Biswas S, Parry NR, et al. X-linked retinoschisis: an update. J Med Genet. 2007;44:225-232.
6. Rao P, Dedania VS, Drenser KA. Congenital X-Linked Retinoschisis: An Updated Clinical Review. Asia Pac J Ophthalmol (Phila). 2018;7(3):169-175.
7. Yu J, Ni Y, Keane PA,et al. Foveomacular schisis in juvenile X-linked retinoschisis: an optical coherence tomography study. Am J Ophthalmol. 2010;149(6):973-978.e2.
8. Joshi MM, Drenser K, Hartzer M, et al. Intraschisis cavity fluid composition in congenital X-linked retinoschisis. Retina. 2006;26:S57–S60.
9. Ou J, Vijayasarathy C, Ziccardi L, et al. Synaptic pathology and therapeutic repair in adult retinoschisis mouse by AAV-RS1 transfer. J Clin Invest. 2015;125:2891-2903.
10. Zeng Y, Takada Y, Kjellstrom S, et al. RS-1 gene delivery to an adult RS1h knockout mouse model restores ERG b-wave with reversal of the electronegative waveform of X-linked retinoschisis. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2004;45:3279-3285.

Alessia Carrer[1,2], **Milena Mariani**[2]
[1]Università degli Studi di Milano – Scuola di Specializzazione in Genetica Medica; [2]UOC Pediatria. Presidio S. Fermo. ASST-Lariana, Como. Centro Fondazione Mariani per il Bambino Fragile



La sindrome KBG

M. è una ragazza di 13 anni, giunta in visita presso il nostro ambulatorio di Genetica Pediatrica.
I genitori riferiscono che la gravidanza e il periodo neonatale di M. sono decorsi regolarmente, così come il raggiungimento delle prime tappe di sviluppo psicomotorio (deambulazione autonoma a 15 mesi, prime parole a 12 mesi). I primi segnali di preoccupazione sono stati un lento accrescimento staturo-ponderale, accompagnato da scarso appetito e frequenti rigurgiti, e alcune difficoltà scolastiche manifestate all'inizio della scuola primaria, per cui M. ha intrapreso percorsi di psicomotricità, logopedia e pedagogia.
Ora M. presenta una statura ai limiti inferiori della norma, con altezza al 10° percentile, peso al 3°-10° percentile e circonferenza cranica al 3°-10° percentile; i test di sviluppo (scala WISC IV) mostrano uno sviluppo cognitivo al limite di norma (QIT 89) e le principali difficoltà riguardano l'area comportamentale/relazionale, con alcuni episodi di agitazione psicomotoria.
I peculiari tratti del volto hanno suggerito l'ipotesi diagnostica "a colpo d'occhio": volto triangolare, attaccatura bassa dei capelli, sopracciglia folte con accenno a sinofria, ciglia lunghe, punta nasale bulbosa, labbro superiore sottile con commissure labiali rivolte verso il basso, palato ogivale, padiglioni auricolari lievemente anteversi (Fig. 1); fondamentale per il sospetto clinico di sindrome KBG è stata la "maniglia diagnostica" costituita dagli incisivi centrali larghi e a margini frastagliati.
M. presenta anche alcune sfumate peculiarità scheletriche: abbozzo di costa cervicale accessoria, assottigliamento delle falangi ungueali e clinodattilia del V dito della mano.
Lo screening malformativo (ecografia addominale, ecocardiografia, RMN encefalo) ha evidenziato unicamente la presenza di alcuni dismorfismi cerebrali aspecifici (aspetto tozzo del corpo calloso, ipoplasia vermiana) e noduli di eterotopia emisferica cerebellare.

La macrodontia degli incisivi centrali superiori può suggerire la diagnosi "a colpo d'occhio" soprattutto se è associata a facies tipica

fig. 1 **Tratti somatici tipici della sindrome KBG**



La sindrome KBG è una condizione rara ma probabilmente sottodiagnosticata per la possibile presenza di caratteristiche sfumate e aspecifiche

L'analisi del gene ANKRD11 ha identificato una variante patogenetica di origine *de novo*, confermando la diagnosi di sindrome KBG.

La sindrome KBG

La sindrome KBG è una condizione genetica descritta per la prima volta nel 1975, il cui nome deriva dalle iniziali dalle prime tre famiglie in cui è stata osservata.
È un disordine del neurosviluppo causato da aploinsufficienza del gene ANKRD11, che, oltre all'impatto sullo sviluppo cognitivo, può comportare complicanze in diversi organi e apparati.
La macrodontia degli incisivi centrali superiori è il principale elemento di sospetto clinico, che può suggerire la diagnosi "a colpo d'occhio", soprattutto quando si presenta in associazione a facies caratteristica, ritardo di sviluppo psicomotorio/disabilità intellettiva, problematiche comportamentali e bassa statura.
La sindrome KBG è una condizione rara, ma probabilmente sottodiagnosticata per la possibile presenza di caratteristiche solo sfumate e aspecifiche. Ad oggi in letteratura sono stati descritti circa 200 individui affetti.

Elementi clinici di sospetto diagnostico

È molto difficile sospettare la sindrome KBG prima dell'eruzione dei denti permanenti.
Nell'inquadramento diagnostico di un bambino con ritardo psicomotorio, il sospetto clinico di sindrome KBG si basa principalmente sulla presenza di una facies suggestiva. Gli elementi dismorfologici caratteristici, in parte osservabili anche nel caso clinico presentato, sono brachicefalia, volto triangolare, impianto basso anteriore dei capelli, sinofria con sopracciglia larghe e folte, occhi spaziati, radice nasale prominente, punta nasale bulbosa, narici anteverse, filtro lungo, labbro superiore sottile, macrodontia (soprattutto degli incisivi centrali superiori permanenti) e orecchie prominenti.
Ad oggi non ci sono dei criteri per una diagnosi clinica, ma diversi autori hanno suggerito possibili elementi per il sospetto diagnostico (Tab. 1). La diagnosi viene confermata dall'esito positivo del test genetico.

tab. 1 Criteri suggestivi per KBG

La sindrome KBG dovrebbe essere sospettata in un soggetto con ritardo di sviluppo psicomotorio/disabilità intellettiva/difficoltà comportamentali che manifesti:
- almeno due criteri maggiori (*)
- un criterio maggiore (*) e almeno due criteri minori

Caratteristiche craniofacciali
- macrodontia (*), soprattutto degli incisivi centrali superiori
- facies caratteristica (*)
- ipoacusia percettiva/otite cronica ricorrente
- anomalie del palato
- anomalie dei capelli (basso impianto, capelli crespi)

Caratteristiche scheletriche
- bassa statura postnatale (*)
- ritardo di maturazione ossea
- ritardo di chiusura della fontanella anteriore
- anomalie costovertebrali
- scoliosi
- brachidattilia

Caratteristiche neurologiche
- difficoltà di apprendimento di gravità variabile
- anomalie all'EEG con o senza manifestazioni epilettiche

Anamnesi familiare
- familiare di primo grado con sindrome KBG (*)

Altro
- difficoltà di alimentazione
- criptorchidismo nei maschi

Low et al. 2016

Dati auxologici

I parametri alla nascita sono generalmente normali, tuttavia si collocano frequentemente nei percentili inferiori al range di normalità. La curva di crescita tende a deflettersi intorno ai 10 anni di età e la bassa statura si osserva nel 40-77% dei casi.
È possibile il riscontro di ritardo nella maturazione ossea, mentre in genere la valutazione endocrinologica non rileva anomalie ormonali.

