ISSN: 2612-2588

MR la Rivista

La Rivista Italiana delle Malattie Rare



review
Novità nella terapia dell'amiloidosi AL

Prevenzione primaria in ambito materno infantile

Fenilchetonuria e nuove prospettive terapeutiche

il caso clinico
Malattia IgG4-correlata polidistrettuale: diagnosi definitiva mediante biopsia renale e approccio terapeutico

immagini rare
Il segno del dente molare

ricerca e innovazione
Osteoporosi e innovazione farmacologica: il ruolo di romosozumab

Il farmaco
Nuovo scenario terapeutico per l'emofilia A: emicizumab

anno VII
febbraio 2023
numero 1

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
Storia di un "tempo sospeso" *B. Bembi* 5

review
Novità nella terapia dell'amiloidosi AL *M. Basset, C. Corpina, P. Milani* 7

Prevenzione primaria in ambito materno infantile: gli esiti avversi della riproduzione e le malformazioni congenite *P. Salerno, G. Scarano* 11

Fenilchetonuria e nuove prospettive terapeutiche *V. Rovelli* 15

l'opinione
COVID-19 in età pediatrica *L. D'Antiga* 17

il caso clinico
Malattia IgG4-correlata polidistrettuale: diagnosi definitiva mediante biopsia renale e approccio terapeutico *G. Quattrocchio, C.M. Morrone, D. Roccatello* 19

pagina dismorfologica
La sindrome di Pallister Killian *E. Apuril, M. Mariani* 23

ricerca e innovazione
Osteoporosi e innovazione farmacologica: il ruolo di romosozumab *M. Celli, A. Zambrano, L. Celli* 26

il farmaco
Nuovo scenario terapeutico per il trattamento dell'emofilia A: emicizumab *P. Crosasso, M.S. Saracino* 28

Immagini rare
Il segno del dente molare *G. Scarano* 31

survey
Le necessità socio-assistenziali dei pazienti europei affetti da malattie rare metaboliche: dati italiani *S. Sestini, G. Betti, M. Scarpa* 33

letteratura
Un testo innovativo per accogliere i bambini con disturbo complesso della comunicazione *A. Selicorni, F. Meroni, A. Cascone, B. Parma* 36

dalle reti europee
VASCERN, la rete di riferimento europea sulle malattie vascolari rare *E. Buscarini, G. Manfredi* 38

la voce delle associazioni
Un progetto per l'assistenza integrata alle persone con emofilia in Lombardia *C. Castegnaro, W. Passeri* 40

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 (marusca.granata@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



Storia di un "tempo sospeso"

Bruno Bembi
Medico Pediatra e Genetista, Trieste

Primo numero del 2023, primo numero di un "tempo sospeso". In questo periodo ho la percezione sottile di vivere un "tempo sospeso". Parlando con amici e anche sconosciuti, mi sono accorto però che è una percezione condivisa, più diffusa di quanto immaginassi.

Ci sono stati altri momenti nella storia in cui una sensazione simile ha pervaso la vita degli uomini, spesso precedendo mutamenti importanti o tragedie epocali. L'instabilità geopolitica di oggi e quella terribile parola che tutti rifuggiamo, guerra, sono tra le maggiori imputate di questo sentire. Ma anche l'ignavia e l'incapacità di usare la razionalità nei processi di governo sia dei macro che dei microsistemi contribuiscono in modo decisivo.

Restando nel nostro ambito, quello del sistema sanitario, cosa possiamo fare per evitare uno scivolamento verso sviluppi foschi? Non trovo altra risposta che non quella di pensare, proporre e partecipare. Sono tre scelte difficili nel tempo in cui la sanità pubblica sembra demodé *o peggio ancora sotto attacco, ma per i "rari" nulla è stato facile.*

Un risultato positivo dell'operare con questi concetti è stato raggiunto il 12 dicembre 2022, con la promulgazione della Legge Nazionale sulle Malattie Rare. È l'epilogo del duro e costante lavoro negli anni di famiglie, associazioni e professionisti. È un risultato rilevante, con cui le istituzioni hanno recepito l'importanza di avere uno strumento che garantisca cittadini ed amministrazioni. La legge dà indicazioni per lo sviluppo di una sanità omogenea sull'intero territorio nazionale, stabilendo i criteri per la determinazione e aggiornamento dei LEA, garantendo l'accesso uniforme a farmaci e presidi, organizzando la rete nazionale delle malattie rare ed il flusso informativo. Tra le novità importanti, vanno segnalati il sostegno alla ricerca e l'istituzione di un fondo di solidarietà. La prima, contempla incentivi economici (65% dei costi) per sostenere la ricerca sia di enti pubblici che aziende private. La seconda è una novità assoluta, che mette a disposizione dei pazienti e delle famiglie un fondo per garantire il sostegno all'inserimento lavorativo e la copertura dei bisogni assistenziali dei malati rari.

Anche la nostra rivista nel suo piccolo dà un contributo a "pensare, proporre, partecipare", anno dopo anno. Questo numero che inaugura il 2023 propone molti spunti di riflessione, partendo dall'uso terapeutico degli anticorpi monoclonali, i MAB.

Come bene ci illustra Rossella Parini nella videopillola le potenzialità terapeutiche dei MAB stanno cambiando i protocolli di cura e la prognosi di molte malattie autoimmuni, oncologiche, genetiche. Nelle rubriche Review, Innovazione e Farmaco incontreremo nell'ordine daratumumab, romosozumab ed emicizumab. Il primo è un anticorpo anti-CD38, che sta rivoluzionando la cura dell'amiloidosi, specie delle forme con neuropatia, mentre romosozumab, che

Guarda la videopillola
"Focus sulle terapie con anticorpi monoclonali"
a cura di Rossella Parini

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

agisce inibendo l'attività della sclerostina, rivoluziona la terapia dell'osteoporosi, inibendo il riassorbimento osseo e favorendo la deposizione. Infine emicizumab rappresenta la "forza della collaborazione": ponendosi a ponte tra i fattori IX e X della coagulazione è capace di attivare la funzione del fattore VIII deficitario nell'emofilia A.

I contributi di area pediatrica questa volta la fanno da padrone. Paolo Salerno e Gioacchino Scarano illustrano lo stato dell'arte della prevenzione primaria in epoca prenatale, presentando in particolare i risultati internazionali della supplementazione con acido folico in gravidanza. Dati alquanto deludenti, che devono far riflettere sulle modalità comunicative di queste campagne. Valentina Rovelli ci presenta poi la potenzialità della recente terapia enzimatica sostitutiva con pegvaliase nella fenilchetonuria. Farmaco che potrebbe normalizzare completamente la dieta dei pazienti, anche se molto dobbiamo ancora capire, in modo particolare sulla tollerabilità nel lungo periodo delle infusioni sottocutanee.

L'Opinione di questo numero tratta di COVID-19 in età pediatrica. Lorenzo D'Antiga sottolinea il ruolo dell'immunità innata nel proteggere i bambini dalle forme gravi dell'infezione, anche se in rari casi si manifesta una complicanza rara come la sindrome infiammatoria multisistemica (MIS-C), cugina della sindrome di Kawasaki.

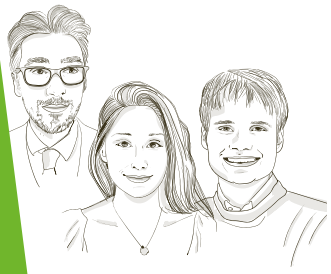
Nei Casi Clinici troviamo il percorso diagnostico della malattia IgG4-correlata. Il trio Quattrocchio, Morrone e Roccatello ci aiuta a sistematizzare l'approccio complessivo di un'altra malattia responsiva ad un MAB (rituximab). L'area della dismorfologia tratta gli aspetti diagnostico-terapeutici della sindrome di Pallister Killian, mentre il segno radiologico del "dente molare" identifica la sindrome di Joubert.

Due contributi da leggere con attenzione ci introducono all'area dei bisogni di salute inevasi. La metodica della Comunicazione Aumentativa Alternativa per l'accoglienza in ospedale dei bambini con deficit di comunicazione ci viene illustrata dal gruppo di Angelo Selicorni, mentre la Survey europea di Sestini, Betti e Scarpa sui bisogni socio-assistenziali dei pazienti con malattia rara mette in evidenza l'esistenza di aree importanti di criticità (assistenza psicologica, "durante e dopo di noi", la transizione d'età, ecc.) dove intervenire nel prossimo futuro.

Infine, ospitiamo altri due esempi di impegno di sistema: VASCERN, la rete europea delle malattie vascolari multi-sistemiche rare, che ci presenta gli eccellenti risultati ottenuti negli ultimi 5 anni, e la "voce" della Rete dei pazienti emofilici in Lombardia. Una Rete che dall'interlocuzione con i decision maker *istituzionali ha ottenuto risultati di notevole impatto, uno tra tutti: la distribuzione domiciliare dei farmaci salvavita.*

Insomma un numero molto denso, un nostro piccolo contributo per uscire positivamente da questo "tempo sospeso".

Bruno Bembi



review

Marco Basset[1,2], **Chiara Corpina**[1,2], **Paolo Milani**[1,2]
[1]Centro per lo Studio e la cura delle Amiloidosi Sistemiche, Fondazione Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico (IRCCS), Policlinico San Matteo, Pavia; [2]Dipartimento di Medicina Molecolare, Università di Pavia

Novità nella terapia dell'amiloidosi AL

Principi di terapia

L'amiloidosi da catene leggere (AL) è una malattia causata dall'alterato ripiegamento proteico di catene leggere libere (CLL) prodotte da un clone plasmacellulare midollare di piccole dimensioni. Il danno d'organo causato dalle CLL è dovuto in parte alla deposizione di queste come fibrille di amiloide e in parte a meccanismi di proteotossicità diretta. Al momento, la terapia per l'amiloidosi AL si basa esclusivamente sulla chemioterapia contro il clone plasmacellulare e ha come scopo la rapida e profonda riduzione della concentrazione delle CLL, che può tradursi in un miglioramento del danno d'organo e della sopravvivenza (1).

Negli ultimi anni, i risultati di studi clinici di fase III e l'introduzione di nuovi farmaci hanno modificato profondamente il trattamento di questa malattia rara. La Società Internazionale per l'Amiloidosi (ISA), in collaborazione con la Società Europea di Ematologia (EHA), ha recentemente pubblicato le linee guida per la terapia dell'amiloidosi AL, comprendenti le linee guida per la terapia comprendente il trapianto autologo di cellule staminali emopoietiche (ASCT) e le linee guida per la chemioterapia non-ASCT (2,3).

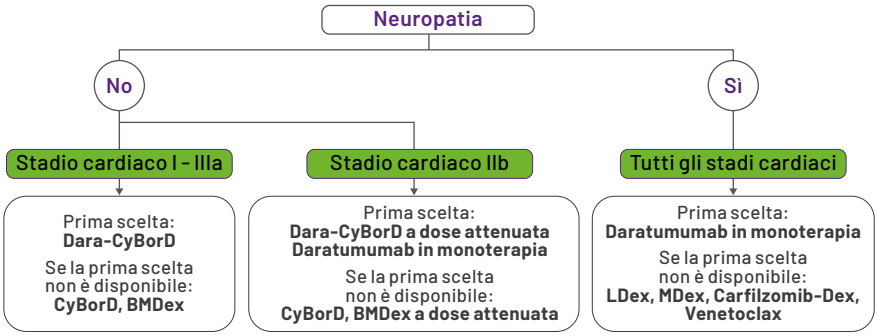
Secondo le recenti linee guida ISA/EHA per la chemioterapia non -ASCT, la scelta della terapia di prima linea si basa sulla valutazione della presenza di neuropatia

Terapia di prima linea

Le raccomandazioni per la terapia di prima linea delle linee guida ISA/EHA per la chemioterapia non-ASCT sono riassunte nella **Figura 1** (3).

La prima scelta nei pazienti in stadio cardiaco I-IIIa, in assenza di neuropa-

fig. 1 **Strategia terapeutica adattata al rischio nella scelta della terapia di prima linea nell'amiloidosi AL**

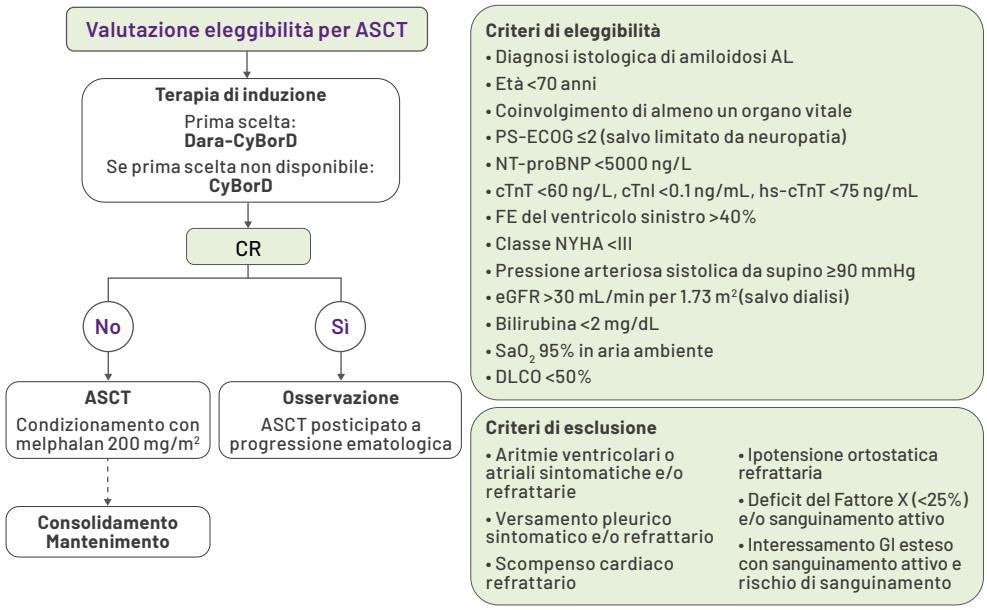


Stadio cardiaco I: NT-proBNP <332 ng/L e cTnI <0.1 ng/mL
Stadio cardiaco III: NT-proBNP >332 ng/L e cTnI <0.1 ng/mL oppure NT-proBNP <332 ng/L e cTnI >0.1 ng/L
Stadio cardiaco IIIa: NT-proBNP >332 ng/L e cTnI >0.1 ng/mL, con NT-proBNP <8500 ng/L
Stadio cardiaco IIIb: NT-proBNP >8500 ng/L e cTnI >0.1 ng/mL

La scelta della terapia di prima linea si basa sulla valutazione della presenza di neuropatia, che rappresenta la principale controindicazione all'esposizione a bortezomib. I pazienti in stadio cardiaco I-IIIa che non presentano neuropatia sono trattati con Dara-CyBorD o, in alternativa con BMDex o CyBorD. È preferibile un trattamento con CyBorD, piuttosto che con BMDex in presenza di controindicazioni potenzialmente reversibili all'ASCT e nei pazienti con insufficienza renale. I pazienti ad alto rischio in stadio IIIb richiedono l'impiego di schemi a posologia attenuata con dosi ridotte di desametasone (non superare i 20 mg) e dosi crescenti di bortezomib (partendo da 0.7 mg/m^2 una volta alla settimana) con l'introduzione sequenziale di farmaci. Se disponibile, daratumumab in monoterapia rappresenta una valida possibilità terapeutica in questi pazienti. In presenza di neuropatia, la terapia di prima scelta in tutti i pazienti è un trattamento con daratumumab in monoterapia. In alternativa, può essere considerato un trattamento con LDex, MDex, Carfilzomib-Dex o venetoclax.