La maggior parte dei bambini presenta lievi difficoltà di sviluppo psicomotorio, soprattutto nell'area del linguaggio

Sviluppo psico-intellettivo e fenotipo comportamentale

L'impatto della sindrome KBG sulle capacità cognitive è molto variabile. Più del 90% dei bambini manifesta un certo grado di ritardo di sviluppo psicomotorio, soprattutto del linguaggio. Non è riportata in letteratura la regressione delle capacità acquisite.
Solo una minoranza di persone adulte non ha difficoltà cognitive, mentre la maggioranza (70%) presenta disabilità intellettiva di grado lieve; più rara è una compromissione più severa. Più della metà degli adulti ha un'attività lavorativa ed è autosufficiente nelle attività quotidiane.
Una problematica rilevante, manifestata da più della metà degli affetti, è la presenza di difficoltà di concentrazione, timidezza, disturbo d'ansia e aggressività.

Malformazioni maggiori e complicanze mediche associate

Dal punto di vista malformativo, l'apparato scheletrico è maggiormente coinvolto: sono frequenti anomalie costovertebrali (coste cervicali, vertebre dismorfiche), scoliosi, anomalie del palato e dello sterno, brachidattilia/clinodattilia e ritardo di chiusura della fontanella anteriore. Più rara è la presenza di difetti cardiaci (10-15%).
La Risonanza Magnetica dell'encefalo rivela anomalie in quasi la metà dei casi, con possibile riscontro di ipoplasia del verme cerebellare, allargamento della cisterna magna, cisti aracnoidee e ipoplasia del nervo ottico.
In circa la metà dei soggetti sono presenti anche anomalie all'elettroencefalogramma, con o senza manifestazioni epilettiche.
Nei maschi non è insolita la presenza di criptorchidismo (25-30%).
Per quanto riguarda le complicanze mediche, i genitori riportano frequentemente difficoltà di alimentazione/problematiche gastro-intestinali (vomito, stipsi, reflusso gastroesofageo), soprattutto nell'infanzia.
L'ipoacusia di grado variabile è descritta nel 25-30% dei soggetti, di tipo sia neurosensoriale che percettivo, in particolare da otite media ricorrente.

Difetto genetico di base

La sindrome KBG è compresa nel gruppo delle cromatinopatie, condizioni ereditarie causate da alterazione dei meccanismi di regolazione epigenetica della cromatina.
È causata dalla perdita di funzione del gene ANKRD11, che modula l'acetilazione degli istoni. Si tratta di una condizione ad ereditarietà autosomica dominante, per cui è sufficiente che una sola delle due copie del gene sia alterata per avere manifestazioni cliniche.
La perdita di funzione del gene ANKRD11 può essere causata sia da mutazioni puntiformi (70% dei casi) sia da delezioni nella regione 16q24.3 comprendenti il gene ANKRD11 (30% dei casi).
Non è nota una correlazione genotipo/fenotipo, ad eccezione dei casi con ampie delezioni, che coinvolgono oltre a ANKRD11 anche diversi geni limitrofi, in cui il quadro clinico è tendenzialmente più severo.
Sebbene le nuove tecniche consentano di identificare il difetto genetico in una quota sempre maggiore di soggetti con sospetto clinico di sindrome KBG, alcuni casi rimangono ancora non diagnosticati, suggerendo la presenza di ulteriori meccanismi biologici sottostanti non ancora scoperti.

Diagnosi differenziale

La principale condizione in diagnosi differenziale è la sindrome di Cornelia de Lange, per la sovrapposizione di alcuni tratti dismorfici (impianto basso anteriore dei capelli, sopracciglia folte e arcuate, labbra sottili con commissure labiali rivolte verso il basso, mento piccolo, brachidattilia). Comuni alle due condizioni sono anche lo scarso accrescimento staturo-ponderale e la possibile associazione con ipoacusia ed altre anomalie congenite (anomalie del palato, cardiopatia, criptorchidismo); più tipiche della sindrome di Cornelia de Lange

I pazienti richiedono un follow-up multidisciplinare volto al potenziamento delle capacità cognitive e alla prevenzione delle possibili complicanze

sono invece la microcefalia e l'impatto più severo sulle capacità cognitive.
L'analisi genetica non è sempre dirimente tra le due condizioni, in quanto anche in soggetti con diagnosi clinica di Cornelia de Lange sono state identificate varianti patogenetiche nel gene ANKRD11, suggerendo che la sovrapposizione fenotipica rifletta una vicina base biologica tra le due sindromi.

Trattamento

I bambini e gli adulti affetti da Sindrome KBG necessitano di una presa in carico multidisciplinare, volta al potenziamento delle capacità cognitive/sociali in caso di difficoltà psicomotorie e comportamentali, al monitoraggio clinico e alla prevenzione/trattamento delle possibili complicanze mediche associate.
Evidenze preliminari suggeriscono che la terapia con ormone della crescita possa avere benefici sulla bassa statura.

Bibliografia

- Morel Swols D, Tekin M. KBG Syndrome. 2018 Mar 22. In: Adam MP, Mirzaa GM, Pagon RA, et al., editors. GeneReviews® (Internet). Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2022.
- Loberti L, et al. Natural history of KBG syndrome in a large European cohort. Hum Mol Genet. 2022 Jul 21:ddac167. doi: 10.1093/hmg/ddac167. Epub ahead of print. PMID: 35861666
- Bestetti I, et al. Expanding the Molecular Spectrum of ANKRD11 Gene Defects in 33 Patients with a Clinical Presentation of KBG Syndrome. Int J Mol Sci. 2022;23(11):5912.
- Low K, et al. Clinical and genetic aspects of KBG syndrome. Am J Med Genet Part A. 2016; 170(11):2835-2846.

Simone Baldovino[1, 2], Dario Roccatello[1, 2], Savino Sciascia[1, 2], Elisa Menegatti[1, 2]
[1]Centro di Coordinamento Rete Interregionale per le Malattie Rare del Piemonte e della Valle d'Aosta (CMID), Ospedale Hub S. G. Bosco, ASL Città di Torino; [2]Dipartimento di Scienze Cliniche e Biologiche, Università di Torino



Terapie a RNA: quando la copia è meglio dell'originale

A partire dagli anni '80 del secolo scorso la terapia genica è apparsa come la possibile cura definitiva per tutte le malattie rare ereditarie. L'idea era che fosse possibile sostituire i geni mutati permettendo alle cellule di produrre degli RNA messaggeri corretti e di sintetizzare delle proteine funzionanti.
Le mutazioni del DNA che provocano una malattia ereditaria possono essere paragonate a degli errori su di un manuale di cucina: se la ricetta della torta che vogliamo preparare prevede l'uso di "olio" ma sul libro c'è scritto "aglio", otterremo certamente una torta poco appetibile. Allo stesso modo le mutazioni presenti nel DNA porteranno alla sintesi di proteine non funzionanti. In alcuni casi può anche capitare che un'intera ricetta venga strappata dal nostro libro di cucina: in questo caso ci si trova di fronte a delezioni complete di un gene.
Purtroppo, nonostante le iniziali promesse, la terapia genica basata sulla sostituzione del DNA mutato ad oggi ha permesso di curare solo poche malattie rare come l'immunodeficienza severa combinata da deficit di Adenosina Deaminasi (ADA-SCID), la leucodistrofia metacromatica, alcune forme di atrofia muscolare spinale (SMA), ed alcune distrofie retiniche.
Una possibile alternativa di più facile applicazione è rappresentata dall'uso degli RNA. Riprendendo l'analogia della cucina, molti di noi sono abituati a copiare le ricette da un sito internet, o da un libro, su un post-it da tenere a portata mentre cuciniamo. Allo stesso modo le informazioni contenute nei geni vengono trascritte sugli RNA messaggeri (mRNA). Gli mRNA escono poi dal nucleo e sono utilizzati dai ribosomi come uno stampo per produrre le proteine. Gli mRNA possono anche subire alcune piccole modifiche e un singolo gene può portare alla sintesi di decine di proteine leggermente diverse fra di loro.
È certamente più semplice sostituire il post-it su cui è scritta una ricetta piuttosto che le pagine di un ricettario: allo stesso modo le terapie basate sull'uso degli RNA sono più facili da attuare rispetto a quelle geniche.
Nell'ultimo decennio la ricerca sulle terapie a RNA ha fatto dei passi da gigante. Un esempio eclatante è rappresentato dai due principali vaccini usati per il SARS-CoV-2: in questo caso sono stati creati degli RNA codificanti per la proteina spike del virus inducendo le nostre cellule alla sintesi della proteina ed alla sua presentazione ai linfociti. Oltre all'uso a scopo vaccinale sono in studio anche altri utilizzi degli mRNA per il trattamento delle lesioni post-infartuali, di diversi tipi di tumori e di alcune malattie rare, fra cui la metilmalonico aciduria, i disturbi del ciclo dell'urea, la fibrosi cistica e la miastenia gravis.
L'uso degli mRNA per codificare specifiche proteine è però solo una delle innumerevoli possibilità, l'RNA è infatti un vero "coltellino svizzero" per lo sviluppo di nuove terapie. Gli RNA sono infatti implicati nella regolazione genica, fungendo da "segnalibri" che indicano i geni che devono essere espressi, oppure inibiscono la traduzione di altri

Nonostante le iniziali promesse, ad oggi la terapia genica basata sulla sostituzione del DNA mutato ha permesso di curare solo poche malattie rare

L'uso degli mRNA rappresenta la nuova frontiera per la terapia di patologie rare dove esiste uno specifico deficit di molecole proteiche

RNA, proprio come facciamo noi quando distruggiamo il post-it su cui è scritta una ricetta che non ci piace più. Su questi meccanismi sono basate le terapie che utilizzano gli oligonucleotidi antisenso (ASO) e gli small interference RNA (siRNA). Gli ASO sono delle piccole sequenze di DNA a singola elica o di analoghi dell'RNA che si legano agli mRNA e ne favoriscono la distruzione o ne impediscono la traduzione. Le terapie che attualmente usano gli ASO sono nusinersen per il trattamento di alcune forme di SMA, eteplirsen per la distrofia di Duchenne, inotersen per la polineuropatia amiloide familiare da transtiretina mutata (ATTRm) e volanesorsen per l'iperchilomicronemia familiare.

I siRNA sono invece delle sequenze di RNA a doppia elica e sono quindi più stabili: il loro meccanismo è basato sul legame con un complesso chiamato RISC che successivamente lega l'mRNA complementare inducendone la distruzione.
Oggi questo tipo di approccio è usato per la cura della polineuropatia amiloide familiare da ATTRm (patisiran) e della porfiria epatica acuta (givosiran).
Le terapie che usano gli RNA non sono certamente scevre da problematiche, come evidenziato dal recente uso degli RNA a scopo vaccinale. In particolare, sono presenti delle difficoltà nel veicolare gli RNA nei tessuti e nelle cellule dove devono agire. Inoltre, gli RNA sono di per sé un possibile stimolo infiammatorio in quanto riconosciuti come "non-self" dall'immunità innata. Nonostante queste possibili difficoltà ci troviamo tuttavia di fronte ad una vera rivoluzione terapeutica simile, e forse ancora maggiore, di quella che si è avuta negli ultimi 20 anni con i farmaci biotecnologici.

Bibliografia

- Agrawal S. RNA Therapeutics Are Stepping Out of the Maze. Trends Mol Med. 2020;26(12):1061-1064.
- Damase TR, Sukhovershin R, Boada C, et al. The Limitless Future of RNA Therapeutics. Front Bioeng Biotechnol. 2021;9:628137.
- Landmesser U, Poller W, Tsimikas S, et al. From traditional pharmacological towards nucleic acid-based therapies for cardiovascular diseases. Eur Heart J. 2020;41(40):3884-3899.
- Yu AM, Tu MJ. Deliver the promise: RNAs as a new class of molecular entities for therapy and vaccination. Pharmacol Ther. 2022;230:107967.

Miriam Rigoldi[1], Rossella Parini[2,3]
[1]Centro di Ricerche Cliniche per le Malattie Rare Aldo e Cele Daccò. IRCCS Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri, Ranica (BG); [2]Ambulatorio Malattie Rare dell'adulto, ASST-Monza, Ospedale San Gerardo Monza; [3]IRCCS San Raffaele Istituto Telethon per la terapia genica (SRTIGET), Milano



L'alcaptonuria: il lungo percorso per la terapia eziologica

L'alcaptonuria (AKU) è una malattia genetica autosomico-recessiva dovuta alla carenza dell'enzima omogentisico 1,2 diossigenasi (HGD) che si trova sulla via del catabolismo di fenilalanina e tirosina. La *review* su questo numero a pagina 11 riporta le informazioni su fisiopatologia e quadro clinico di questa malattia. Fino a poco tempo fa esistevano solo cure sintomatiche. I tentativi di terapia dietetica ipoproteica o con alte dosi di vitamina C come anti-ossidante, non hanno mai dimostrato un'efficacia clinica (1).

In seguito allo straordinario successo di nitisinone (NTBC) nella terapia della tirosinemia tipo I, questo farmaco fu subito proposto anche per la AKU (2). NTBC inibisce l'enzima 4-idrossifenil-piruvico ossidasi impedendo così la formazione dei metaboliti a valle (vedi figura 1 dell'articolo a pagina 11).

Se da un punto di vista prettamente biochimico, gli studi iniziali (condotti su piccoli campioni di pazienti e per brevi periodi), erano riusciti a dimostrare che NTBC era in grado di ridurre l'escrezione urinaria di HGA (1), meglio se associato ad una dieta ipoproteica (3), la strada per dimostrare la sua efficacia nella AKU è stata lunga. Questo perché:

1) uno studio in doppio cieco non sarebbe stato fattibile perché i cambiamenti di colore delle urine con la terapia di riduzione dell'acido omogentisico (da scuro o nero nella malattia non trattata a un colore normale con il trattamento) si sarebbero visti subito nel braccio dei pazienti trattati;
2) era ancora da dimostrare che l'acido omogentisico (che si accumula) fosse direttamente implicato nella patogenesi di malattia e non un semplice biomarcatore;
3) le complicazioni nell'alcaptonuria si verificano solo dopo molti anni di esposizione all'acido omogentisico, e sono irreversibili, pertanto gli endpoint clinici che testano l'efficacia delle terapie di riduzione dell'acido omogentisico avrebbero potuto fallire.

All'interno del programma DevelopAKUre, finanziato dalla Comunità Europea (2012-2019), furono impostati e portati a termine studi che permisero di fare molti passi avanti nella comprensione dell'efficacia di NTBC.

Il trial clinico in singolo-cieco SONIA 1 (*Suitability Of NTBC In Alkaptonuria*) durato 3 anni, reclutò 20 pazienti e riuscì a dimostrare che NTBC riduceva l'HGA urinario in modo dose e concentrazione-dipendente, ma non si riuscirono ad ottenere risultati statisticamente significativi riguardo all'efficacia clinica (4,5).

Dal 2012, NTBC (alla dose di 2 mg al giorno) è stato somministrato *off label* ai pazienti afferenti al Centro Nazionale per l'Alcaptonuria (NAC) del Regno Unito e, sebbene non si trattasse di un trial clinico, i dati raccolti dal NAC in modo protocollato nel 2018 furono di alta qualità ed evidenziarono risultati positivi nella AKU (6).

Contemporaneamente anche gli studi sui modelli murini permisero di capire che l'acido omogentisico non è solo un marcatore, ma un *endpoint* adatto per gli studi clinici in quanto fortemente implicato nella patogenesi di malattia (7). Questo permise a *Ranganath e colleghi* di procedere con

Importante il beneficio clinico ottenuto dalla riduzione dell'escrezione urinaria di HGA con nitisinone 10 mg

Gli studi futuri stabiliranno la dose minima necessaria e il momento più opportuno per avviare il trattamento

uno studio clinico multicentrico randomizzato e controllato in aperto (SONIA 2), che dimostrò che NTBC poteva essere una terapia eziologica per la AKU. In questo studio venne utilizzata una dose quotidiana di NTBC maggiore (10 mg) rispetto agli studi precedenti e si assistette ad una riduzione di HGA urinario del 98%-99%. Fondamentale però, fu la valutazione clinica che, invece di basarsi su singoli *endpoint,* utilizzò l'*Alkaptonuria Severity Score Index* come misura della gravità della malattia (8). Lo studio mostrò una riduzione del tasso di progressione della malattia nei soggetti che ricevevano NTBC rispetto ai controlli. Relativamente agli eventi avversi, si è soprattutto osservata una cheratopatia corneale in una quota dei soggetti trattati, dovuta a un'elevata concentrazione plasmatica di tirosina, come atteso, analogamente agli effetti nella tirosinemia tipo I (9).