ASCT, trapianto autologo di cellule staminali; BMDex, bortezomib, melphalan, desametasone; Carfilzomib-Dex, carfilzomib e desametasone; CyBorD, ciclofosfamide, bortezomib, desametasone; Dara-CyBorD, daratumumab, ciclofosfamide, bortezomib, desametasone; LDex, lenalidomide e desametasone; MDex, melphalan e desametasone; NT-proBNP, frammento ammino-terminale del propeptide natriuretico di tipo B.

fig. 2 **Strategia terapeutica nei pazienti con amiloidosi AL eleggibili ad ASCT**



I criteri di eleggibilità per l'ASCT richiedono la diagnosi di amiloidosi AL, confermata mediante tipizzazione dei depositi di amiloide, la presenza di danno d'organo clinicamente significativo, un'età compresa tra 18-70 anni, e il soddisfacimento di requisiti minimi di performance status, funzione d'organo (cardiaca, renale, epatica e polmonare) e stabilità emodinamica. I pazienti in emodialisi o dialisi peritoneale non sono considerati non eleggibili se soddisfano gli altri criteri di eleggibilità. I pazienti eleggibili al ASCT ricevono una terapia di induzione con Dara-CyBorD. L'ASCT è eseguito al termine della terapia di induzione solo se questa ha consentito di ottenere una risposta ematologica inferiore a quella completa. Il numero di cicli di induzione varia da 4 a 8 a seconda della profondità e velocità della risposta ematologica. Lo schema CyBorD è una valida alternativa come terapia di induzione, se il Dara-CyBorD non è accessibile. Le linee guida ISA/EHA raccomandano l'utilizzo di una terapia di condizionamento con melphalan ad alte dosi (200 mg/m^2). L'impiego di melphalan a dose ridotta non riduce la tossicità ma influenza negativamente il tasso di risposta. Pertanto, un condizionamento a dose attenuata (melphalan 140 mg/m^2) è riservato ai pazienti con insufficienza renale. La terapia di consolidamento con bortezomib è considerata solo nei pazienti che hanno ottenuto meno di una risposta ematologica parziale molto buona, con l'obiettivo di ottenere una risposta più profonda. La terapia di mantenimento con IMiDs può essere considerata nei pazienti con un mieloma multiplo sintomatico per biomarcatori (e.g. plasmocitosi midollare >60% e/o rapporto tra catene leggere libere coinvolte/non coinvolte >100) o per sintomi e segni CRAB (ipercalcemia, insufficienza renale, anemia, lesioni litiche).

cTnI, troponina cardiaca I; cTnT, troponina cardiaca T; DLCO, diffusione del monossido di carbonio; eGFR, velocità di filtrazione glomerulare stimata; FE, frazione di eiezione; GI, gastrointestinale; IMiDs, farmaci immunomodulatori; NT-proBNP, frammento ammino-terminale del propeptide natriuretico di tipo B; PS-ECOG, performance status secondo l'Eastern Cooperative Oncology Group.

I pazienti candidabili ad ASCT rappresentano una minoranza dei casi di nuova diagnosi di amiloidosi AL

tia, è una terapia con daratumumab – un anticorpo anti-CD38 –, bortezomib, ciclofosfamide e desametasone (Dara-CyBorD). Questa raccomandazione è basata sui risultati dello studio ANDROMEDA, che ha mostrato un tasso di risposta ematologica (92% vs. 77%) e di remissione ematologica completa (CR) (53% vs. 27%) più elevato per Dara-CyBorD, rispetto al solo ciclofosfamide, bortezomib e desametasone (CyBorD)(4).

In alternativa a Dara-CyBorD si può ricorrere ad un trattamento con CyBorD o bortezomib, melphalan e desametasone (BMDex). L'efficacia di quest'ultimo schema terapeutico è stata dimostrata dallo studio AC-004-EU/EMN-03 che confrontava BMDex con il precedente standard terapeutico caratterizzato da melphalan e desametasone (MDex). BMDex ha mostrato un tasso di risposta ematologica dell'81%, con ottenimento di almeno una risposta ematologica parziale molto buona (VGPR) nel 64% dei casi (CR nel 23%)(5).

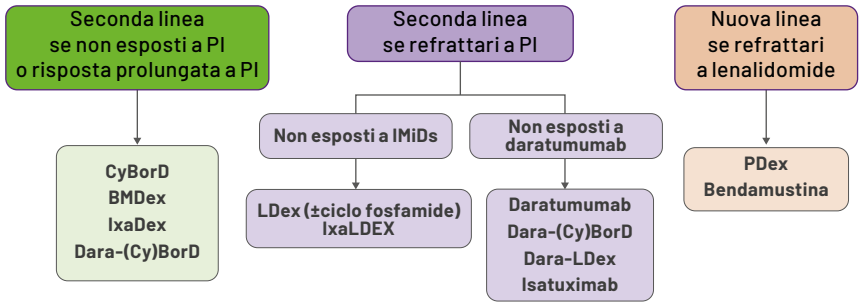
La scelta tra l'impiego di CyBorD e BMDex dipende dalle caratteristiche cliniche del paziente. CyBorD è preferibile nei pazienti eleggibili o con controindicazioni reversibili all'ASCT e nei pazienti con insufficienza renale.

I pazienti con amiloidosi cardiaca avanzata (stadio cardiaco IIIb) sono soggetti fragili, a rischio elevato di tossicità correlata alla terapia e di mortalità precoce, che richiedono l'impiego di schemi terapeutici a base di daratumumab o bortezomib, preferibilmente a dose attenuata. Daratumumab in monoterapia è una valida opzione terapeutica in questi casi, dati la rapidità e profondità della risposta ematologica e l'ottimo profilo di tollerabilità. Questa strategia terapeutica è attualmente in corso di valutazione all'interno di uno studio clinico di fase II (NCT04131309).

La presenza di neuropatia rappresenta una controindicazione al trattamento con bortezomib. In questi casi, in accordo alle linee guida, la prima scelta è una terapia con daratumu-

mab in monoterapia. In alternativa, è possibile ricorrere ad una terapia con lenalidomide e desametasone, MDex, carfilzomib (solo in pazienti che non presentano interessamento cardiaco) e desametasone o venetoclax.
La Figura 2 riassume le raccomandazioni contenute nelle linee guida ISA/EHA per la terapia comprendente ASCT (2).
I pazienti candidabili ad ASCT rappresentano una minoranza dei casi di nuova diagnosi di amiloidosi AL. Tuttavia, questo trattamento si conferma molto efficace, con un tasso di risposta ematologica che supera l'80% (CR nel 39% dei casi). Inoltre, nei pazienti che ottengono una CR, la risposta ematologica può essere mantenuta per molto tempo (mediana di 4.7 anni). In assenza di controindicazioni, l'ASCT può essere preceduto da una terapia di induzione con bortezomib, specialmente in presenza di un infiltrato plasmacellulare midollare >10%. Nel caso in cui la CR è ottenuta già con la sola terapia di induzione, l'ASCT può essere posticipato ai primi segni di progressione ematologica. In accordo con le linee guida, le terapie di consolidamento e di mantenimento sono considerate solo in casi selezionati e non devono essere ritenute uno standard nell'amiloidosi AL.

fig. 3 **Terapia nell'amiloidosi AL ricaduta/refrattaria**



Nei pazienti che non sono stati esposti ad un inibitore del proteasoma o che hanno avuto una risposta ematologica di lunga durata dopo una terapia a base di bortezomib, può essere considerato un nuovo tentativo con CyBorD o BMDex. Un trattamento con IxaDex o Dara-(Cy)BorD. Nei pazienti esposti ad un inibitore del proteasoma, ma non a daratumumab, la scelta suggerita dalla linee guida è un trattamento con daratumumab in monoterapia, Dara-(Cy)BorD o Dara-LDex. Una possibile alternativa è costituita da un trattamento con isatuximab. Nei pazienti esposti ad inibitore del proteasoma, ma non a IMiDs, può essere considerata una terapia con LDex, oppure, se disponibile, con IRD. In ultimo, nei pazienti esposti a lenalidomide può essere considerato un trattamento di salvataggio con PDex.

BMDex, bortezomib, melphalan, desametasone; CyBorD, ciclofosfamide, bortezomib, desametasone; Dara-(Cy)-BoRD, daratumumab, (ciclofosfamide), bortezomib e desametasone; Dara-LDex, daratumumab, lenalidomide e desametasone; IxaLDex, ixazomib, lenalidomide e desametasone; IxaDex, ixazomib e desametasone; LDex, lenalidomide e desametasone; PDex, pomalidomide e desametasone; PI, inibitore del proteasoma.

Terapia dell'amiloidosi AL ricaduta/refrattaria

Le raccomandazioni delle linee guida ISA/EHA in merito alla terapia successiva alla prima linea sono schematizzate nella Figura 3.
Per molti anni, i farmaci immunomodulatori (IMiDs) – in particolare lenalidomide e pomalidomide – hanno rappresentato il cardine della terapia di salvataggio nell'amiloidosi AL. L'utilizzo di schemi a base di bortezomib, invece, è riservato ai pochi casi non esposti ad inibitori del proteasoma o con risposta duratura a bortezomib. Bendamustina, invece, è impiegata nei pazienti trattati con più linee di terapia. Tuttavia, studi clinici recenti hanno fornito delle nuove alternative. La combinazione di ixazomib e desametasone (IxaDex) ha mostrato tassi di risposta ematologica del 63% nei pazienti non esposti a bortezomib nello studio di fase III TOURMALINE-AL1 (6). Inoltre, l'aggiunta di lenalidomide ad IxaDex ha mostrato buoni risultati in uno studio retrospettivo e rappresenta una potente tripletta orale nei pazienti non esposti a IMiDs. Daratumumab è un'opzione efficace come terapia di salvataggio nei pazienti non esposti a questo farmaco, come dimostrato da due studi clinici di fase II, (7,8) dove è stato somministrato in monoterapia. Inoltre, diversi studi retrospettivi hanno riportato l'efficacia di daratumumab in associazione a bortezomib o a lenalidomide. È al momento in corso uno studio clinico di fase II (NCT04895917) che valuta l'efficacia di daratumumab in associazione a pomalidomide e a desametasone. Anche isatuximab – un altro anticorpo anti-CD38 – può rappresentare una valida alternativa nei pazienti non esposti a daratumumab.

Studi clinici recenti hanno fornito valide alternative terapeutiche anche per i pazienti ricaduti o refrattari

Nuove terapie contro il clone B-cellulare

Le nuove terapie in corso di valutazione contro il clone plasmacellulare comprendono farmaci che hanno come bersaglio la proteina anti-apoptotica linfoma a cellule-B 2 (BCL-2) e l'antigene di maturazione delle cellu-

le-B (BCMA). Venetoclax è un inibitore di BCL-2, efficace sia in monoterapia, che in associazione a bortezomib e a daratumumab nel mieloma multiplo. Questo farmaco rappresenta una possibilità interessante nell'amiloidosi AL, data la frequenza elevata della traslocazione t(11;14) nel clone plasmacellulare e la sua dipendenza dall'attività della Ciclina D1. Tuttavia, i dati di efficacia di venetoclax nell'amiloidosi AL si limitano a piccoli studi retrospettivi. Belantamab mafodotin è un anticorpo anti-BCMA coniugato con un agente antitumorale (mafodotin).
L'efficacia di questo farmaco nell'amiloidosi AL è al momento in corso di valutazione in uno studio clinico di fase II (NCT04617925). In ultimo, BCMA può essere anche un bersaglio di una terapia con cellule T con recettore chimerico dell'antigene (CAR-T).

Lo sviluppo di terapie efficaci contro i depositi di amiloide potrebbe portare a un nuovo paradigma della strategia terapeutica

I primi dati ottenuti da 4 pazienti con amiloidosi AL recidivata/refrattaria trattati con CAR-T all'interno di uno studio clinico di fase I hanno posto le basi per ulteriori studi sull'utilizzo della terapia con CAR-T nell'amiloidosi AL (9).

Terapie dirette contro le fibrille di amiloide

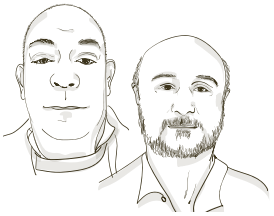
I tentativi fino ad ora eseguiti per la ricerca di una terapia diretta contro i depositi di amiloide non hanno dato i risultati sperati. Tuttavia, sono al momento in corso di valutazione due anticorpi monoclonali anti-fibrille di amiloide CAEL-101 e birtamimab.

Conclusioni

Nel corso degli ultimi anni, l'introduzione di nuovi farmaci e i risultati dei primi studi di fase III, hanno portato numerose novità nel trattamento dell'amiloidosi AL.
Grazie al crescente numero di studi clinici in corso, sono attesi ulteriori passi avanti in questo campo. In particolar modo, lo sviluppo di terapie efficaci contro i depositi di amiloide potrebbe portare ad un nuovo paradigma della strategia terapeutica dell'amiloidosi AL, andando a colpire contemporaneamente due bersagli: il clone plasmacellulare con la chemioterapia e i depositi di amiloide con la terapia anti-fibrille.

Bibliografia

1. Merlini G, Dispenzieri A, Sanchorawala V, et al. Systemic immunoglobulin light chain amyloidosis. Nat Rev Dis Primers. 2018;4(1):38.
2. Sanchorawala V, Boccadoro M, Gertz M, et al. Guidelines for high dose chemotherapy and stem cell transplantation for systemic AL amyloidosis: EHA-ISA working group guidelines. Amyloid. 2022;29(1):1-7.
3. Wechalekar AD, Cibeira MT, Gibbs SD, et al. Guidelines for non-transplant chemotherapy for treatment of systemic AL amyloidosis: EHA-ISA working group. Amyloid. 2022:1-15.
4. Kastritis E, Palladini G, Minnema MC, et al. Daratumumab-Based Treatment for Immunoglobulin Light-Chain Amyloidosis. N Engl J Med. 2021;385(1):46-58.
5. Kastritis E, Leleu X, Arnulf B, et al. Bortezomib, Melphalan, and Dexamethasone for Light-Chain Amyloidosis. J Clin Oncol. 2020;38(28):3252-3260.
6. Dispenzieri A, Kastritis E, Wechalekar AD, et al. A randomized phase 3 study of ixazomib-dexamethasone versus physician's choice in relapsed or refractory AL amyloidosis. Leukemia. 2022; 36(1):225-235.
7. Roussel M, Merlini G, Chevret S, et al. A prospective phase II of daratumumab in previously treated systemic light chain amyloidosis (AL) patients. Blood. 2020;135(18):1531-1540.
8. Sanchorawala V, Sarosiek S, Schulman A, et al. Safety, Tolerability, and Response Rates of Daratumumab in Relapsed AL Amyloidosis: Results of a Phase II Study. Blood. 2020;135(18):1541-1547.
9. Kfir-Erenfeld S, Asherie N, Grisariu S, et al. Feasibility of a Novel Academic BCMA-CART (HBI0101) for the Treatment of Relapsed and Refractory AL Amyloidosis. Clin Cancer Res. 2022;28(23):5156-5166.



review

Paolo Salerno[1], Gioacchino Scarano[2]
[1]Centro Nazionale Malattie Rare - Istituto Superiore di Sanità Roma; [2]Primario Emerito di Genetica Medica, AORN San Pio, Benevento

Prevenzione primaria in ambito materno infantile: gli esiti avversi della riproduzione e le malformazioni congenite

La prevenzione primaria rappresenta la parte più "nobile" nell'ambito più ampio della prevenzione in quanto si orienta a minimizzare i fattori di rischio e ad amplificare quelli protettivi al fine di mantenere l'individuo sano.

Le malformazioni congenite (MC) nel complesso degli esiti avversi della riproduzione (EAR) rappresentano un terreno di ingaggio per la prevenzione primaria in quanto sono noti fattori di rischio e fattori protettivi.

La fase assistenziale della "prevenzione" è presente con la diagnosi ed il trattamento all'interno del D.M. 279/2001 "*Regolamento di istituzione della rete nazionale malattie rare e di esenzione dalla partecipazione al costo delle relative spese sanitarie*".

La protezione e tutela della salute riproduttiva, la prevenzione degli EAR (**Tab. 1**) e più specificamente di MC sono indicate come azioni prioritarie nei seguenti atti di indirizzo: Piano nazionale fertilità 2015; documento di indirizzo per l'attuazione delle linee di supporto centrali al piano nazionale della prevenzione 2014-2016; Piano Nazionale Malattie Rare 2013-2016.

Questo impianto normativo ha sostenuto le attività di prevenzione primaria riguardo alle MC ed agli EAR nell'ambito delle azioni svolte dalle autorità sanitarie sia centrali (Ministero della Salute – Istituto Superiore di Sanità) che Regionali e più in particolare sulle seguenti tematiche.

Prevenzione primaria dei difetti del tubo neurale mediante supplementazione periconcezionale con acido folico

La supplementazione con acido folico nel periodo periconcezionale ha dimostrato di essere in grado di ridurre in modo consistente i difetti del tubo neurale (DTN) (1).

Il nostro Paese ha fortemente sostenuto questa strategia attraverso il Network Italiano Acido Folico coordinato dal Centro Nazionale Malattie Rare dell'Istituto Superiore di Sanità. Le raccomandazioni sulla supplementazione periconcezionale con acido folico per la prevenzione primaria di difetti congeniti prevedono che una donna in età fertile che programmi o non escluda una gravidanza dovrebbe assumere 0,4 mg di acido folico al giorno a partire da almeno un mese prima del concepimento fino almeno al terzo mese di gravidanza (periodo periconcezionale). Questa raccomandazione è stata successivamente acquisita a livello Comunitario (2).

In ambito nazionale sono stati effettuati diversi studi per valutare l'adesione alla raccomandazione sopra riportata. Gazzino e coll. (3) rilevano che il 16,8% delle donne in gravidanza non assume l'acido folico, il 66,4% lo assume dopo essere venuta a cono-

tab. 1 Esiti avversi della riproduzione (EAR)

- Infertilità
- Aborto spontaneo
- Interruzione della gravidanza
- Complicanze della gravidanza
  - Eclampsia
  - Distacco di placenta
  - Rottura prematura delle membrane
- Infezioni perinatali
- Basso peso neonatale
  - Prematurità
  - Restrizione crescita fetale
- Malformazioni
- Anomalie cromosomiche
- Malattie genetiche
- Disabilità congenite
- Paralisi cerebrali
- SIDS - Morte improvvisa del lattante
- Tumori congeniti

Una donna in età fertile che preveda o non escluda una gravidanza dovrebbe assumere 0,4 mg/die di acido folico a partire almeno da un mese prima del concepimento fino al terzo mese di gravidanza

Dati recenti mostrano che la supplementazione periconcezionale con acido folico è una strategia insufficiente

scenza del proprio stato di gravidanza, mentre il 16,8% lo assume nel periodo periconcezionale.
Uno studio di Mastroiacovo e coll. (4) del 2014 rileva che il 16% non lo assume, l'11,7 lo assume almeno un mese prima e l'11,8% almeno sei mesi prima del concepimento e il 55% lo assume soltanto a diagnosi di gravidanza avvenuta, quindi dopo il periodo periconcezionale.
Un altro lavoro dello stesso gruppo (5) ha coinvolto sette reparti di ostetricia localizzati in sei regioni italiane ed ha analizzato numerosi parametri (**Tab. 2**) in relazione alla supplementazione preconcezionale di acido folico.
Lo studio dimostra che ci sono due fattori determinanti nel facilitare il ricorso alla supplementazione prima della gravidanza: la richiesta di consulenza preconcezionale e la programmazione della gravidanza. In questo gruppo di donne solo il 48,6% ricorre alla supplementazione prima della gravidanza e non ci sono ancora evidenze robuste per comprendere questo dato. È verosimile che le donne, anche se ben informate, dimenticano o decidono di non seguire le raccomandazioni ricevute o che la gravidanza arriva a distanza di tempo dalla consulenza. Il 27% delle donne non richiede consulenza e non programma la gravidanza, di queste, però, il 5% assume acido folico prima della gravidanza. La bassa prevalenza di ricorso alla supplementazione preconcezionale che lo studio rileva, per quanto su un campione limitato a solo sei regioni, suggerisce che la causa determinante è da ricercare, ancora oggi, nella mancata pianificazione della gravidanza e/o nel mancato ricorso alla consulenza preconcezionale.
Una spiegazione plausibile alla limitata adesione alla raccomandazione sulla supplementazione, nonostante l'impegno profuso nella sua diffusione in ambito sanitario e sociale, può scaturire da diverse motivazioni tra le quali vi è sicuramente la comunicazione sui suoi contenuti. In particolare, l'associazione tra la gravidanza e la supplementazione con acido folico può non avere giovato a rappresentare l'appropriatezza di assumere questa vitamina "prima della gravidanza". A questo riguardo una strategia possibile, per evitare un cortocircuito cognitivo, sarebbe comunicare che il target per la supplementazione con acido folico è la donna in età fertile (15-44 anni), senza far riferimento alla gravidanza o alla sua programmazione e senza evidenziare un limite temporale per l'assunzione prima del concepimento (1 o 3 mesi prima).
Nuovi studi svolti in ambito europeo con stime differenziali di prevalenza DTN in relazione alle diverse strategie di sanità pubblica applicabili quali supplementazione/fortificazione degli alimenti dimostrano che la supplementazione periconcezionale con acido folico è una strategia insufficiente in quanto modifica solo parzialmente la prevalenza media alla nascita in Europa (0,92 casi/1.000 nati) e suggeriscono di effettuare una analisi sulle evidenze accumulate negli ultimi anni per valutare la possibilità di modificare le strategie di sanità pubblica in Italia e in Europa (6).

tab. 2 Fattori di rischio preconcezionale

- Età materna ≥35 anni
- Parità
- Gravidanza involontaria o nascosta
- Terapia medica per infertilità
- Visita per salute preconcezionale non richiesta
- Non supplementazione acido folico prima della gravidanza
- Fumo materno prima della gravidanza
- BMI materno prima della gravidanza ≥25 kg/m^2
- Malattie croniche materne

Altri fattori considerati

- Parità
- Livello istruzione
- Stato civile
- Lavoro
- Cittadinanza

Bevande alcoliche

L'astensione totale dalle bevande alcoliche in gravidanza viene raccomandato dall'OMS (7). L'alcol prima di essere metabolizzato dall'organismo materno giunge dopo pochi minuti nel sangue fetale e non potendo essere metabolizzato a causa della mancanza di specifica attività enzimatica è in grado di determinare gravi danni. Oltre alla sindrome feto alcolica (FAS), caratterizzata da gravi deficit cognitivi oltre che da varianti fenotipiche facciali, anomalie congenite quali palatoschisi e cardiopatie, forme correlate con disabilità intellettiva lieve-moderata, disturbi dell'apprendimento e del comportamento. Anche altri EAR quali l'abortività e il basso peso alla nascita sono associati al consumo di alcol in gravidanza, motivo per cui la raccomandazione è: "*zero alcol in gravidanza*".

Fumo

Il fumo in gravidanza aumenta il rischio sia di morbilità che di mortalità perinatale: in diversi studi è stata ri-

levata l'associazione con la morte improvvisa del lattante (*Sudden Infant Death Syndrome*, SIDS). Oltre a ciò si è evidenziato che altri EAR sono associati all'abitudine al fumo in gravidanza quali possibili deficit congeniti e infertilità maschile nel nascituro (7).

Alimentazione

La supplementazione con acido folico per la prevenzione dei DTN non può sostituirsi ad una dieta sana ed equilibrata, ricca di frutta e verdura e quindi di folati. Pertanto, le due misure devono essere sempre associate (**Fig. 1**).

Gli specialisti devono informare che alcuni tipi di alimenti possono rappresentare un rischio per madre e feto: formaggi a pasta molle derivati da latte crudo e muffe, pâté (anche di verdure), fegato e prodotti derivati, frutti di mare crudi, pesce che può contenere un'alta concentrazione di metilmercurio. In gravidanza il consumo di caffeina (presente nel caffè, nel tè, nella cola e nel cioccolato) dovrebbe essere limitato a non più di 300 mg/die (9).

Farmaci e trattamento delle malattie croniche

Diversi farmaci hanno dimostrato di avere effetti teratogeni. Tra gli antibiotici gli amminoglicosidi hanno evidenziato oto-tossicità, mentre le tetracicline alterazioni della crescita ossea. Sia l'introduzione che la sospensione di qualsiasi farmaco, anche da banco, deve essere valutata da personale medico. Alcune patologie croniche vengono trattate con farmaci potenzialmente teratogeni. Anche in questo caso ogni modifica della terapia deve essere valutata dal medico.

Altre malattie, come ad esempio il malassorbimento intestinale, influiscono sull'assorbimento dell'acido folico e quindi alle donne che presentano tali condizioni è indispensabile indicare un incremento della dose di supplementazione periconcezionale.

fig. 1 **Più acido folico - Vitamina B9**

Frutta e verdure, in abbondanza



Alimenti arricchiti con acido folico





Compresse vitaminiche che contengano nella dose giornaliera
- almeno 0,4 mg di acido folico
- meno di 3000 UI di Vitamina A

Peso corporeo

È stato evidenziato un aumento del rischio di MC in relazione al Body Mass Index (BMI). In particolare, alcune MC come quelle del sistema nervoso centrale e le cardiopatie congenite risultano aumentare progressivamente in relazione all'aumento del BMI (9, 10).

Ambienti di vita e di lavoro

La prevenzione primaria per ciò che riguarda gli ambienti di vita va dalla riduzione dell'esposizione a prodotti chimici quali quelli impiegati per la pulizia della casa o per la coltivazione delle piante (si vedono a tal proposito le norme tecniche o le indicazioni di tossicità delle etichette) alla riduzione del rischio legato all'inquinamento ambientale che può essere ottenuto anche attraverso comportamenti individuali (ad esempio quando e dove uscire, scelta di percorsi).

Per ciò che riguarda l'ambiente di lavoro, la normativa nazionale vigente (D.Lgs n. 151 del 26/3/2001) in materia di tutela e sostegno della maternità e della paternità vieta di adibire le donne in stato di gravidanza a lavori in cui si fa uso di agenti fisici, chimici e biologici pericolosi e nocivi per la madre e il bambino.

Questa disposizione è stata riconfermata dalla normativa nazionale relativa alla salute e sicurezza sul lavoro (D.Lgs 81/2008).

Uso di sostanze illecite

L'uso di sostanze illecite durante la gravidanza aumenta il rischio di difetti congeniti, aborto, basso peso alla nascita e parto pretermine, e manifestazioni patologiche che possono presentarsi più tardivamente in età pediatrica come, ad esempio, disturbi di tipo comportamentale.

Infezioni e vaccinazioni

Diverse infezioni in gravidanza (Parvovirus B19, *Listeria monocytogenes* e infezioni sessualmente trasmissibili) possono determinare EAR quali aborto e malformazioni.

Per questo è importante la promozione di azioni protettive, così come la valutazione dello stato immunitario della donna prima del concepimento con particolare attenzione a rosolia, morbillo, parotite, varicella, epatite B (8).

Importante rafforzare i fattori protettivi, eliminare alcol e fumo, ed evitare eventuali esposizioni ambientali nocive

fig. 2 **Il decalogo della futura mamma dal sito www.pensiamociprima.net**

1. PROGRAMMAZIONE DELLA GRAVIDANZA
Decidere con responsabilità il momento più adatto per aver un figlio è un atto di amore nei confronti del nascituro. Per ogni donna esiste il metodo più adatto per controllare la propria fertilità. Parlane con il tuo medico di fiducia. Il tuo stato di salute, il tuo benessere, e i tuoi comportamenti prima del concepimento influiscono sensibilmente sulla tua serenità e sulla salute di tuo figlio. Tieni presente che la fertilità e gli esiti della gravidanza sono migliori prima dei 35 anni e che dal momento in cui decidi di rimanere incinta a quando si verificherà il concepimento normalmente trascorrono in media 6 mesi (con una variazione tra pochi giorni e 1 anno).

2. ACIDO FOLICO
Appena cominci a pensare di avere un bambino, inizia ad assumere la vitamina "acido folico" (0,4 mg al giorno, regolarmente). Potrai ridurre del 50% il rischio di malformazioni del tubo neurale, che si possono verificare proprio pochi giorni dopo il concepimento, quando tu ancora non hai scoperto di essere incinta.
L'acido folico può essere preso senza problemi per mesi e anni, e consente di ottenere molti vantaggi per la tua salute e quella di tuo figlio.

3. ALIMENTAZIONE MEDITERRANEA
Una buona alimentazione di tipo mediterraneo prima del concepimento aumenta la possibilità di rimanere incinta nei tempi desiderati e durante la gravidanza aumenta la frequenza di neonati sani. Ricorda che l'alimentazione mediterranea consiste in: 5-6 porzioni al giorno tra frutta e verdura, ricca di cereali e legumi, 2-3 porzioni di pesce alla settimana, pochi zuccheri, poca carne rossa e pochi cibi grassi.

4. PESO CORPOREO E ESERCIZIO FISICO
Controlla con il tuo medico l'indice di massa corporea [peso in Kg diviso l'altezza in metri al quadrato]. Se sei in sovrappeso o sotto peso, cerca di porvi rimedio con l'aiuto di uno specialista attraverso una dieta equilibrata e l'esercizio fisico quotidiano (almeno mezz'ora al giorno).

5. BEVANDE ALCOLICHE, FUMO STUPEFACENTI
L'uso di bevande alcoliche (birra, vino, superalcolici, etc), del fumo e di qualsiasi sostanza stupefacente (compresa la marijuana) va eliminato sin dal momento in cui programmi la gravidanza. Non esiste un limite di sicurezza. In gravidanza anche il fumo passivo è nocivo. Per brindare alle feste usa bevande analcoliche, ne esistono di numerose e del tutto piacevoli.

6. FARMACI ED AGENTI CHIMICI
Per precauzione non assumere farmaci se non dietro consiglio del medico o del farmacista ai quali devi sempre comunicare la tua intenzione di avere una gravidanza. Non avere contatti con i pesticidi. Se lavori a contatto con sostanze chimiche, informa il tuo medico e/o il medico del lavoro dell'azienda che hai intenzione di avere un bambino. Ti sapranno fornire tutte le informazioni sulle precauzioni da seguire.