Registrazione di nitisinone per la AKU

Sulla base dei risultati dello studio SONIA-2, l'uso di NTBC 10 mg al giorno è stato approvato dalla Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) nel settembre 2020 per il trattamento di pazienti adulti con AKU (https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/orfadin) e da AIFA nell'aprile 2021 (https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_003316_036870_RCP.pdf&retry=0&sys=m-0b1l3).

Effetti indesiderati

La principale conseguenza del trattamento con NTBC è l'aumento della tirosina plasmatica. Questa ipertirosinemia può causare una cheratopatia corneale e/o opacità corneale, come avviene nella tirosinemia tipo II. La inibizione di 4-idrossifenilpiruvico ossidasi da parte di NTBC, può trasformare la AKU in una sorta di tirosinemia tipo III (vedi figura 1 della *review* a pagina 11), malattia molto rara di cui non si conosce dettagliatamente il quadro clinico (10). Al fine di mantenere la tirosina plasmatica entro limiti tollerabili, il trattamento deve essere associato a dieta a basso contenuto di fenilalanina e tirosina, cioè ad una restrizione dietetica proteica che deve essere integrata per evitare carenze nutrizionali e attentamente monitorata (8).
Non sono disponibili dati sufficienti sul trattamento con NTBC in pazienti anziani e in gravidanza (https/www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/orfadin).

Questioni aperte sul trattamento

Una prima questione da risolvere è capire quale sia il momento ottimale per l'inizio del trattamento: una iniziale risposta è giunta dallo studio SOFIA (*Subclinical Ochronotic features in alkaptonuria*), terzo studio del programma DevelopAKUre che dimostrò in 30 soggetti affetti con età media di 38 anni, che i segni subclinici della malattia sono presenti prima dei 20 anni. Tutti i pazienti avevano un punteggio all'Alkaptonuria Severity Score Index molto più alto in età molto precoce rispetto alla popolazione non affetta (11). Sembra quindi ragionevole che il trattamento venga iniziato precocemente, prima dei sintomi clinici manifesti. È possibile che in questo caso possa essere sufficiente una dose bassa che permetta di evitare l'aumento esagerato dei livelli plasmatici di tirosina e gli effetti collaterali a breve e a lungo termine associati alla ipertirosinemia (12).
Speculare è la questione dei pazienti anziani con malattia avanzata e danni anatomici consolidati, per i quali ci si chiede se il farmaco possa davvero essere efficace e migliorare la qualità di vita, a fronte degli effetti collaterali e della necessità di dieta ipoproteica. È stato anche ipotizzato un rischio aumentato di decadimento cognitivo nell'anziano, legato al trattamento, che è però stato escluso da un recente lavoro (13).
Infine sarà importante stabilire la dose minima necessaria (uguale per tutti o adattata al singolo paziente) e occorrerà capire se sia necessario trattare tutti i pazienti, ossia anche quelli che presentano livelli di HGA solo modestamente elevati (e che potrebbero non sviluppare i segni e sintomi clinici della malattia).

Bibliografia

1. Phornphutkul C, Introne WJ, Perry MB, et al. Natural history of alkaptonuria. N Engl J Med 2002;347:2111–21.
2. Anikster Y, Nyhan WL, and Gahl WA. NTBC and Alkaptonuria Am J Hum Genet 1998; 63:920–921.
3. Suwannarat P, O'Brien K, Perry MB, et al. Use of nitisinone in patients with alkaptonuria. Metab Clin Exp 2005;54:719–728.
4. Introne WJ, Perry MB, Troendle J, et al. A 3-year randomized therapeutic trial of nitisinone in alkaptonuria. Mol Genet Metab 2011;103:307–314.
5. Ranganath LR, Milan AM, Hughes AT, et al. Suitability Of Nitisinone In Alkaptonuria 1 (SONIA 1): an international, multicentre, randomised, open-label, no-treatment controlled, parallel-group, dose-response study to investigate the effect of once daily nitisinone on 24-h urinary homogentisic acid excretion in patients with alkaptonuria after 4 weeks of treatment. Ann Rheum Dis 2016;75:362–367.
6. Ranganath LR, Khedr M, Milan AM, et al. Nitisinone arrests ochronosis and decreases rate of progression of Alkaptonuria: evaluation of the effect of nitisinone in the United Kingdom National Alkaptonuria Centre. Mol Genet Metab. 2018;125(1–2):127–134.
7. Preston AJ, Keenan CM, Sutherland H, et al. Ochronotic osteoarthropathy in a mouse model of alkaptonuria, and its inhibition by nitisinone. Ann Rheum Dis. 2014;73:284–89.
8. Cox TF, Ranganath L A quantitative assessment of alkaptonuria: testing the reliability of two disease severity scoring systems. J Inherit Metab Dis 2011; 34(6):1153–1162.
9. Ranganath LR, Psarelli EE, Arnoux J-P, et al. Efficacy and safety of once-daily nitisinone for patients with alkaptonuria (SONIA 2): an international, multicentre, open-label, randomised controlled trial. Lancet Diabetes Endocrinol. 2020;8:762–72.
10. Chakrapani A, Gissen P, McKiernan P. Disorders of Tyrosine metabolism. In J.-M. Saudubray et. al (Eds.), Inborn Metabolic Diseases, Springer- Verlag Berlin Heidelberg 2012 Fifth Edition. Capitolo 18, pagine 265-276.
11. Cox T, Psarelli EE, Taylor S, et al Subclinical ochronosis features in alkaptonuria: a cross-sectional study. BMJ Innovations. 2019;5:82-91.
12. Wolfenbuttel M, Heiner Fokkema MR, van Spronsen FJ. Preventive use of nitisinone in alkaptonuria. Orphanet J Rare Dis 2021;16:343.
13. Davison AS, Hughes G, Harrold JA. Long-term low dose nitisinone therapy in adults with alkaptonuria shows no cognitive decline or increased severity of depression. JIMD Rep 2022; 63(3):221-230.



Karol Giancaspero[1], Roberta Bracci[1,2], Carmen Cadar[1,2], Michele Cioffi[1,2], Piera Costanzo[2,3], Valentina Oddone[1,2], Ettore Brunello[4], Dario Roccatello[1,2], Savino Sciascia[1,2], Simone Baldovino[1,2]

[1]Centro di Coordinamento Rete Interregionale per le Malattie Rare del Piemonte e della Valle d'Aosta (CMID), Ospedale Hub S. G. Bosco, ASL Città di Torino; [2]Master in Malattie Rare, Dipartimento di Scienze Cliniche e Biologiche, Università di Torino;[3]SC Cardiologia 2 Ospedale Hub S. G. Bosco, ASL Città di Torino; [4]SC Radiologia 2 Ospedale Hub S. G. Bosco, ASL Città di Torino

Vediamo solo quello che conosciamo: destrocardia e situs viscerum inversus

Guarda la videopillola "Destrocardia e situs viscerum inversus"

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

Qualche anno fa abbiamo valutato un paziente di 60 anni con una storia di infezioni ricorrenti delle vie respiratorie, peggiorate negli ultimi mesi con comparsa di una polmonite da *S. pneumoniae*, nonostante il paziente fosse vaccinato, e broncorrea mucopurulenta. Gli infettivologi avevano sospettato un'immunodeficienza primitiva e ci avevano inviato il paziente.

All'anamnesi remota il paziente riferiva bronchiti ricorrenti nell'infanzia e situs viscerum inversus con destrocardia (Fig.1), presente anche in una delle due sorelle viventi; inoltre, entrambe le sorelle ed il padre, deceduto a 89 anni, presentavano sinusiti e bronchiti ricorrenti.

Le infezioni ricorrenti delle vie aeree con bronchiectasie (Fig. 2) e sinusiti ricorrenti (Fig. 3), associate a situs viscerum inversus e destrocardia sono due manifestazioni cardine della malattia di Kartagener, una sindrome genetica non rarissima - prevalenza stimata fra 1:20.000 ed 1:40.000 - ma molto eteroge-

Nel paziente, che presentava una storia di infezioni ricorrenti delle vie aeree, era stata sospettata una immunodeficienza primitiva

fig. 1 **Rx Torace: evidenza di destrocardia, evidenziazione dell'albero bronchiale e presenza di bronchiectasie**

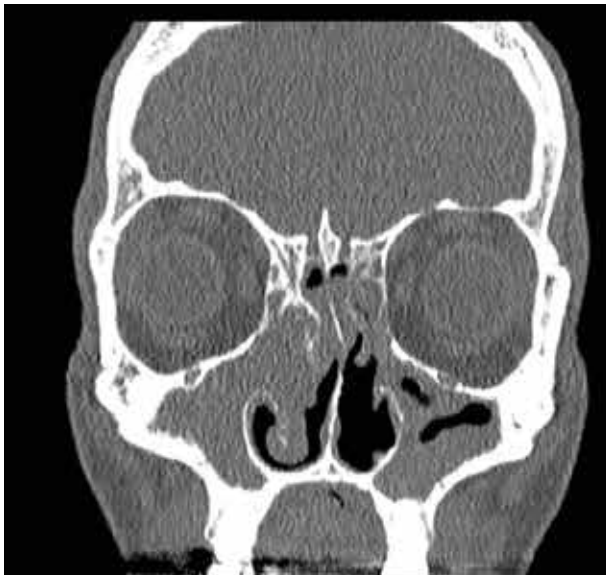


fig. 2 **TC Polmone: evidenza di destrocardia e di numerose bronchiectasie bilaterali**



Le infezioni delle vie aeree con bronchiectasie, situs viscerum inversus e destrocardia rappresentano le manifestazioni principali della malattia di Kartagener o discinesia ciliare primitiva

fig. 3 **TC cranio (sezione coronale): evidenza di estesi fenomeni sinusitici e ipertrofia dei turbinati e di poliposi nasale**



nea causata dal difetto di varie proteine presenti nelle ciglia e nei flagelli dello sperma. Le alterazioni del movimento ciliare causano una ridotta eliminazione del muco mimando in parte la clinica della fibrosi cistica. Il situs viscerum inversus e la destrocardia sono secondarie al ruolo delle ciglia nel posizionamento degli organi durante l'embriogenesi.
Una peculiarità della sindrome è l'infertilità, più frequente nel maschio ma presente anche nelle femmine a causa del ruolo delle ciglia nel trasporto dell'ovulo nelle tube di Falloppio. Questa caratteristica era apparentemente assente nel nostro paziente che aveva avuto due figli. Tuttavia, indagando più approfonditamente è emerso che le gravidanze erano avvenute grazie all'inseminazione artificiale.

Alla fine del `700 Goethe scriveva "*Quello che sai, lo vedi solo allora*". Questo aforisma si applica appieno al caso descritto: la diagnosi era sotto gli occhi di tutti fin dall'inizio, occorreva solo mettere assieme gli indizi, approfondire l'anamnesi e ricordarsi le "noiose" lezioni di biochimica, di istologia e di patologia generale in cui ci veniva spiegato il ruolo delle ciglia e le conseguenze del loro funzionamento alterato.

Bibliografia

1. Javidan-Nejad C, Bhalla S. Bronchiectasis. Radiol Clin North Am. 2009;47(2):289-306.
2. Olm MA, Caldini EG, Mauad T. Diagnosis of primary ciliary dyskinesia. J Bras Pneumol. 2015;41(3):251-63.
3. Zurcher K, Kawashima A. Kartagener's Syndrome. N Engl J Med. 2021;384(12):e45.
4. Leigh MW, Pittman JE, Carson JL, et al. Clinical and genetic aspects of primary ciliary dyskinesia/Kartagener syndrome. Genet Med. 2009;11(7):473-87.

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



Verso una terapia personalizzata per la miastenia gravis

Novel pathophysiological insights in autoimmune myasthenia gravis.
Masi G, O'Connor KC. Curr Opin Neurol. 2022 Oct 1;35(5):586-596.

Riassunto

Gli studi fisiopatologici, patologico clinici e i trial clinici effettuati negli ultimi due anni hanno evidenziato come la miastenia gravis, un archetipo delle patologie mediate da anticorpi, rappresenti in realtà un'entità nosologica eterogenea e caratterizzata da diversi modelli patogenetici con differenti possibilità terapeutiche. In particolare i bersagli molecolari delle IgG sono almeno 3: i recettori dell'acetilcolina (AChR), la tirosina kinasi muscolo-specifica (MuSK) e la proteina 4 relata al recettore delle lipoproteine (LRP4). Esistono poi delle forme di miastenia cosiddette sieronegative in quanto non è possibile identificare degli anticorpi con le attuali metodiche di laboratorio. La miastenia gravis può anche essere suddivisa in base all'età di esordio: giovanile, ad esordio precoce (sotto i 50 anni), a esordio tardivo o a esordio ultra-tardivo (sopra i 65 anni). Le forme precoci colpiscono principalmente le donne mentre quelle tardive soprattutto gli uomini. La suscettibilità genetica delle forme ad esordio precoce e tardivo è associata a differenti antigeni di istocompatibilità, a geni che regolano i Toll-like receptors e ad alcuni geni connessi con l'attivazione dei linfociti T. Esistono poi forme associate a timomi che colpiscono uomini e donne in egual misura.

La patogenesi delle forme di miastenia associate a diversi autoanticorpi è molto variegata. In particolare le forme con anticorpi anti-AChR sono causate da anticorpi di classe IgG1 e IgG3 che presentano la capacità di attivare il complemento provocando un danno del muscolo e l'internalizzazione del AChR.

Le forme associate ad anticorpi anti-MuSK sono invece associate ad anticorpi di classe Ig4 che agiscono impedendo fisicamente l'interazione fra le diverse proteine presenti a livello della giunzione neuromuscolare.

Sembra infine che in entrambe le forme gli anticorpi patogenetici presentino un'alterata glicosilazione delle regioni variabili. L'articolo evidenzia come i diversi meccanismi patogenetici delle forme da anti-AChR ed anti-MuSK siano associati ad una differente risposta alle terapie: in particolare le forme da anti-AChR rispondono molto bene a trattamenti che riducono gli anticorpi circolanti (plasmaferesi, trattamenti che inibiscono il recettore neonatale della frazione costante) ed ai farmaci anticomplemento. Al contrario le forme da anti-MuSK rispondono bene ai trattamenti che eliminano i linfociti B circolanti (rituximab) che sono fra i principali produttori di IgG4.

Un cenno a parte viene fatto per le forme di miastenia secondarie a terapie oncologiche con i cosiddetti "checkpoint inhibitors" che attivano i linfociti T aumentandone l'attività antitumorale. Queste forme sono generalmente più gravi e colpiscono soprattutto maschi anziani.

Commento

La review di Masi e O'Connor evidenzia come le malattie autoimmuni anticorpo-mediate presenti-

no aspetti differenti sotto il profilo della suscettibilità genetica, dei meccanismi patogenetici, dell'epidemiologia e della terapia. Un'approfondita conoscenza di queste caratteristiche è indispensabile per giungere ad una pronta diagnosi e per garantire una terapia mirata.

Complement and myasthenia gravis.