7. VACCINAZIONI E NORME IGIENICHE
Controlla con il tuo medico le vaccinazioni che hai fatto, in particolare rosolia, varicella, epatite B e pertosse. Se necessario esegui l'esame del sangue per valutare se sei protetta contro la rosolia e la varicella. Se non sei protetta vaccinati immediatamente. Poi, per massima precauzione, prima di iniziare la ricerca del concepimento fai passare un mese dalla vaccinazione. Controlla se sei già protetta contro la toxoplasmosi. Se non sei protetta, è opportuno che tu segua alcune norme igieniche che riducono la possibilità di contrarre l'infezione in gravidanza: non mangiare carne poco cotta e insaccati, lava accuratamente la verdura, usa guanti se fai giardinaggio o devi pulire la lettiera del tuo gatto, non entrare a contatto con i gatti randagi.

8. MALATTIE SESSUALMENTE TRASMISSIBILI
Valuta con il tuo medico se è opportuno controllare se sei positiva alla sifilide e all'HIV, o se sei portatrice dell'infezione da clamidia. Esistono terapie efficaci da iniziare subito.

9. PRECEDENTI GRAVIDANZE E MALATTIE DELLA FUTURA MAMMA
Se hai già avuto due o più aborti spontanei, o un bambino prematuro o con altri problemi, oppure, se soffri di diabete, epilessia, malattie della tiroide, ipertensione, asma, malattie reumatiche o qualsiasi altra malattia parlane con il tuo medico. Un accurato controllo e adattamento della terapia aumenta la possibilità di avere una gravidanza normale e un neonato sano.

10. MALATTIE GENETICHE
Per valutare se tu e il futuro padre del bambino siete portatori della talassemia è necessario eseguire dapprima un emocromo, poi eventualmente altri esami di approfondimento. Discuti con il tuo medico l'opportunità di eseguire un esame per scoprire se siete portatori del gene della fibrosi cistica. Valuta attentamente con il tuo medico se esistono, o vi sono state, malattie genetiche nella tua famiglia o in quella del futuro padre che richiedono visite e/o esami particolari.

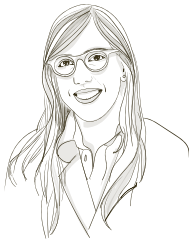
Servizio sanitario nazionale

La conoscenza e la consapevolezza dell'offerta assistenziale in gravidanza e del corretto utilizzo dei servizi disponibili rappresenta, in particolare nei gruppi vulnerabili, un elemento fondamentale nelle attività di prevenzione primaria.

Così come l'attivazione di percorsi informativi e di sostegno (**Fig. 2**) finalizzati a rimuovere i fattori di rischio sopra riportati (11).

Bibliografia

1. Viswanathan M, Treiman KA, Kish-Doto J, et al. Folic Acid Supplementation: An Evidence Review for the US Preventive Services Task Force: Evidence Synthesis No. 145. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; 2017. AHRQ publication 14-05214-EF-1.
2. Taruscio D, Arriola L, Baldi F, et al. European recommendations for primary prevention of congenital anomalies: a joined effort of EUROCAT and EUROPLAN projects to facilitate inclusion of this topic in the National Rare Disease Plans. Public Health Genomics. 2014;17(2):115-23.
3. Gazzino R, Marrocco W, D'Ingianna AP, et al; Italian Society of Preventive Medicine and Lifestyle Research Group. Folic acid supplementation in Italian women during pregnancy: A cross-sectional study conducted in general practice. Nutrition. 2020 Nov-Dec;79-80: 110886.
4. Mastroiacovo P, Nilsen RM, Leoncini E, et al. Prevalence of maternal preconception risk factors: an Italian multicenter survey. ItalJ of Pediatr. 2014; 40:91.
5. Nilsen RM, Leoncini E, Gastaldi P, et al. Prevalence and determinants of preconception folic acid use: an Italian multicenter survey. Ital J of Pediatr. 2016;42(1):65
6. Morris JK, Addor MC, Ballardini E, et al. Prevention of Neural Tube Defects in Europe: A Public Health Failure. Front Pediatr. 2021;9:647038.
7. WHO recommendations on antenatal care for a positive pregnancy experience. Available at https://www.who.int/publications/i/item/9789241549912
8. Investire precocemente in salute: azioni e strategie nei primi mille giorni di vita. Ministero della Salute 27. Settembre 2012
9. Linee Guida Gravidanza Fisiologica. Sistema Nazionale Linee Guida. Ministero della Salute- Istituto. Superiore di Sanità. – Settembre 2011
10. Persson M, Sven Cnattingius S, Villamor E, et al. Risk of major congenital malformations in relation to maternal overweight and obesity severity: cohort study of 1.2 million singletons. BMJ. 2017;357:j2563.
11. www.pensiamociprima.net è un sito costruito dal Gruppo di Lavoro Italiano di Salute Preconcezionale (GLISP)



review

Valentina Rovelli
Responsabile Equipe Malattie Metaboliche Congenite Clinica Pediatrica AO San Paolo, ASST Santi Paolo e Carlo, Università degli Studi di Milano

Fenilchetonuria e nuove prospettive terapeutiche

Eziologia ed epidemiologia

La fenilchetonuria (PKU) è una tra le più conosciute malattie metaboliche congenite, dovuta alla ridotta/assente attività di un enzima (la fenilalanina idrossilasi) per mutazione del gene deputato alla sua trascrizione (gene PAH). In Europa si stima un'incidenza di 1/10.000 bambini, con picchi maggiori nelle aree geograficamente isolate, come le isole, mentre in Italia i pazienti con PKU sono circa 4.000.
Nella PKU la mancanza dell'enzima determina l'incapacità dell'organismo di smaltire la fenilalanina (Phe), un amminoacido essenziale contenuto in quota variabile nella maggior parte degli alimenti, specie proteici, che noi tutti abitualmente consumiamo: carne, pesce, uova, formaggio, latte, etc, devono di conseguenza essere eliminati o almeno limitati nella dieta dei pazienti con PKU proprio a causa del loro elevato contenuto in fenilalanina.
L'accumulo di questa sostanza ha infatti un effetto tossico su diversi organi e sistemi, in particolare il sistema nervoso centrale, determinando in assenza di un intervento precoce e tempestivo la comparsa di numerosi segni e sintomi gravi e invalidanti come ritardo neurocognitivo severo, disturbi motori (tremori, incoordinazione), disturbi del comportamento e dell'umore (iperattività, aggressività) con una variabilità fenotipica strettamente connessa sia al valore di fenilalanina cui si viene esposti per effetto del difetto enzimatico sia anche all'età di esposizione. Un neonato sottoposto ad elevati livelli di Phe svilupperà un ritardo neurologico severo con compromissione grave del neurosviluppo, mentre un adulto che ha mantenuto sempre una buona aderenza agli interventi impostati e che solo in tarda età comincia in parte a disattenderli potrà andare incontro a deficit meno impattanti ma comunque presenti, quali deficit attentivo, cefalea, disturbi di memoria.
È questo il motivo per cui il trattamento impostato, ove necessario, risulta a vita.
Il difetto ha trasmissione autosomica recessiva, ciò significa che entrambi i genitori devono essere portatori della malattia per poterla trasmettere alla progenie, con una probabilità del 25% ad ogni gravidanza di avere un figlio con PKU.
Esistono numerose mutazioni in grado di determinare la patologia: per effetto di questa ampia variabilità, i quadri clinici e biochimici associati possono essere molteplici e numerosi.

L'intervento dietetico, efficace nel ridurre i valori di Phe e garantire outcome neurologici ottimali, risulta difficile da seguire per i pazienti

Presa in carico e trattamento

Grazie allo screening neonatale è possibile identificare precocemente questa malattia nelle sue varie forme, permettendo di impostare un adeguato intervento terapeutico (in base alle necessità) in grado di garantire una conseguente ottima prognosi a lungo termine.
Il trattamento cardine ad oggi è costituito da un intervento dietetico a basso e controllato apporto di Phe, associato a supplementazione in aminoacidi sintetici, alimenti a fini medici speciali e integrazioni orali in micronutrienti e vitamine in base a necessità.
L'intervento dietetico, per quanto efficace nel ridurre i valori di fenilalanina e garantire *outcome* neurologici ottimali, è spesso tuttavia oneroso e difficile da seguire. Le limitazioni cui il soggetto affetto risulta obbligato a salvaguardia della propria salute rappresentano infatti uno dei principali motivi per cui i pazienti spesso riducono la propria aderenza nel tempo, con la crescita e la progressiva introduzione negli am-

bienti sociali, stanchi di dover continuamente limitare le proprie scelte alimentari con conseguente impatto psicologico/sociale rilevante.
In alcuni casi risulta possibile associare all'intervento dietetico un supporto farmacologico, da somministrarsi per via orale nelle forme responsive, costituito dal cofattore dell'enzima non correttamente funzionante nella malattia. Tale intervento di supplementazione permette di poter ampliare gli apporti di fenilalanina da dieta senza un corrispondente incremento dei valori plasmatici; tuttavia, non tutti i pazienti possono beneficiarne poiché non tutti ne risultano responsivi, soprattutto i pazienti affetti dalle forme classiche, quindi le più severe.

La terapia enzimatica sostituiva

Di recente, a partire dal 2018, al fine di poter ottimizzare gli interventi terapeutici possibili e ridurre soprattutto l'impatto di malattia sul lungo periodo, è stato approvato un nuovo farmaco (pegvaliase) per i pazienti di età maggiore di 16 anni e con valori non controllati di Phe (ovvero >600 µmol/L).
Tale trattamento, somministrato per via sottocutanea, risulta in grado di ridurre significativamente i valori di fenilalanina fino anche a loro completa normalizzazione, a fronte di un'alimentazione del tutto libera.
Questa novità medica, per quanto possa associarsi a possibili reazioni avverse anche severe, rappresenta un cambio di passo epocale per la gestione dei pazienti affetti da PKU, destinato a rivoluzionare la concezione di malattia e di trattamento, nonché di impattare profondamente sulla prospettiva di vita a lungo termine con effetti significativi sulla riduzione del *burden* di malattia, miglioramento della qualità della vita e possibile recupero di una libertà mai avuta prima.
Si tratta di una terapia enzimatica sostitutiva, un farmaco quindi in grado di fornire al paziente l'enzima mancante, sostituendosi a quello innato, permettendo lo smaltimento della fenilalanina altrimenti accumulata in alimentazione libera. Ne consegue la possibilità, per il paziente, di interrompere gli schemi dietetici andando sempre più ad ampliare, fino a completa liberalizzazione, le proprie abitudini alimentari.
Lo schema posologico è variabile, altrettanto la frequenza di somministrazione. Ciononostante, la motivazione di poter ottenere un cambio radicale nella propria visione di vita è ciò che ad oggi spinge il paziente a voler avviare il trattamento.
In Italia pegvaliase è disponibile da relativamente poco tempo, per questa ragione sono ancora poche le Cliniche che hanno avviato i propri pazienti alla terapia e ancora poche le esperienze sul campo. Ciononostante, la direzione è verso l'ottimizzazione dei trattamenti e degli interventi, che siano il più possibile personalizzati sul paziente e che non si limitino più alla sola prevenzione del danno neurologico, aspetto fondamentale e imprescindibile ma certamente non l'unico nel panorama di questa malattia, piuttosto si proiettino a un miglioramento della qualità di vita, rendendo la persona affetta da PKU sempre più sovrapponibile a un soggetto sano, sotto ogni aspetto.

Somministrato per via sottocutanea, pegvaliase è in grado di ridurre e normalizzare i valori di Phe a fronte di un'alimentazione del tutto libera

Il percepito di malattia è infatti tante volte differente dall'atteso, anche a fronte di *outcome* metabolici ottimali e assenza di difficoltà riportate, realizzandosi in una reale necessità di sostegno che passa non soltanto da un miglioramento "sociale" della vita del paziente ma anche e soprattutto da un tema specificatamente alimentare.
Nonostante la PKU sia una delle "più anziane" tra le malattie metaboliche essa costituisce il paradigma per innumerevoli altre patologie e presenta svariati ambiti di possibile miglioramento per le persone che ne sono affette.
Ottimizzare i percorsi di cura e assistenza permetterà, sul lungo termine, di migliorare sempre più l'aderenza terapeutica del paziente, quale che sia il trattamento ad esso dedicato, riducendone le difficoltà e conseguentemente migliorandone gli *outcome*.
Il successo terapeutico non è infatti costituito solo dal paziente, né solo dal medico, né solo dal trattamento dedicato, ma consta di una stretta alleanza tra tutti gli attori coinvolti, insieme per uno scopo comune: il benessere delle persone con PKU.

Bibliografia

- Burlina A, Biasucci G, Carbone MT, et al. Italian national consensus statement on management and pharmacological treatment of phenylketonuria. Orphanet J Rare Dis. 2021;16(1):476.
- Longo N, Dimmock D, Levy H, et al. Evidence- and consensus-based recommendations for the use of pegvaliase in adults with phenylketonuria. Genet Med. 2019;21(8):1851-1867.
- Rocha JC, Bausell H, Bélanger-Quintana A, et al. Development of a practical dietitian road map for the nutritional management of phenylketonuria (PKU) patients on pegvaliase. Mol Genet Metab Rep. 2021;28:100771.

Lorenzo D'Antiga
USC Pediatria, Centro di Epatologia, Gastroenterologia e Trapianto Pediatrico,
Ospedale Papa Giovanni XXIII, Bergamo



COVID-19 in età pediatrica

L'anno 2020 sarà ricordato come "l'anno della grande pandemia". Il virus SARS-CoV-2, da oriente a occidente, ha rapidamente mostrato la sua morbidità e mortalità, soprattutto per alcune fasce di popolazione a rischio. La malattia da SARS-CoV-2, denominata COVID-19 ha seguito due altre epidemie da virus della stessa famiglia occorse negli ultimi 20 anni: la SARS e la MERS, e ne ha condiviso alcune caratteristiche.

L'evento, entrato prepotentemente nelle vite di tutti gli abitanti di ogni continente, ha scatenato immediatamente la ricerca di fattori di rischio e soluzioni alla malattia, dirottando l'attenzione di scienziati e ricercatori di tutto il mondo verso questo fenomeno. Il grande numero di soggetti colpiti ha permesso di analizzare rapidamente alcune caratteristiche cliniche, in particolare lo sviluppo di una severa polmonite interstiziale, e anche di individuare a grandi linee le categorie dei soggetti a rischio. Le persone colpite avevano un'età avanzata o erano affette da comorbidità quali l'ipertensione, il diabete, l'obesità, le malattie cardiovascolari o renali. Nelle segnalazioni pervenute dai focolai iniziali della pandemia sui soggetti a rischio mancava però all'appello un gruppo di pazienti: i bambini.

Nonostante ciò i vari centri pediatrici, specialmente quelli che avevano in cura soggetti fragili con malattie croniche o immunodepressi, iniziavano a prendere precauzioni a protezione di questi bambini, attraverso isolamenti, terapie empiriche, fino a suggerire l'interruzione di alcuni programmi di cura ritenuti ad alto rischio di complicanze in corso di infezione da SARS-CoV-2. Ciò non si è verificato. Ben presto ci si è resi conto che i bambini erano quasi completamente risparmiati dalle conseguenze dell'infezione, inclusi quelli con malattie croniche o immunosoppressione per trapianto. Ciò era dovuto al fatto che il virus, diversamente da molti altri, non agiva direttamente, ma tramite l'attivazione del sistema immunitario dell'ospite, inducendo la cosiddetta sindrome da attivazione macrofagica, con una cascata di fattori infiammatori che inducevano l'organismo a danneggiare se stesso. Insomma, come in un delitto di malavita organizzata, il virus era il mandante, ma l'esecutore materiale era il sistema immunitario dell'ospite.