Nicholas S.R. Sanderson. Mol Immunol. 2022 Nov;151:11-18.

Riassunto

La miastenia gravis è tra le malattie autoanticorpo-mediate meglio conosciute. Il recettore dell'acetilcolina (AChR) - espresso sul lato post-sinaptico delle giunzioni neuromuscolari - rappresenta il bersaglio antigenico degli anticorpi patogeni e l'inibizione della sua funzione fisiologica può spiegare i sintomi della malattia. Oltre al suo coinvolgimento nella miastenia gravis, AChR è anche il bersaglio di diverse tossine che causano paralisi muscolare.

I trattamenti dimostratisi efficaci in pazienti con miastenia gravis includono misure atte a rimuovere gli anticorpi patogeni dalla circolazione, farmaci che inibiscono la degradazione dell'acetilcolina aumentandone la concentrazione nella sinapsi e farmaci immunosoppressori.

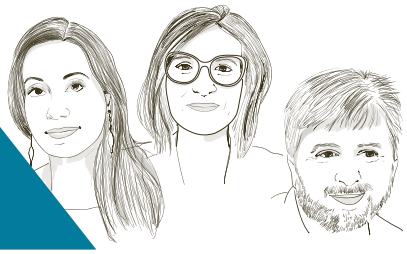
Evidenze crescenti suggeriscono che il sistema del complemento, componente fondamentale dell'immunità innata, possa giocare un ruolo nella patogenesi della malattia ed il presente lavoro esamina in dettaglio le nuove conoscenze e le possibili implicazioni cliniche che ne derivano. La presenza di depositi di componenti del complemento a livello delle giunzioni neuromuscolari era già stata documentata negli anni '80. Studi sugli animali ed indagini istologiche avevano quindi permesso di dimostrare come il legame tra autoanticorpi IgG e recettore dell'acetilcolina comporti un'attivazione della via classica del complemento fino alla parte terminale della cascata, con liberazione di potenti mediatori infiammatori, formazione del cosiddetto membrane attack complex (MAC) e danno cellulare. I dati a favore del coinvolgimento del sistema del complemento nel manifestarsi della malattia hanno fornito un razionale per l'impiego in pazienti con miastenia gravis dell'anticorpo monoclonale anti-C5 eculizumab, che blocca la parte terminale della cascata del complemento.

I risultati dei trials clinici non sono stati tuttavia univoci come quelli ottenuti in malattie chiaramente classificabili come complemento-mediate e solo alcuni dei pazienti hanno risposto favorevolmente al trattamento. È proprio dall'analisi delle risposte eterogenee che sono derivati spunti importanti per meglio definire la complessità della patogenesi e la probabile esistenza di sottogruppi di pazienti con diverso coinvolgimento del sistema del complemento. Gli studi in corso hanno l'obiettivo di individuare i pazienti che possano trarre beneficio dall'utilizzo di farmaci inibitori con diversi target molecolari e di identificare marcatori predittivi per l'impostazione di terapie mirate.

Commento

La disponibilità di farmaci inibitori del complemento ha rivoluzionato il trattamento di malattie per le quali, sino a pochi anni fa, non esistevano terapie specifiche. L'avvento di eculizumab ha in particolare migliorato la sopravvivenza e la qualità della vita in pazienti affetti da emoglobinuria parossistica notturna e sindrome emolitico-uremica. A seguito dell'entusiasmo derivato da tali successi, diverse industrie farmaceutiche hanno sviluppato una grande quantità di inibitori del complemento, che hanno come bersaglio molecolare proteine cruciali nella regolazione del sistema di attivazione a cascata. Le evidenze raccolte in parallelo hanno tuttavia dimostrato l'estrema complessità dei meccanismi responsabili del danno e la necessità di migliorare la caratterizzazione dei pazienti. Solo attraverso una approfondita conoscenza dei meccanismi genetici e biochimici coinvolti si potranno sviluppare protocolli di terapia personalizzati, ottimizzare il dosaggio e ridurre i costi – estremamente elevati – di tali trattamenti.

Maria Gnoli, Lorena Casareto, Luca Sangiorgi
SC Malattie Rare Scheletriche, Istituto Ortopedico Rizzoli, Bologna



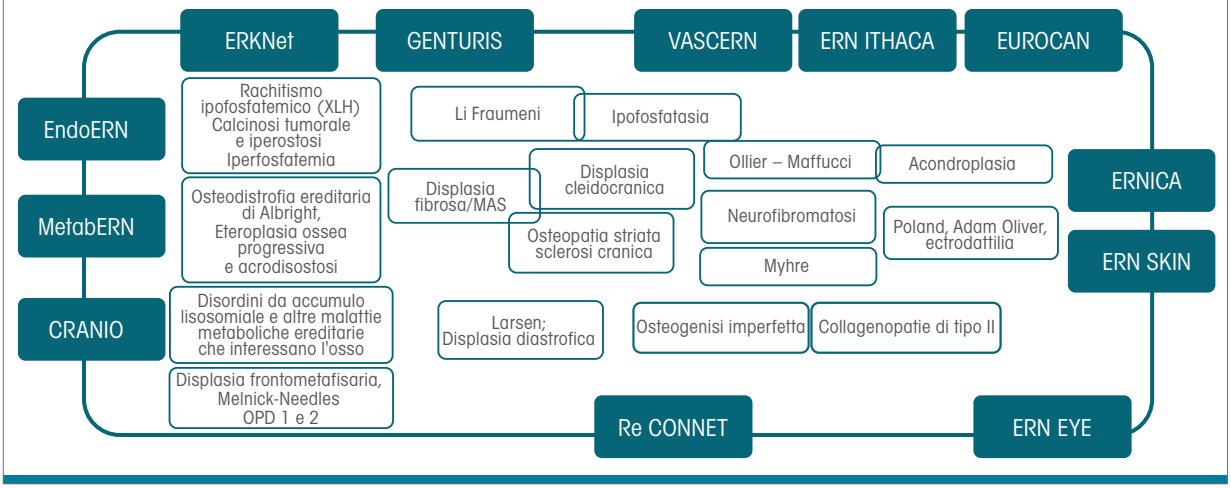
ERN BOND: la rete di riferimento europea delle malattie rare scheletriche

ERN BOND, rete di riferimento europea sulle malattie rare scheletriche, è una delle 24 reti tematiche cofinanziate dall'Unione Europea (1,2) create nel 2017 per migliorare l'accesso alle cure in un'ottica di equità e per una medicina transfrontaliera.
Gli obiettivi sono favorire un approccio multidisciplinare ed olistico incentrato sul paziente affetto da malattia rara, e potenziare ed armonizzare sul territorio europeo percorsi diagnostici, terapeutici e di follow-up.
Le patologie di pertinenza dell'ERN BOND sono le malattie rare a prevalente coinvolgimento scheletrico (congenite, croniche e di origine genetica), che colpiscono la cartilagine, le ossa e la dentina, prendendo inizialmente come modello l'osteogenesi imperfetta, l'ipofosfatemia legata all'X e l'acondroplasia. In particolare la rete si occupa delle displasie scheletriche (3).

Si tratta di patologie eterogenee dal punto di vista clinico ed eziologico (numerosi geni coinvolti, alcune condizioni ad eziologia non completamente chiarita). L'espressione clinica è variabile per entità (da forme con mortalità pre-perinatale a quadri lievi, diagnosticati in età adulta) e possono essere associati segni extrascheletrici (es. neurologici, uditivi, visivi, polmonari, cardiaci, renali). Alcune patologie, pertanto, possono essere trattate in più reti (Fig. 1) (3,4).
La complessità e rarità delle patologie di pertinenza della ERN BOND (Tab. 1) rende difficile il percorso diagnostico-terapeutico, per cui è necessaria

Per l'eterogeneità eziologica, alcune patologie di pertinenza di ERN BOND possono essere trattate da più reti

fig. 1 **Rappresentazione, non esaustiva, delle patologie trattate in condivisione con altre ERN**



tab. 1 **Elenco riassuntivo delle patologie di pertinenza dell'ERN BOND**

Principale gruppo tematico	Malattie rare o complesse correlate, condizioni	Codice relativo ICD/ Orphacode / Gruppo di codici
Bassa statura (+/- sproporzionata)	1/Acondroplasia 2/Ipocondroplasia 3/Discondrosteosi 5/Acromesomelia	Q77.4/ORPHA15 Q77.4/ORPHA429 Q78.8/ORPHA240 UNK/ORPHA40
Malattie delle ossa fragili	1/Osteogenesi imperfetta 2/Ipofosfatasia 3/Displasia cleidocranica	Q78.0/ORPHA666 Q83.3/ORPHA436 Q74.0/ORPHA1452
Aumento della densità ossea e displasia osteosclerotica	1/Osteopetrosi 2/Camurati-Engelmann 3/Osteopatia striata con sclerosi cranica (OSCS)	Q78.2/ORPHA2781 Q78.3/ORPHA1328 UNK/ORPHA2780
Sviluppo anomalo della componente scheletrica	1/Esostosi multipla cartilaginea 2/Ollier-Maffucci 3/Fibrodisplasia ossificante progressiva 4/Displasia osteofibrosa	Q78.6/ORPHA321 Q78.4/ORPHA296 M61.1/ORPHA337 Q78.1/ORPHA249
SE(M)D	1/Collagenopatie II 2/Displasia epifisaria multipla 3/Displasia metatropica e Kozlowski	Q77.7/ORPHA828 Q77.3/ORPHA251 Q77.8/ORPHA2635
Disturbi del metabolismo dei fosfati	1/Rachitismo ipofosfatemico 2/Calcinosi tumorale e iperostosi iperfosfatemica	E83.30/ORPHA437 E83.39, M11.2 ORPHA306661
Displasia acromelica	1/Acrodisostosi 2/Osteoartropatia Albright 3/Myhre 4/Displasia acromicrica 5/Displasia geleofisica	UNK/ORPHA2588 UNK/ORPHA965 UNK/ORPHA2588 UNK/ORPHA969 UNK/ORPHA2623
Ciliopatie con importante coinvolgimento scheletrico	1/Displasia toracica asfissiante 2/Ellis-Van Creveld	Q77.2/ORPHA474 Q77.6/ORPHA289
Dislocazioni	1/Larsen 2/Desbuquois 3/Displasia diastrofica	Q74.8/ORPHA503 UNK/ORPHA1425 UNK/ORPHA93359
Iperaccrescimento con coinvolgimento scheletrico	1/Sotos, Weaver 2/Marshall Smith	Q87.3/ORPHA82,3447; ORPHA560
Disostosi	1/Poland, Adam Oliver 2/Ectrodattilia	Q79.8/ORPHA9569 727/ORPHA2440/M0

Aree sottotematiche	Malattie rare o complesse correlate, condizioni o interventi altamente specializzati	Codice relativo ICD/ Orphacode Gruppo di codici
Osteolisi (inclusa nella diminuzione densità ossea)	1/MONA 2/Picnodisostosi 3/Gruppo MAFB 4/Hajdu-Cheney	Codici ORPH: 3460/763/2 774/955
Disostosi spondilocostale (disostosi)	1/Klippel Feil 2/Jarcho-Lewin	1/ORPH2345 2/ORPH2311
Malattie lisosomiali con coinvolgimento scheletrico (in SE(M)D)	1/MPS IV 2/Mucolipidosi 2, 3	1/ORPH582 2/ORPH79212
Distrubi osteosclerotici (accrescimento)	1/Caffey 2/Displasia craniometafisaria 3/Van Buchem	1/ORP1310 2/ORP1522 3/ORP3416
Iperaccrescimento regionale da mosaicismo somatico	1/Proteus 2/CLOVE 3/MPPH MCAP	1/ORP1310 2/OR140944 3/ORP83473
Displasia delle ossa sottili e MOPD	1/3M 2/Osteocraniostenosi 3/Majewski	1/ORPH2616 2/ORPH2763 3/ORPH2637
Disordini della fosfatasi alcalina	1/Iperfosfatasia 2/Malattia di Paget, forma giovanile	1/OR247262 2/ORPH2801
Displasia metafisaria (in bassa statura)	1/Ipoplasia cartilagine-capelli 2/Spahr 3/Schmid	Codici ORPH: 175/2501/174
Filaminopatie (con aumento della densità ossea)	1/Displasia frontometafisaria 2/Melnick-Needles 3/OPD 1 e 2	1/ORPH3206 1826/2484/669
Femori arcuati (in SE(M)D)	1/Stuve-Wiedemann 2/Displasia campomelica	1/ORPH3206 2/ORPH140
Platispondilia (in SE(M)D)	1/Brachiolmia 2/SEDT 3/Opsimodisplasia	1/ORP1293 2/ORP93284 3/ORP2746

Estratto dai criteri di accesso per l'adesione alle ERN: https://health.ec.europa.eu/document/download/58334bff-3a15-46a0-8523-dc483b28a918_en?filename=specificcriteria_en.xlsx

notevole esperienza clinico-diagnostica e un'assistenza d'alto livello qualitativo.

ERN BOND, coordinata dall'Istituto Ortopedico Rizzoli di Bologna, comprende attualmente 53 centri di eccellenza in 20 Stati Membri dell'Unione Europea con 11 centri in Italia, a testimonianza della grande esperienza italiana nell'ambito delle malattie rare scheletriche (Fig. 2).

Nei primi 5 anni, la rete ha svolto numerose attività, con un approccio partecipativo, includendo in esse e nei processi decisionali anche gli ePAG (ovvero, i "pazienti esperti").

In particolare, in merito alla formulazione di linee guida e documenti inerenti alla pratica clinica è stato pubblicato un documento sullo stato dell'arte del percorso diagnostico della osteogenesi imperfetta e dei principali fattori di ostacolo per la diagnosi e di una presa in carico complessiva della malattia (5).

ERN BOND riunisce tutte le malattie ossee rare (congenite, croniche e di origine genetica) che colpiscono la cartilagine, le ossa e la dentina

ERN BOND comprende 53 Centri di eccellenza in 20 Stati membri, con 11 Centri in Italia

fig. 2 **Composizione attuale della rete**



ERN BOND
EUROPEAN REFERENCE NETWORK ON RARE BONE DISEASES

Paese	N° di medici
Austria	1
Belgio	2
Repubblica Ceca	1
Danimarca	3
Estonia	1
Finlandia	1
Francia	5
Germania	8
Ungheria	1
Irlanda	1
Italia	11
Lituania	2
Lussemburgo	1
Malta	1
Olanda	4
Norvegia	1
Portogallo	2
Slovenia	1
Spagna	9
Svezia	1

La presenza di queste reti che garantiscono di uniformare il percorso diagnostico e la raccolta di informazioni cliniche, radiologiche e molecolari pone le basi anche per un'efficace ricerca clinica. Su mandato della Commissione Europea, è stata sviluppata la piattaforma di telemedicina CPMS (*Clinical Patient Management System*) che consente la collaborazione tra esperti membri delle reti e specialisti locali nel formulare diagnosi, percorsi terapeutici o piani di trattamento, in un ambiente virtuale nel rispetto delle norme sulla privacy vigenti (6).

Nell'ambito della ricerca e della sperimentazione clinica, si è contribuito alla creazione di EuRR-Bone (Registro Europeo per le malattie rare scheletriche e per le anomalie della mineralizzazione) (7). Attualmente è in corso lo studio MCDS-Therapy, un trial clinico rivolto a pazienti pediatrici affetti da condrodisplasia metafisaria di Schmid (8).

ERN BOND promuove anche attività finalizzate alla formazione e alla diffusione delle conoscenze sulle malattie rare scheletriche, rivolte sia ai professionisti sanitari sia ai pazienti, tramite la produzione di materiale informativo, congressi e webinar (9).