> *Ad eccezione dei rari casi di MIS-C i bambini con infezione da SARS-CoV-2 non sviluppano una malattia respiratoria severa*

In parole semplici, ciò che protegge i bambini dalle conseguenze dell'infezione da SARS-CoV-2 è la cosiddetta "immunità innata", che nel bambino ha un assetto molto equilibrato e spostato verso la tolleranza, mentre nell'adulto e nell'anziano diviene sempre più "pro-infiammatoria". Per tale ragione i bambini, in corso di infezione da SARS-CoV-2, non sviluppano una malattia respiratoria severa, anche se hanno malattie croniche o se sono immunodepressi.

Esiste però un'eccezione alla regola. Infatti all'inizio della pandemia abbiamo notato un rapido incremento del numero di casi di una malattia che assomigliava molto alla sindrome di Kawasaki, ma più grave. C'erano dei bambini, in genere tra i 5 e i 10 anni, che arrivavano al nostro Pronto Soccorso con febbre elevata, mucosite, eruzioni cutanee, scadimento delle condizioni generali, instabilità cardio-

vascolare, sintomi gastrointestinali. Circa la metà richiedeva cure intensive in rianimazione pediatrica e tutti erano stati esposti recentemente all'infezione da SARS-CoV-2. Fortunatamente il supporto delle funzioni vitali e le cure a base di immunoglobuline e cortisone consentivano la completa guarigione.

> *La popolazione pediatrica resta al centro dell'attenzione degli studi epidemiologici per il suo possibile contributo alla diffusione del virus nella popolazione generale*

Questi rari casi di una malattia successivamente denominata sindrome infiammatoria multisistemica nel bambino (MIS-C) sono stati studiati per ricercare dei fattori genetici/immunologici predisponenti che permettano lo sviluppo di tale condizione; saranno necessarie ulteriori ricerche per comprendere le caratteristiche che predispongono un bambino a sviluppare questa rara malattia, contrariamente a tutti gli altri che contraggono l'infezione senza conseguenze.

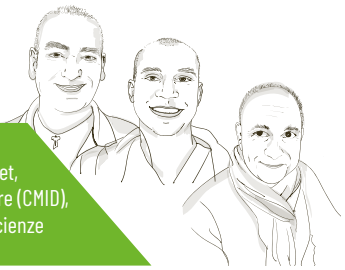
Nonostante sia ormai dimostrata la benignità dell'infezione da SARS-CoV-2 nel bambino, la popolazione pediatrica rimane al centro dell'attenzione degli studi epidemiologici, soprattutto per il possibile contributo dei bambini alla diffusione e al mantenimento del virus all'interno della popolazione generale.

Indubbiamente alcuni strumenti sviluppati rapidamente dopo l'inizio della pandemia, come i dispositivi di protezione personale e soprattutto le vaccinazioni, hanno permesso di limitare la morbidità e la mortalità del virus, e resteranno fondamentali anche per i bambini, allo scopo di difendere la comunità umana contro i possibili nuovi ceppi o nuovi virus in grado di circolare nel villaggio globale.

Bibliografia

- Verdoni L, Mazza A, Gervasoni A, et al. An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicentre of the SARS-CoV-2 epidemic: an observational cohort study. Lancet. 2020;395(10239):1771-1778.
- D'Antiga L. Coronaviruses and Immunosuppressed Patients: The Facts During the Third Epidemic. Liver Transpl. 2020;26(6):832-834.
- Price AM, Olson SM, Newhams MM, et al. Overcoming Covid-19 Investigators. BNT162b2 Protection against the Omicron Variant in Children and Adolescents. N Engl J Med. 2022;386(20):1899-1909.

Giacomo Quattrocchio, Carmelo Marco Morrone, Dario Roccatello
Centro Universitario di Eccellenza per le Malattie Nefrologiche, Reumatologiche e Rare (Membro ERK-net, ERN-Reconnect e RITA-ERN) - SCdU Nefrologia e Dialisi, Centro di Immuno-Reumatologia e Malattie Rare (CMID), Coordinamento Interregionale delle Malattie Rare del Piemonte e della Valle d'Aosta, Dipartimento di Scienze Cliniche e Biologiche, Ospedale San Giovanni Bosco, Università di Torino



Malattia IgG4-correlata polidistrettuale: diagnosi definitiva mediante biopsia renale e approccio terapeutico

Descriviamo il caso di un paziente di 71 anni con pregressi interventi di meniscectomia destra, TURP per IPB, ernioplastica inguinale bilaterale.
Nel novembre 2018 si segnala ricovero per algie addominali con diagnosi di pancreatite acuta e colecistite secondaria ad ostruzione del coledoco da parte di magma biliare. Viene effettuata ERCP con posizionamento di doppio stent biliare.
Nel febbraio 2019 il paziente viene ricoverato per pericardite e versamento pleurico bilaterale. Viene prima eseguita una seconda ERCP per dislocazione degli stent e posizionato nuovo doppio stent di protezione. Viene effettuato brushing: il quadro citologico è negativo per cellule neoplastiche. Gli esami ematochimici hanno mostrato leucocitosi, anemia, incremento degli indici di flogosi (PCR 16 mg/dl) e delle gamma-GT (190 U/L).
Negativi la sierologia virale, lo screening immunologico e il Quantiferon TB. Su indicazione reumatologica viene avviata la terapia con colchicina con progressivo miglioramento delle condizioni generali e riduzione degli indici di flogosi (alla dimissione PCR 1.4 mg/dl).
Nel maggio 2019 si eseguono ulteriore ERCP e rimozione di stent biliare.
Nel dicembre 2019 viene eseguita la biopsia epatica, che mostra un quadro istologico compatibile con un danno di tipo biliare.
Successivamente il quadro clinico è stabile. Il paziente è stato seguito con regolari controlli gastroenterologici ed è stato trattato con cicli periodici di steroidi per os (budesonide).
A gennaio 2022 si evidenzia la ricomparsa di algie addominali, astenia, anoressia associate a calo ponderale e febbricola. A febbraio 2022 è stata eseguita RMN addome con colangioRMN (**Fig. 1**). L'esame ha evidenziato lieve ectasia delle vie biliari intraepatiche, VBP con calibro ai limiti superiori di norma in sede distale, Wirsung con aspetto irregolare caratterizzato da tratti substenotici alternati ad altri di calibro regolare (**Fig. 1a**); presenza a livello renale di multiple aree corticali triangolariformi a margini sfumati e sospetta aortite (**Fig. 1b**).
Gli esami ematochimici di marzo 2022 hanno evidenziato: creatinina, lipasi, amilasi nella norma; modesto

La colangioRMN mostra ectasia delle vie biliari intraepatiche, aree corticali triangolariformi a margini sfumati a livello renale e sospetta aortite

fig. 1 **RMN addome con colangioRMN**

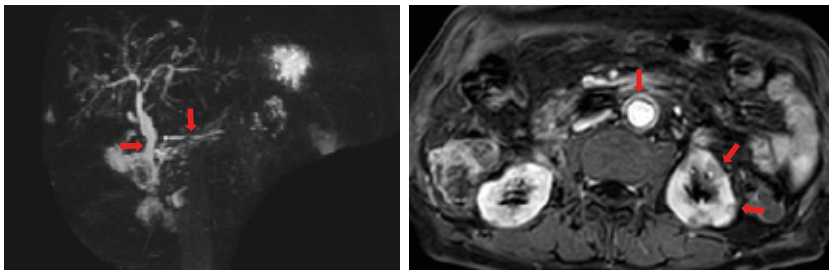


Fig. 1a Fig. 1b

incremento delle gamma-GT (88 U/L); ipergammaglobulinemia policlonale (IgG 2177 mg/dl), discreta eosinofilia (750/mcl, pari al 12.4%), incremento delle IgE totali (2.582 kUI/L, vn <100) e della sottoclasse IgG4 (14.680 g/L, vn 0.04-0.860); RA test, C3-C4, ANA negativi; minima proteinuria (190 mg/L), rari cristalli di acido urico e ossalato di calcio al sedimento urinario.
Ad aprile 2022 è stata eseguita agobiopsia renale sinistra ecoguidata (**Fig. 2**). L'esame istologico ha mostrato la presenza di fibrosi storiforme con fitto infiltrato interstiziale (**Fig 2a** – colorazione tricromica), costituito da numerose plasmacellule IgG4-positive (**Fig 2b** – esame immunoistochimico), consentendo di porre la diagnosi di nefrite tubulo-interstiziale IgG4-correlata.
A maggio 2022 è stata eseguita PET-TC globale corporea che ha evidenziato ipercaptazione del (18F) FDG a livello pancreatico e delle pareti dell'aorta sottorenale.
In definitiva, l'insieme dei dati anamnestici, bioumorali, strumentali ed istologici indicava una malattia IgG4-correlata a coinvolgimento multiorgano con un elevato ACR/EULAR criteria score (= 54).
A giugno 2022 è stato avviato il trattamento steroideo mediante 3 boli ev di metilprednisolone da 500 mg, seguito da prednisone 50 mg/die per os a scalare fino a sospensione, associando due somministrazioni di rituximab 1 g ev a distanza di 2 settimane.
Nei mesi successivi si è osservato un netto miglioramento clinico-laboratoristico.

Manifestazioni cliniche

La malattia IgG4-correlata è una specie di super-famiglia che raggruppa diverse condizioni patologiche – un tempo considerate malattie definite e distinte - con differenti manifestazioni cliniche ma con un unico e peculiare quadro istologico (1,2).
La presentazione iniziale più frequente è rappresentata dal riscontro radiologico, spesso occasionale, di una massa solida o di un ingrandimento a carico di uno o più organi, la cui diagnosi differenziale nei confronti di una lesione tumorale può essere molto difficoltosa. Nella grande maggioranza dei casi (60-90%) è presente un coinvolgimento multidistrettuale e possono essere presenti sintomi costituzionali, estremamente variabili, a seconda dell'organo o degli organi coinvolti. Un recente studio internazionale (2) ha identificato 4 fenotipi di malattia caratterizzati da differenti modalità di coinvolgimento d'organo nonché di comportamento clinico: il **gruppo 1** (31% dei pazienti) presenta una localizzazione pancreatica - epatica - biliare; il **gruppo 2** (24%) una fibrosi retroperitoneale e/o aortite/periaortite; il **gruppo 3** (24%) una localizzazione limitata a testa e collo; il **gruppo 4** (22%) identifica la classica sindrome di Mikulicz (scialoadenite e dacrioadenite) con associato interessamento sistemico (in prevalenza pancreas, polmoni, reni e/o linfonodi).

Diagnosi

Il sospetto di malattia IgG4-correlata va formulato in tutti i pazienti in cui si riscontra uno dei 4 fenotipi radiologici e/o clinici sopra descritti, ancor più in caso di rilievo di elevati livelli sierici della sottoclasse IgG4. La diagnosi andrebbe sempre confermata mediante biopsia di uno degli organi coinvolti, con evidenza del tipico quadro istologico caratterizzato da fitto infiltrato linfoplasmocitario, fibrosi storiforme, abbondanti plasmacellule IgG4+ (rapporto plasmacel-

L'esame istologico ha consentito di rilevare i reperti fibroinfiammatori tipici della malattia IgG4-correlata, indicando un processo flogistico estremamente attivo

fig. 2 **Agobiopsia renale sinistra ecoguidata**

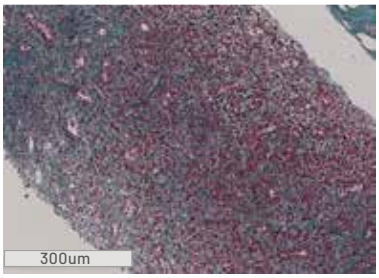


Fig. 2a

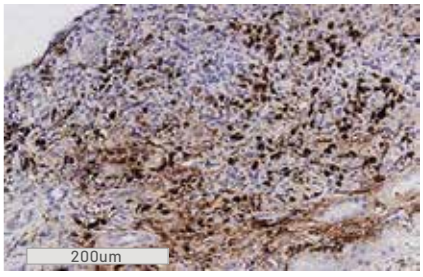


Fig. 2b

Utili nel percorso di definizione diagnostica della malattia IgG4-correlata i criteri classificativi ACR/EULAR di recente pubblicazione

lule IgG4+/IgG >40% e/o numero assoluto di plasmacellule IgG4+ > 10/campo ad alto ingrandimento), cui spesso si associano flebite obliterativa ed eosinofilia tissutale (3-5).

I criteri classificativi dell'ACR/EULAR recentemente pubblicati (3), benché non siano stati proposti per stabilire la diagnosi in modo rigido nella pratica clinica quotidiana, possono costituire uno strumento utile nel percorso di definizione diagnostica. In particolare, nel primo step (*Entry criteria*) si considera il sospetto di malattia IgG4-correlata nei pazienti con quadro clinico o radiologico compatibile, oltre che in caso di riscontro istologico di processo flogistico linfoplasmocitario ad eziologia da definire. Il secondo step (*Exclusion criteria*) consente di escludere i pazienti con definite alterazioni cliniche, laboratoristiche, radiologiche e istologiche che suggeriscono una specifica patologia diversa, per esempio neoplastica, infettiva, autoimmune, oltre che i pazienti con malattia nota. Nel terzo step (*Inclusion criteria*), se il paziente possiede i criteri dello step 1 e non rientra nei criteri dello step 2, il clinico procede valutando quattro parametri (istopatologia, immunoistochimica, livelli delle IgG4 sieriche, reperti radiologici) mediante un sistema a punteggio. Nel quarto step (*Total inclusion points*) si calcola il punteggio globale e, se ≥20, il paziente è classificato come affetto da malattia IgG4-correlata.

Il quadro istologico riveste una importanza notevole nell'iter diagnostico della malattia IgG4-correlata. In molti casi, tuttavia, l'accertamento bioptico può risultare tecnicamente difficile o ad elevato rischio di sanguinamento a motivo delle caratteristiche anatomiche degli organi coinvolti (pancreas, vie biliari, parete aortica, tessuto retroperitoneale, polmoni, meningi). Inoltre, il campionamento bioptico può talora essere scarso e quindi non sufficiente per identificare tutti i reperti istologici caratteristici. Il rene rappresenta un organo in genere facilmente "biopsiabile", relativamente sicuro quando la procedura viene effettuata da mani esperte, e consente nella grande maggioranza dei casi il prelievo di una adeguata quantità di parenchima.

Il coinvolgimento renale (*IgG4-Related Kidney Disease*, IgG4-RKD) può essere polimorfo e può manifestarsi soprattutto come:

- nefrite tubulo-interstiziale, caratterizzata laboratoristicamente da minime anomalie urinarie, talora insufficienza renale e ipocomplementemia C3-C4
- glomerulopatia membranosa, con riscontro di proteinuria spesso nefrosica (> 3g/24h)
- pielite
- idroureteronefrosi secondaria a fibrosi retroperitoneale.

Dal punto di vista radiologico, la TC e la RM possono evidenziare multiple lesioni ipodense, diffuso ispessimento delle pareti pieliche, idronefrosi.

Nel caso presentato, nonostante i reperti clinici, radiologici e laboratoristici fossero fortemente evocativi di una malattia IgG4-correlata, la diagnosi di certezza è stata ottenuta mediante l'esecuzione di biopsia renale. A tale proposito va sottolineato che la scarsità del quadro laboratoristico nefrologico (normofunzione renale, minime anomalie urinarie) poteva suggerire un coinvolgimento renale assente o non significativo e sconsigliare la procedura bioptica a carico di tale organo. Invece, l'esame istologico ha consentito di rilevare i reperti fibroinfiammatori tipici della malattia, indicando peraltro un processo flogistico estremamente attivo.