La rete è coinvolta anche nell'armonizzazione e aggiornamento della nosologia e classificazione di queste malattie (3).

Infine, ERN BOND, insieme alle altre ERN, si è impegnata per offrire una risposta tempestiva ed adeguata per supportare i pazienti rari nell'affrontare le sfide che si sono presentate a livello globale, attivando una linea telefonica e una pagina web dedicate all'emergenza COVID-19 (10) e contribuendo alla creazione di un centro HUB e un sito web per i malati rari provenienti dall'Ucraina (11).

Bibliografia

1. Direttiva 2011/24/UE del Parlamento europeo e del Consiglio, del 9 marzo 2011, concernente l'applicazione dei diritti dei pazienti relativi all'assistenza sanitaria transfrontaliera, https://eur-lex.europa.eu/legal-content/IT/TXT/HTML/?uri=CELEX:32011L0024&from=it
2. ERN BOND, https://ernbond.eu/
3. Mortier GR, Cohn DH, Cormier-Daire V, et al. Nosology and classification of genetic skeletal disorders: 2019 revision. Am J Med Genet A. 2019;179(12):2393-2419.
4. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim
5. ERN-BOND White Paper on Diagnosis of Osteogenesis Imperfecta https://www.ior.it/sites/default/files/ERN-BOND%20White%20Paper_final_0.pdf
6. ERN BOND CPMS, https://ernbond.eu/cpms/
7. EuRR-Bone, https://eurr-bone.com/
8. MCDS Therapy, https://mcds-therapy.eu/
9. ERN BOND Education, https://ernbond.eu/webinars/
10. Brizola E, Adami G, Baroncelli GI,et al. Providing high-quality care remotely to patients with rare bone diseases during COVID-19 pandemic. Orphanet J Rare Dis. 2020 ;15(1):228.
11. ERNs for Ukraine. https://www.erncare4ua.com/

Maria Rosa Capeletti, Silvia Sestini
aimAKU - Associazione Italiana Malati di Alcaptonuria APS

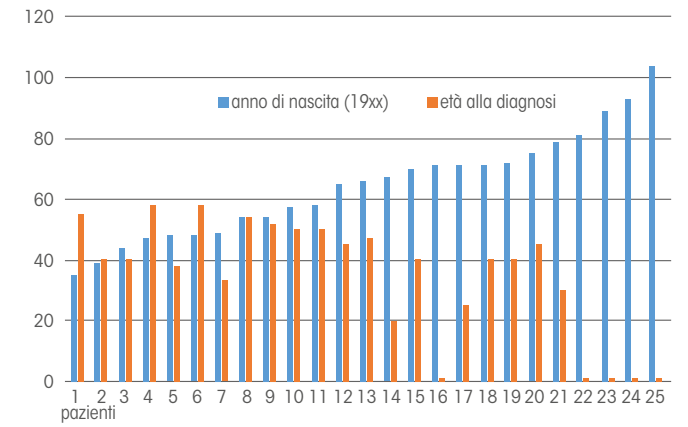


aimAKU - Associazione Italiana Malati di Alcaptonuria

Tra le 80 e le 100 persone affette in Italia, circa un migliaio nel mondo: sono questi i numeri dell'alcaptonuria (AKU), la prima malattia genetica scoperta (1).
Nonostante l'esiguità dei pazienti italiani allora conosciuti (solo 5) e la loro dispersione territoriale, nel dicembre 2010 nasceva aimAKU (www.aimaku.it), l'Associazione Italiana dei Malati di Alcaptonuria con l'obiettivo di favorire e incentivare la ricerca, promuovere le iniziative volte a migliorare le condizioni di salute dei pazienti, e sensibilizzare l'opinione pubblica sui problemi delle persone affette dalla malattia. In questi 11 anni molto è stato fatto ed oggi sono circa 70 i pazienti in carico al Centro per la cura e lo studio dell'AKU che fa riferimento al Dipartimento di Biotecnologie, Chimica e Farmacia dell'Università di Siena dove si studiano le basi molecolari della malattia e dove i pazienti possono contare su un gruppo di specialisti con una pluriennale esperienza nell'alcaptonuria. Del Centro fa parte l'U.O. di Reumatologia dell'AOU Senese, che da più di 30 anni ha esperienza di pazienti con questa malattia.
Un Centro di eccellenza, quello guidato dalla professoressa Annalisa Santucci, che ha portato alla definizione di un PDTA aziendale che consente ad ogni paziente di avere lo stesso percorso di accesso alla diagnosi e cura e che ha portato il Centro di Siena ad essere di riferimento per il maggior numero di pazienti AKU in tutta Italia. La stretta sinergia fra il lavoro di sensibilizzazione di aimAKU e l'attività di ricerca dell'Università di Siena ha determinato risultati significativi: oggi la diagnosi della malattia (i cui sintomi si evidenziano in modo più marcato nell'età adulta) è sempre più precoce, portando a maggiori possibilità di cura (2) (Fig. 1).
L'associazione partecipa e contribuisce all'organizzazione di convegni. In particolare l'ultimo, "ApreciseKUre digital ecosystem: la prima malattia genetica indica la via verso la medicina di precisione", tenutosi nel dicembre 2021, è stato un importante momento di confronto fra i mag-

La sinergia tra il lavoro dell'Associazione e i ricercatori italiani ha ottenuto risultati importanti come la riduzione dell'età alla diagnosi

Fig. 1 **Riduzione dell'età al momento della diagnosi**



Il grafico riporta, per ognuno dei 25 pazienti considerati, l'anno di nascita (le ultime due cifre) e l'età al momento della diagnosi che, come si vede, fino agli anni '80 era intorno ai 40 anni poi è drasticamente scesa.

Sestini S et al. EULAR 2015, poster 4759

Specialisti e pazienti costituiscono un efficace network impegnato a favorire la ricerca sull'alcaptonuria

fig. 2 **XI° Workshop on AKU, Siena 30 gennaio 2019**



giori esperti mondiali di AKU su un tema che avrà sempre maggiore rilevanza in futuro: viene proposto un modello di medicina 4.0 focalizzato sul paziente e che, attraverso database (www.sbl.unisi.it/aprecisekure/) e data analysis, è in grado di definire un quadro generale più completo possibile della malattia, fornendo un mezzo utile anche per patologie più comuni.
Fondamentale è stato anche il ruolo che aimAKU ha svolto per ottenere la disponibilità all'utilizzo di nitisinone, il primo e unico farmaco in grado di inibire l'accumulo dell'acido omogentisico, contrastando così il progredire della malattia e le sue manifestazioni cliniche e che viene prescritto dal Centro senese.
La consapevolezza che per essere più forti bisogna unirsi, fare rete, avere punti di riferimento sia a livello nazionale che internazionale per mettere insieme conoscenze e risorse ha guidato e guida l'operato di aimAKU che è presente nella Rete Europea delle Malattie Metaboliche MetabERN, nel gruppo EPAG Italia (rappresentanti italiani nelle ERN), in EURORDIS, in associazioni italiane come UNIAMO, nel Forum Toscano delle Associazioni di malattie rare, ed è in contatto con il Centro Nazionale Malattie Rare dell'ISS.
I soci sono così tenuti costantemente aggiornati e insieme costituiscono una piccola ma affiatata comunità (Fig. 2), un efficace network collegato tramite le newsletter, i canali social e gli incontri medici-pazienti.

Bibliografia

1. Garrod AB. The Incidence of Alkaptonuria: a Study in Chemical Individuality 1902 Lancet; vol ii: 1616-1620.
2. Sestini S, Millucci L, Braconi D, Bernardini G, Santucci A. Alkaptonuria: an old disorder with a late diagnosis EULAR Congress 2015, Rome poster 4759.

La Rivista Italiana delle Malattie Rare

ANNO VI - N. 3 OTTOBRE 2022
QUADRIMESTRALE DI ATTUALITÀ 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.



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®