Trattamento

La malattia IgG4-correlata è solitamente responsiva alla terapia steroidea (dose iniziale: 0.6-1 mg/kg/die di prednisone per 2-4 settimane, seguito da lenta riduzione fino a sospensione in 3-6 mesi, eventualmente preceduto da somministrazione di 3 boli endovenosi di metilprednisolone 250-1000 mg nei casi particolarmente aggressivi) (4, 5). Tuttavia, in circa il 40% dei pazienti non si riesce ad ottenere una remissione completa o si osserva un andamento recidivante entro il primo anno dalla diagnosi, soprattutto nei casi con coinvolgimento multiorgano (5).

Inoltre, gli steroidi sono gravati da potenziali effetti collaterali, quali diabete mellito, ipertensione arteriosa, osteoporosi. Per tale motivo, alcuni autori preferiscono aggiungere un secondo agente immunomodulante già nella terapia di induzione o nei casi

di steroido-dipendenza, steroido-tossicità o malattia recidivante (1,5,6). Diversi DMARDs sono stati utilizzati in *case reports* e *case series* (azatioprina, micofenolato, ciclosporina, tacrolimus, methotrexate, leflunomide, ciclofosfamide), da soli o in associazione a steroidi, mostrando maggiori tassi di remissione e minore percentuale di recidive (7).

Rituximab, anticorpo monoclonale anti-CD20, è risultato efficace, anche senza steroidi, in tutti i fenotipi di malattia sia come terapia di induzione che in casi refrattari o recidivanti (1,5-9). La modalità di somministrazione più frequentemente utilizzata è il protocollo reumatologico, costituito da due somministrazioni di 1 g ev a distanza di 15 giorni l'una dall'altra, ma anche il protocollo ematologico (4 somministrazioni settimanali di 375 mg/mq) è ampiamente riportato in letteratura (5,6,9). In una piccola *case series* di pazienti con severo coinvolgimento renale o retroperitoneale, l'associazione di steroidi, rituximab e ciclofosfamide ha mostrato una buona efficacia e un accettabile profilo di sicurezza nell'induzione e mantenimento di remissione di malattia fino a 4 anni (10).

Dopo l'induzione della remissione, alcuni pazienti beneficiano di una terapia di mantenimento con basse dosi di steroidi, DMARDs o rituximab (5-7).

Sulla base delle sempre maggiori conoscenze relative ai meccanismi fisiopatogenetici della malattia, sono in via di sviluppo nuovi approcci terapeutici che hanno come bersaglio i linfociti B, i linfociti T, alcune citochine e vie di trasmissione intracellulare dei segnali (11).

Nel caso presentato, in considerazione del coinvolgimento multiorgano e degli aspetti di definita attività istologica di malattia a livello renale, sulla scorta delle più recenti segnalazioni di letteratura (5,6,9) abbiamo deciso di utilizzare un trattamento di induzione con steroidi (3 boli ev di metilprednisolone da 500 mg, seguiti da prednisone 50 mg/die per os a scalare), associati a rituximab secondo il protocollo reumatologico (1 g ev ripetuto a distanza di 15 giorni). Nei mesi successivi si è osservato un netto miglioramento clinico-laboratoristico, nei limiti del follow-up a nostra disposizione. Abbiamo in programma un trattamento di mantenimento con somministrazione di rituximab ogni 6-12 mesi, che verrà tarato in base all'andamento dei linfociti B CD20+ oltre che del quadro clinico.

Conclusioni

La diagnosi di malattia IgG4-correlata si basa su dati clinici, laboratoristici, radiologici ed istologici. In molte situazioni può essere difficoltoso o addirittura rischioso effettuare una procedura bioptica su alcuni organi. La biopsia renale può essere risolutiva in casi selezionati e sicura per il paziente se effettuata da mani esperte.

Un trattamento d'induzione con steroidi e rituximab risulta efficace e ben tollerato in casi con malattia istologicamente attiva.

Bibliografia

1. Stone JH, Zen Y, Deshpande V. IgG4-related disease. N Engl J Med. 2012; 366: 539-51.
2. Wallace ZS, Zhang Y, Perugino CA, et al. Clinical phenotypes of IgG4-related disease: an analysis of two international cross-sectional cohorts. Ann Rheum Dis. 2019; 78:406-12.
3. Wallace ZS, Naden RP, Chari S, et al for the American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism IgG4-Related Disease Classification Criteria Working Group. The 2019 American College of Rheumatology/ European League Against Rheumatism Classification Criteria for IgG4-Related Disease. Arthritis Rheumatol. 2020; 72: 7-19.
4. Bilia S, Tavoni A. La malattia da IgG4. MR La Rivista Italiana delle Malattie Rare. 2022; 2: 6-9.
5. Khosroshahi A, Wallace ZS, Crowe JL, et al. Second International Symposium on IgG4-Related Disease. International Consensus Guidance Statement on the Management and Treatment of IgG4-Related Disease. Arthritis Rheumatol. 2015; 67(7):1688-99.
6. Perugino CA, Stone JH. IgG4-related disease: an update on pathophysiology and implications for clinical care. Nat Rev Rheumatol. 2020;16(12):702-14.
7. Omar D, Chen Y, Cong Y, Dong L. Glucocorticoids and steroid sparing medications monotherapies or in combination for IgG4-RD: a systematic review and network meta-analysis. Rheumatology (Oxford). 2020; 1;59(4):718-26.
8. Quattrocchio G, Roccatello D. IgG4-related nephropathy. J Nephrol. 2016;29(4): 487-93.
9. Lanzillotta G, Mancuso G, Della Torre E. Advances in the diagnosis and management of IgG4 related disease. BMJ. 2020;369:m1067.
10. Quattrocchio G, Barreca A, Demarchi A, et al. Long-term effects of intensive B cell depletion therapy in severe cases of IgG4-related disease with renal involvement. Immunol Res. 2020;68(6):340-52.
11. Lanzillotta M, Fernàndez-Codina A, Culver E, et al. Emerging therapy options for IgG4-related disease. Expert Rev Clin Immunol. 2021;17(5):471-83.

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



La sindrome di Pallister Killian

Presentiamo il caso di una piccola paziente giunta in visita presso l'ambulatorio di Genetica Pediatrica. Terzogenita, di genitori sani non consanguinei, assenza di familiarità per patologie di rilevanza genetica. Diabete gestazionale risoltosi con insulinoterapia. I controlli ecografici erano nei limiti di norma. Nata da parto eutocico a 38 sg, peso 3750 kg, lunghezza 51 cm, CC 34 cm, APGAR 9/10. Alla nascita riscontro di dismorfismi ed ano anteriorizzato. Allo screening malformativo vengono evidenziate stenosi sopravalvolare polmonare e iperecogenicità periventricolare anteriore sinistra del quarto ventricolo. Alla visita neuropsichiatrica (NPI) viene segnalato repertorio motorio povero.

Il follow-up ha mostrato la presenza di un modesto ritardo psicomotorio con buona evoluzione. A 17 mesi di vita, riscontro di lesioni iperpigmentate al tronco e lungo gli arti inferiori con aspetto lineare e spiraliforme lungo le linee di Blaschko; impianto notevolmente arretrato dei capelli in regione temporo-occipitale bilateralmente. Il riscontro di questi dati ha suggerito l'esecuzione di un cariotipo su biopsia cutanea che ha mostrato la presenza di due linee cellulari: un cariotipo femminile normale (3 colonie) e l'altra a 47 cromosomi con riscontro di isocromosoma 12p (22 colonie). Tale reperto ha permesso di confermare il sospetto clinico di sindrome di Pallister-Killian. Successivamente alla diagnosi riscontro di ipoacusia mista di grado medio, astigmatismo ipermetropico, e corpo calloso assottigliato alla RMN encefalo.

L'eccesso di materiale genetico è responsabile delle caratteristiche distintive: tratti peculiari del volto e ritardo psicomotorio

La piccola ha oggi 8 anni e 7 mesi, la sua crescita è regolare con tendenza al sovrappeso (97°p) e porta protesi uditive. Esegue periodicamente controlli specialistici, tra cui visita oculistica, cardiologica e NPI (ad oggi EEG nella norma). Pratica nuoto, psicomotricità, logopedia e Comunicazione Aumentativa Alternativa (CAA) con grande beneficio.

La sindrome di Pallister Killian

La sindrome di Pallister Killian (PKS) è una rara anomalia cromosomica a insorgenza sporadica caratterizzata da tetrasomia a mosaico del braccio corto del cromosoma 12 (tetrasomia 12p). La reale prevalenza di questa malattia è incerta, stimata intorno a 1/20.000-25.000 nati vivi/anno.

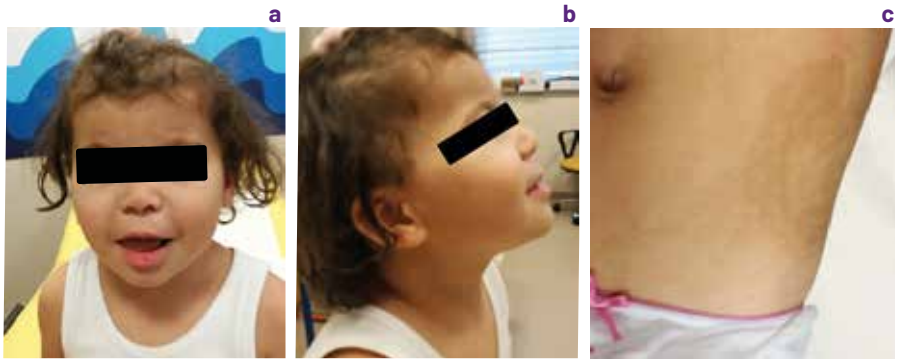
L'eccesso di materiale genetico è responsabile delle caratteristiche distintive della PKS: tratti peculiari del volto (fronte ampia ed alta, calvizie fronto-temporale, ciglia e sopracciglia rade, ipertelorismo, *upslanting*, radice nasale piatta e allargata, naso corto con narici rivolte verso l'alto, padiglioni auricolari leggermente retro ruotati a basso impianto, filtro lungo a "V" prominente, bocca larga con angoli rivolti verso il basso e labbro superiore sottile, macroglossia, micrognatia) e ritardo psicomotorio associati nel 50% dei casi a epilessia.

Elementi clinici di sospetto diagnostico

Alla nascita la presenza di ipotonia associata a tratti peculiari del viso rappresenta il campanello d'allarme più specifico; nel corso degli anni i tratti del volto diventano più grossolani (**Fig. 1 a** e **b**). Il caratteristico impianto dei capelli tende ad essere meno evidente con il passare degli anni. Spesso possono

Facies grossolana con profilo piatto, calvizie fronto-temporale, ciglia e sopracciglia rade, ipertelorismo, macroglossia e mosaicismo cutaneo tra i segni clinici distintivi

fig. 1 **PKS: tratti somatici caratteristici e alterazioni della pigmentazione cutanea**



essere evidenziate anomalie della pigmentazione cutanea espressione della distribuzione a mosaico della tetrasomia (**Fig. 1 c**).

Dati auxologici

I parametri auxologici tendono ad essere nella norma/ai limiti superiori della norma rispetto alla popolazione generale con rallentamento dell'incremento ponderale nel primo anno di vita associato alle problematiche alimentari. Viene descritta obesità nell'età adolescenziale/adulta.

Sviluppo psico-intellettivo e fenotipo comportamentale

Il ritardo psicomotorio è solitamente di grado moderato-severo anche se sono stati descritti più raramente bambini con un ritardo lieve. A livello comportamentale sono descritte stereotipie, auto-aggressività, anomalie del ritmo sonno-veglia.

Malformazioni maggiori e complicanze mediche associate

Sono descritti difetti congeniti a carico del cuore, del sistema nervoso centrale, del sistema genito-urinario e del diaframma; nessuna malformazione è però patognomonica della condizione. Possono essere frequenti problematiche respiratorie, reflusso gastroesofageo, stipsi, e difficoltà alimentari secondarie all'ipotonia. È descritta l'insorgenza di epilessia nei primi anni di vita, raramente in epoca neonatale; le crisi possono avere una semeiotica variabile; non è descritto un pattern particolare all'EEG. Frequenti sono inoltre ipoacusia neurosensoriale, problematiche visive, disfunzione autonomica (anidrosi/ipoidrosi), iperventilazione ed altre anomalie del pattern respiratorio.

Difetto genetico di base

L'esame *gold standard* per la diagnosi è rappresentato dal cariotipo su un tessuto differente dai linfociti del sangue periferico (es. fibroblasti da biopsia cutanea) in quanto l'indagine condotta sui linfociti, seppur meno invasiva, può essere spesso negativa perché la percentuale di isocromosoma 12p in queste cellule si attesta in genere attorno allo 0-2%.
Ad oggi vi sono però evidenze relative alla capacità dell'arrayCGH di rilevare l'anomalia anche su sangue periferico con il vantaggio di una minore invasività rispetto alla biopsia cutanea.
I dati disponibili segnalano l'assenza di correlazione tra entità del mosaicismo e gravità/benignità del fenotipo clinico.

Trattamento

Non esiste una terapia specifica per le persone affette da PKS: è indispensabile attivare un percorso riabilitativo per potenziare le *performance* neurocognitive. Va inoltre impostato un monitoraggio clinico mirato volto alla prevenzione/trattamento delle possibili complicanze mediche associate.

PKS Italia Aps è l'Associazione Italiana dedicata alla Sindrome di Pallister-Killian:
www.pksitalia.org. - info@pksitalia.org

Bibliografia

- Stephens CM, Pavel AM, Mathieson SR, et al. Case Report: Early Neonatal EEG in Two Infants with Pallister Killian Syndrome (PKS). HRB Open Res. 2022;5:14.
- Fetta A, Soliani L, Trevisan A, et al. Cognitive, Behavioral, and Sensory Profile of Pallister-Killian Syndrome: A Prospective Study of 22 Individuals. Genes (Basel). 2022;13(2):356.
- Gigliotti MJ, Tachie-Baffour Y, Jafrani RJ, et al. A Novel Case of Tethered Cord in a Five-Month-Old Male With Pallister-Killian Syndrome. Cureus. 2020;12:e11240.
- Salzano E, Raible SE, Kaur M, et al. Prenatal profile of Pallister-Killian syndrome: Retrospective analysis of 114 pregnancies, literature review and approach to prenatal diagnosis. Am J Med Genet A. 2018;176(12):2575-2586.

medpoint
MR la Rivista
La Rivista Italiana delle Malattie Rare



Una proposta educazionale a 360°:
- la Rivista
- il portale Web
- il Corso online di Formazione a Distanza

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



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

Mauro Celli[1], Anna Zambrano[1], Luca Celli[2]
[1]Rare Bone Metabolism Center. AOU Policlinico Umberto I – Sapienza Università di Roma;
[2]Section Endocrinology, Department of Internal Medicine, Amsterdam Bone Center,
Amsterdam University Medical Center, Amsterdam, the Netherlands



Osteoporosi e innovazione farmacologica: il ruolo di romosozumab

Ad oggi è documentato che l'osteoporosi colpisce circa 5 milioni di persone nel nostro Paese di cui l'80% sono donne in postmenopausa. Le fratture da fragilità per osteoporosi hanno rilevanti conseguenze, sia in termini di mortalità che di disabilità motoria, con elevati costi sia sanitari sia sociali. Le fratture osteoporotiche infatti sono associate a una riduzione della qualità della vita e a una significativa morbilità, mortalità e utilizzo di risorse sanitarie.
Se da un lato è evidente il problema di trattare tutti i pazienti, dall'altro sono sempre più numerose le evidenze che suggeriscono che la stratificazione del trattamento in base al rischio di frattura al basale può consentire di indirizzare i trattamenti più efficaci ai pazienti a più alto rischio di frattura. Una strategia di questo tipo garantirebbe maggiori tassi di riduzione del rischio di frattura nei soggetti con maggiore probabilità di questa complicanza, contribuendo così a colmare l'attuale divario di trattamento e a massimizzare i benefici per i soggetti più vulnerabili. Alcuni trattamenti per l'osteoporosi, ad esempio i bifosfonati orali, la terapia ormonale in menopausa (MHT) e i modulatori selettivi del recettore estrogenico (SERM), hanno un'efficacia subottimale. Di conseguenza, l'*International Osteoporosis Foundation* (IOF) e la *European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Muscoloskeletal Diseases* (ESCEO) hanno pubblicato una guida per la diagnosi e la gestione dell'osteoporosi nel 2019, con successive raccomandazioni sulla stratificazione del trattamento nel 2020, affermando che, nei pazienti a più alto rischio di frattura, l'inizio del trattamento con un agente anabolizzante come teriparatide, abaloparatide o romosozumab, seguito da un antiriassorbitivo per mantenere i guadagni nella densità minerale ossea, sembra ora una strategia altamente appropriata per ottenere una riduzione rapida e sostenuta del rischio di frattura.
Da segnalare la scoperta della sclerostina come inibitore chiave della formazione da parte di ricercatori che hanno valutato pazienti con 2 rare sindromi autosomiche recessive associate a un'elevata massa ossea: la sclerosi e la malattia di Van Buchem.
La sclerosi è un disturbo caratterizzato da una massa ossea molto elevata dovuta a mutazioni inattivanti del gene SOST sul cromosoma 17q21, il gene che codifica per la sclerostina, mentre la malattia di Van Buchem è un disturbo meno grave conseguente ad una delezione non codificante di un gene necessario per la normale trascrizione del gene SOST. In queste due malattie la sclerostina, altamente espressa negli osteociti, si lega alle proteine 5 e 6 legate ai recettori delle lipoproteine a bassa densità (LRP5 e LRP6) e impedisce l'attivazione della segnalazione Wnt nell'osso, con conseguente riduzione della formazione ossea. Questi risultati hanno stimolato l'interesse da parte di diversi ricercatori per l'esplorazione del potenziale della terapia antisclerostina come strategia per aumentare la formazione ossea e ripristinare l'architettura scheletrica nei pazienti con osteoporosi.

La caratterizzazione della sclerosi e della malattia di Van Buchem, contrassegnate dalla carenza di sclerostina, hanno portato allo sviluppo di una nuova categoria di molecole

Inibendo l'attività della sclerostina, l'anticorpo monoclonale romosozumab provoca un aumento della formazione ossea e riduce il riassorbimento osseo

Romosozumab è un anticorpo monoclonale umanizzato contro la sclerostina, approvato dalla FDA, utilizzato per il trattamento dell'osteoporosi nelle donne in postmenopausa ad alto rischio di fratture, comprese le pazienti con una storia di fratture osteoporotiche, con molteplici fattori di rischio o che hanno fallito o sono intolleranti ad altre terapie per l'osteoporosi. L'efficacia e la sicurezza di romosozumab nel trattamento dell'osteoporosi e nell'aumento della densità della massa ossea sono state valutate in numerosi studi. Uno studio di fase II ha valutato la sicurezza e l'efficacia di romosozumab confermando la sicurezza e l'associazione con l'aumento della formazione ossea. Ha dimostrato inoltre un ridotto riassorbimento osseo e un aumento significativo (11,3%) della densità minerale ossea a livello della colonna lombare.
Lo studio FRAME (*Fracture Study in Postmenopausal Women with Osteoporosis*) ha confermato la capacità di romosozumab di prevenire le fratture vertebrali nelle donne in postmenopausa. Lo stesso studio ha dimostrato come a 12 mesi l'1,8% delle pazienti nel gruppo placebo ha avuto una nuova frattura vertebrale contro lo 0,5% del gruppo di trattamento con romosozumab. Lo studio ha inoltre evidenziato una riduzione delle nuove fratture vertebrali a 24 mesi con il passaggio a denosumab dopo aver completato il regime di 12 mesi di romosozumab. Un ulteriore studio (ARCH) di controllo tra romosozumab e alendronato ha dimostrato l'efficacia di un regime di trattamento con romosozumab seguito da alendronato rispetto al solo alendronato: a 24 mesi, i pazienti trattati con romosozumab e passati ad alendronato a 12 mesi presentavano un rischio inferiore del 48% di nuove fratture vertebrali e un rischio inferiore del 38% di fratture dell'anca rispetto ai pazienti trattati con il solo alendronato.
Lo studio STRUCTURE ha confrontato l'efficacia di romosozumab rispetto a teriparatide in pazienti in transizione da una terapia inefficace con bifosfonati, rivelando un maggiore aumento della densità di massa ossea nel gruppo di trattamento con romosozumab rispetto al gruppo con teriparatide.
Attualmente in Italia, a seguito della pubblicazione della Determina AIFA pubblicata nella GU n. 201 del 29.08.2022, a partire dal 30.08.2022 è stato reso possibile l'utilizzo in regime di rimborsabilità con il SSN di romosozumab con l'indicazione terapeutica per donne in menopausa con osteoporosi documentata in prevenzione secondaria e con rischio di frattura a 10 anni >20% e donne con impossibilità a proseguire trattamenti alternativi efficaci.

Bibliografia

- Kanis JA, Cooper C, Rizzoli R, Reginster JY, Scientific Advisory Board of the ESCEO and the Committees of Scientific Advisors and National Societies of the IOF. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. Osteoporos Int. 2019;30(1):3-44.
- Cosman F, Crittenden DB, Adachi JB, et al. Romosozumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis. N Engl J Med 2016; 375 (16):1532-1543.
- Paik J, Scott LJ. Romosozumab: A review in postmenopausal Osteoporosis. Drugs Aging 2020; 37 (11):845-855.
- Singh S, Dutta S, Khaspage S et al. A sistematic review and meta-analysis of efficacy and safety of romosozumab in postmenopausal osteoporosis. Osteoporosis Int 2022; 33 (1): 1-12.
- Reid IR, Billington EO. Drug therapy for osteoporosis in older adults. Lancet 2022; 399 (10329):1080-1092.
- Cosman F, Kendler DL, Langdahl BL et al. Romosozumab and antiresorptive treatment: the importance of treatment sequence. Osteoporosis Int 2022;33 (6): 1243-1256.
- Poole KE, Treece GM, Pearson RA et al. Romosozumab enhances vertebral bone structure in women with low bone density. J Bone Miner Res 2022;37 (2):256-264.

Paola Crosasso[1], Marlene Silvia Saracino[2]
[1]Struttura complessa Farmacie Ospedaliere, ASL Città di Torino; [2]SC Farmacia Ospedaliera ASL Torino 5



Nuovo scenario terapeutico per il trattamento dell'emofilia A: emicizumab

L'emofilia A è una malattia genetica rara che colpisce prevalentemente i maschi in virtù della trasmissione legata al cromosoma X. È dovuta alle mutazioni del gene F8 (Xp28) che codifica per il fattore (F) VIII della coagulazione ed è caratterizzata da emorragie spontanee causate dal deficit del FVIII della coagulazione. La gravità dei segni clinici dipende dall'entità del deficit del FVIII: severa <1%, moderata 1-5%, lieve 5-40%. Le emorragie si localizzano, spesso, a livello periarticolare e muscolare, ma può essere coinvolta ogni sede anatomica a seguito di traumi o di lesioni. Storicamente, il trattamento si basa sulla terapia sostitutiva con derivati plasmatici o la proteina ricombinante. Questo tipo di terapia può essere effettuato in seguito a emorragie (trattamento a richiesta) o per prevenire il sanguinamento (profilassi).

Il razionale alla base di tali trattamenti consente di prevenire le complicazioni rendendo la prognosi favorevole: prima si somministra la terapia sostitutiva personalizzata (1), adatta al quadro clinico del paziente (**Fig. 1**) e migliore sarà la prognosi.

La complicazione più frequente è la produzione di anticorpi inibitori rivolti contro il fattore della coagulazione somministrato. La presenza di inibitori ad alto titolo rende inefficace il trattamento con la terapia sostitutiva convenzionale e necessita di un diverso approccio terapeutico. Lo scenario terapeutico è quindi in continua evoluzione.

Storicamente il trattamento si basa sulla terapia sostitutiva, con derivati plasmatici o la proteina ricombinante, in seguito a emorragie o per prevenire il sanguinamento

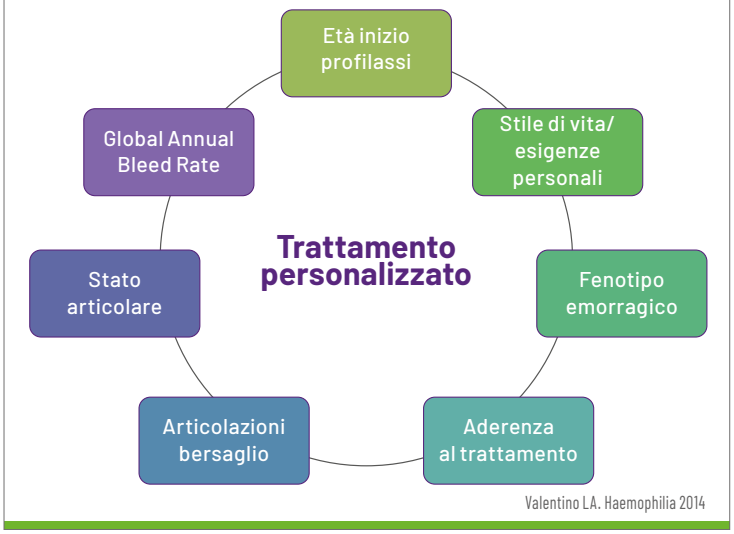
Registrazione e meccanismo d'azione

Emicizumab (EMCZ) entra a far parte del panorama terapeutico disponibile nel 2018 (2) per il trattamento profilattico di pazienti affetti da emofilia A in tutte le fasce d'età:

- indicazione 1: deficit congenito di FVIII e inibitori del FVIII (3)
- indicazione 2: deficit congenito di FVIII severo in assenza di inibitori diretti verso FVIII.

EMCZ è un anticorpo monoclonale umanizzato bispecifico, che lega a ponte il FIX attivato e il FX allo

fig. 1 **Elementi della terapia personalizzata nell'ambito dell'Emofilia A**



scopo di ripristinare la funzione del FVIII attivato mancante, necessaria per un'efficace emostasi (3) (Fig. 2). EMCZ non presenta correlazione strutturale né sequenziale con il FVIII e pertanto non induce/potenzia lo sviluppo di inibitori diretti del FVIII (4,5).

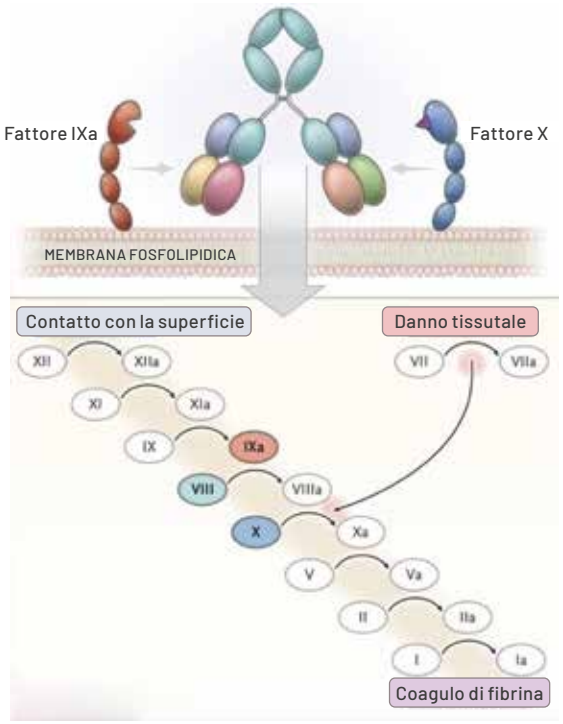
Posologia e somministrazione

Il trattamento (inclusa la profilassi di routine) con agenti bypassanti (FVII, complesso protrombinico attivato) deve essere interrotto il giorno prima di iniziare la terapia con EMCZ.
Questa misura precauzionale deriva dall'osservazione di complicanze trombotiche venose e di episodi di microangiopatia trombotica se cosomministrati con EMCZ. La dose raccomandata è di 3 mg/kg una volta a settimana per le prime 4 settimane (dose di carico), seguita da 1,5 mg/kg una volta a settimana (dose di mantenimento), da somministrare mediante iniezione sottocutanea, in sedi specifiche: addome, braccia e cosce (5). Il farmaco viene somministrato tramite l'uso di specifici dispositivi medici (aghi, deflussori). Il farmacista risulta essere l'operatore sanitario di riferimento per informare, educare e formare il paziente/caregiver per la corretta gestione della terapia.

Erogazione, prescrizione ed aspetti economici

Il farmaco è di fascia A (mutuabile) ed è stato inserito nel prontuario ospedale-territorio (PHT) per la continuità terapeutica territoriale e viene erogato in regime di distribuzione diretta presso le farmacie ospedaliere delle ASL (legge 405/2001). Ai fini dell'erogazione a carico del Servizio sanitario nazionale, il farmaco deve essere prescritto da medici specialisti (ematologi, internisti) afferenti a Centri individuati dalle Regioni con prescrizione informatizzata. Il farmacista ne ha accesso sul portale AIFA in tempo reale e nel rispetto della privacy del paziente.
L'istituzione del registro di monitoraggio AIFA *web-based* permette di vigilare su appropriatezza prescrittiva, aderenza e spesa farmaceutica, nel rispetto degli accordi negoziali.
Il farmaco ha beneficiato dell'innovatività AIFA piena (6) (ciò comporta accesso ai fondi per i farmaci innovativi per il triennio 2018-2021 (7) senza intaccare il budget delle aziende sanitarie pubbliche per l'indicazione 1) e dell'innovatività AIFA condizionata (6) (ovvero disponibilità del farmaco indipendente da inserimento in prontuario aziendale e acquisto tramite fondi aziendali da 03/2019 a 09/2021 (7) per l'indicazione 2).
Oggi EMCZ è acquistato a carico delle aziende ospedaliere per entrambe le indicazioni; nella nostra realtà abbiamo riscontrato che gli *shift* terapeutici da molecole di vecchia generazione, come octocog

fig. 2 **Emicizumab: anticorpo monoclonale bispecifico concepito per mimare l'azione del fattore VIII legando a ponte i fattori IXa e X**



Ragni MV. N Engl J Med 2018

EMCZ mima il fattore VIII legandosi al fattore IXa e al fattore X per generare il fattore Xa, che si sostituisce al fattore VIII attivato mancante per promuovere l'emostasi

alfa, simoctocog alfa (entrambi FVIII rDNA), a EMCZ risultano essere vantaggiosi in termini di qualità della vita (soprattutto dei giovani pazienti) ed economici, migliorando la gestione delle risorse pubbliche con un risparmio del 41,23%.

Gli shift da molecole di vecchia generazione a EMCZ risultano vantaggiosi in termini di qualità della vita dei pazienti e dal punto di vista economico

Conclusioni

La corretta presa in carico del paziente dovrebbe essere l'obiettivo principale di ogni operatore sanitario. Il paziente emofilico fin da bambino ha infatti contatti con l'ambiente ospedaliero; è necessario che impari a convivere con la sua malattia e richiede di essere seguito da un team multidisciplinare di ematologi, ortopedici, fisiatri, infermieri e farmacisti ospedalieri. EMCZ risulta essere estremamente innovativo sia da un punto di vista clinico, come valore aggiunto ad una terapia complessa, che da un punto di vista di processo (informatizzazione). L'innovazione di fatto è a disposizione del paziente.

Bibliografia

1. Valentino LA. Considerations in individualizing prophylaxis in patients with haemophilia A. Haemophilia. 2014; 20: 607-615.
2. Determina AIFA 712 del 4/5/2018 https://www.aifa.gov.it/sites/default/files/DETERMINA_NP_HEMLIBRA_712.pdf
3. Shima M, Hanabusa H, Taki M, et al. Factor VIII-mimetic function of humanized bispecific antibody in hemophilia A. New Engl J Med. 2016;374:2044-53.
4. Oldenburg J, Mahlangu JN, Kim B, et al. Emicizumab prophylaxis in hemophilia A with inhibitors. N Engl J Med. 2017;377:809-18.
5. Riassunto Caratteristiche del Prodotto (RCP) Emicizumab https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2018/20180223140159/anx_140159_it.pdf
6. Valutazione innovatività piena e condizionata secondo AIFA https://www.aifa.gov.it/sites/default/files/HEMLIBRA_v1.0.pdf https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1184740/HEMLIBRA_14410_INNOV._v.1.0.pdf
7. Elenco farmaci innovativi: https://www.aifa.gov.it/farmaci-innovativi

Gioacchino Scarano
Primario Emerito di Genetica Medica, AORN San Pio, Benevento

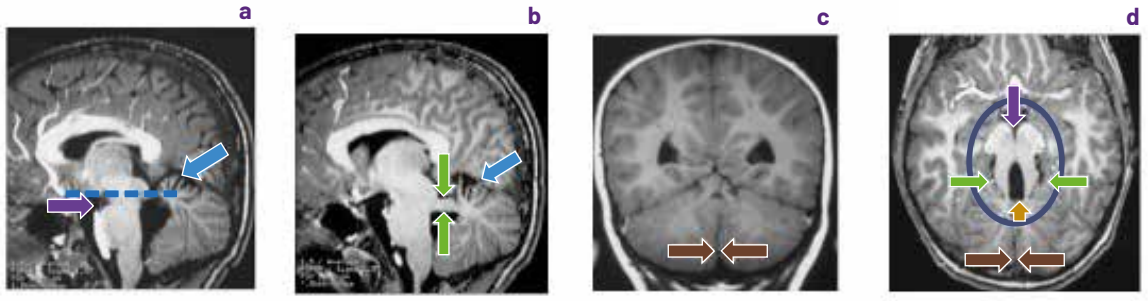


Il segno del dente molare

Il segno del dente molare (*molar tooth sign*, MTS) è una immagine alla RM dell'encefalo, nelle proiezioni assiali a livello mesencefalico, caratterizzata da un ispessimento e orizzontalizzazione dei peduncoli cerebellari superiori e da un approfondimento della fossa interpeduncolare e dal IV ventricolo a forma di ombrello.
Nelle proiezioni sagittali si evidenzia una ipo/aplasia del verme cerebellare, un istmo più sottile e la fossa interpeduncolare più profonda (Fig. 1 a,b,c,d).
I rari studi anatomo-patologici hanno confermato, oltre alla ipoplasia del verme, la importante displasia della giunzione ponto-mesencefalica (istmo), dei peduncoli cerebellari e del bulbo.
Il MTS è patognomonico della sindrome di Joubert (JS), una sindrome congenita del neurosviluppo descritta da Marie Joubert 50 anni or sono. La JS fa parte di una grande famiglia di malattie genetiche detta ciliopatie, che condividono alcuni geni e fenotipi clinici sovrapponibili, tutti correlati ad anomalie del ciglio primario.
La JS è estremamente rara con prevalenza, nel range di età 0-19 anni, di 1,7 casi su 100.000 nati.
Il MTS è presente in tutti i pazienti anche se è stato dimostrato che non si manifesta sempre con la classica evidenza ma con un diverso spettro di gravità e questo comporta difficoltà diagnostiche nelle forme lievi e anche misdiagnosi nel caso di erronee valutazioni di altre malformazioni cerebel-

Rilevato tramite risonanza magnetica, il MTS è un segno neuroradiologico caratteristico della sindrome di Joubert

fig. 1 **Sequenze RMN di pazienti con MTS**



a. Proiezione sagittale Ipoplasia del verme cerebellare posizionato ad un livello più alto (freccia blu) e fossa interpeduncolare profonda e istmo più sottile (freccia viola)

b. Proiezione sagittale Ispessimento e orientalizzazione dei peduncoli cerebellari superiori (freccia verde)

c. Proiezione coronale Schisi del cervelletto sulla linea mediana (freccia marrone)

d. Proiezione assiale Segno del dente molare IV ventricolo a forma di ombrello (freccia gialla)

Il fenotipo clinico della JS è complesso e si manifesta alla nascita con ipotonia, atassia, ritardo dello sviluppo neuromotorio e aprassia oculomotoria

lari o del ponte-mesencefalico. Il fenotipo clinico è complesso: l'esordio è sempre alla nascita e si manifesta con ipotonia, movimenti oculari anomali con aprassia oculomotoria e nistagmo da posizione, in seguito ritardo dello sviluppo neuromotorio con atassia assiale, ritardo del linguaggio e disabilità intellettiva lieve-grave. In alcuni casi nel periodo neonatale è possibile la comparsa di crisi di iperpnea, più raramente apnea, che migliorano col tempo. Sono spesso osservate varianti fenotipiche facciali ma non tali da indurre il sospetto clinico e in alcuni pazienti possono non essere presenti.
In circa il 70% dei casi, alla espressività clinica di tipo neurologico può associarsi un quadro multisistemico con variabilità inter- e intra-familiare che comprende interessamento retinico, renale, epatico e scheletrico che può manifestarsi ad età diverse e con gravità variabile da caso a caso.
La JS in base alla presenza di segni extra cerebrali viene attualmente classificata in sottogruppi clinici come di seguito:

- JS neurologica senza coinvolgimento multisistemico (JS-pura)
- JS con interessamento oculare (JS-O, distrofia retinica)
- JS con interessamento renale (JS-R nefronotisi)
- JS con interessamento oculorenale (JS-OR)
- JS con interessamento epatico (JS-H, o sindrome COACH)
- JS con interessamento orofaciodigitale (JS-OFD, o sindrome OFDVI)
- JS con segni della sindrome acrocallosa
- JS con distrofia toracica asfissiante.

Segni occasionali in tutti i sottogruppi: polidattilia sia pre- che meso- o post-assiale alle mani o ai piedi; altre anomalie del SNC: anomalie del corpo calloso, idrocefalo, encefalocele, polimicrogiria.
In passato tutte queste condizioni venivano definite sindrome di Joubert e disordini correlati mentre attualmente il termine di JS viene applicato a tutti pazienti con MTS con o senza manifestazioni extraneurologiche.
La JS è caratterizzata da una estrema eterogeneità genetica con almeno 40 geni causativi, tutti coinvolti nella sintesi di proteine responsabili della formazione o funzione del cilio primario.
Le varianti patogenetiche nei geni noti coprono fra il 62-94% dei pazienti studiati nei diversi studi.
In poco più del 10% dei casi sono coinvolti cinque geni maggiori (CPLANE1, CC2D2A, AHI1, CEP290, e TMEM67) seguiti da altri tre geni per un altro 3% (CSPP1, TMEM216, e INPP5E). Gli altri 32 geni sono causativi in poche famiglie.
La trasmissione ereditaria è mendeliana autosomica recessiva con due eccezioni: il gene OFD1(orofaciodigitale tipo 1) che si trasmette con ereditarietà X-linked recessiva e il gene SUFU con ereditarietà autosomica dominante.
Infine, va ricordato che quasi tutti i geni JS sono patogenetici anche per altre ciliopatie come: la sindrome di Meckel-Gruber, la nefronoftisi isolata, l'amaurosi congenita di Leber, le altre sindromi orofaciodigitali, la sindrome Bardet-Biedl.
Nonostante la diagnosi di JS sia raggiunta nei primissimi anni di vita in ambito di genetica clinica o neuropsichiatria infantile, è indispensabile, in considerazione del possibile concreto futuro coinvolgimento multisistemico, che i pazienti siano inseriti in un percorso diagnostico completo e in un regolare follow-up multidisciplinare per un'adeguata gestione delle complicanze della condizione.
Il motivo principale di questo percorso di sorveglianza attiva è in relazione alla ampia eterogeneità genetica che non consente per tutti i geni coinvolti, tranne poche eccezioni, una correlazione genotipo fenotipo specifica e quindi una prognosi più corretta.

Bibliografia

1. Gana S, Serpieri V, Valente EM. Genotype–phenotype correlates in Joubert syndrome: A review.Am J Med Genet 2022; 190C:72-88.
2. Poretti A, Snow J, Summers AC, et al.Joubert syndrome: neuroimaging findings in 110 patients in correlation with cognitive function and genetic cause.J Med Genet 2017; 54:521-529.

Silvia Sestini[1], Gianni Betti[2], Maurizio Scarpa[3]
[1]Patient Representative in MetabERN, presidente di aimAKU Associazione Italiana Malati di Alcaptonuria APS e del Forum Toscano Associazioni Malattie Rare; [2]Professore Ordinario di Scienze Economiche e Statistiche, Università degli Studi di Siena; [3]Coordinatore di MetabERN e del Centro Regionale per le Malattie Rare, Azienda Sanitaria Universitaria Integrata di Udine



Le necessità socio-assistenziali dei pazienti europei affetti da malattie rare metaboliche: dati italiani

Una ampia mancanza di supporto sociale, psicologico ed economico e la necessità di un'assistenza in grado di supportare i caregiver emergono dalla prima indagine sui bisogni socio-assistenziali dei pazienti con malattie rare metaboliche di origine genetica condotta in Europa da MetabERN (1). In questo articolo riportiamo una parte dei dati italiani, ricordando che un'indagine di questo tipo, ma rivolta a tutti i pazienti rari, è stata condotta da UNIAMO per le persone con disabilità nel 2020 (2). Già nel 2017 un questionario di *Rare Barometer Voices* (EURORDIS) a cui avevano risposto più di 3000 malati rari europei aveva evidenziato insoddisfazione circa l'offerta di supporto psicologico e di servizi di riabilitazione, e rilevava i problemi derivanti dalle assenze dal lavoro dovute alla malattia, i gravi effetti sulla vita sociale e familiare, l'isolamento e il senso di abbandono, con un conseguente deterioramento della salute mentale (3). Per la legislazione vigente su questo argomento rimandiamo al report MonitoRare pubblicato da UNIAMO nel 2020 (4) ed aggiornato nel 2022 (5), alla legge "Dopo di Noi" (6) e, ovviamente, al Testo Unico Malattie Rare (7) e alla prima risoluzione dell'ONU a favore delle persone con malattia rara (8).

Il questionario

Il questionario anonimo, composto da 46 domande, alcune delle quali a risposta multipla, è stato diffuso dalle associazioni italiane ed europee partecipanti a MetabERN; era suddiviso in più parti, di cui si riportano le più significative. I dati sono espressi in percentuale, gli asterischi indicano la significatività al 99% (**) o al 95% (*) delle differenze fra dati italiani (I) ed europei (UE). Quasi sempre le risposte previste sono più di tre (si-no-non so, del tutto si-parzialmente si-del tutto no-parzialmente no, ecc), il 100% è dato dalla somma dei "sì-no-non so-altro". Quando le risposte non hanno differenze significative, sono indicate con (I=UE) e per i valori rimandiamo al precedente lavoro (1).

Risultati

Sono state ricevute 165 risposte dall'Italia, 924 da tutta Europa. Hanno risposto più genitori che pazienti o specifici caregiver, in maggior numero in Italia che in UE**, in maggioranza in Italia sono maschi **. I pazienti sono per il 50% minorenni, sia in Italia che in UE.

Malattie: la maggior parte delle risposte proviene dal gruppo di pazienti affetti da difetti del metabolismo degli aminoacidi e di altri acidi organici, seguito dal gruppo di persone con malattie da accumulo lisosomiale e poi da altre patologie metaboliche rare.

Assistenza domiciliare: la necessità di assistenza domiciliare è intorno al 20%, maggiore in UE che in Italia** e il 50% dei rispondenti afferma che la spesa è coperta solo parzialmente dal Sistema Sanitario (I=UE). Le risposte mostrano l'insoddisfazione in Italia per molti parametri (**Fig. 1**) come la possibilità di effettuare prelievi (di sangue, urine, ecc), visite mediche, fisioterapia e terapie in ambito do-

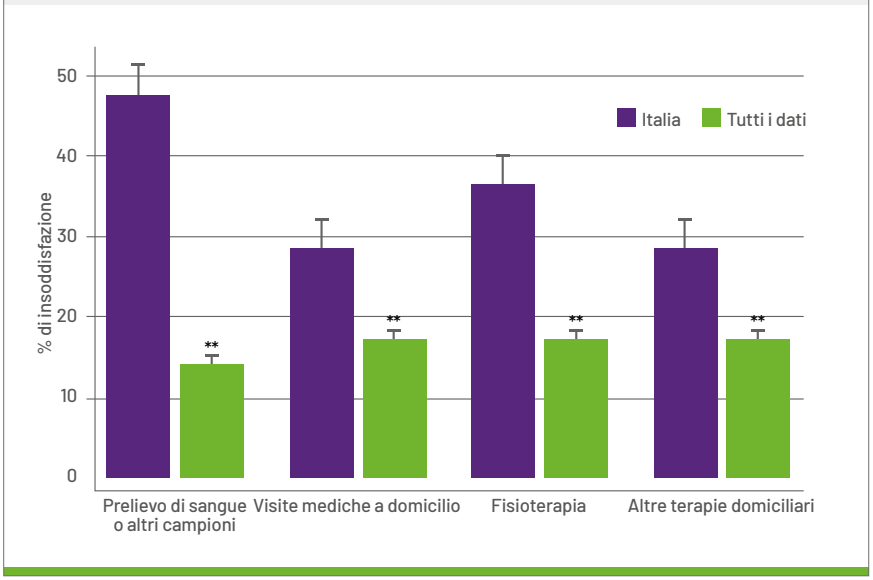
Il questionario, anonimo e composto da 46 domande, è stato diffuso dalle associazioni pazienti italiane ed europee partecipanti a MetabERN

miciliare. In tutti questi casi la differenza fra Italia e UE è altamente significativa. Al contrario, la presenza di un assistente sociale risulta solo per il 30% dei rispondenti in modo uguale in Italia e in UE.

Fisioterapia: i servizi di fisioterapia sono facilmente accessibili in ospedali, centri di fisioterapia, istituti privati per il 50% dei rispondenti (I=UE), con la differenza che nel nostro Paese vengono effettuate 1-2 sedute alla settimana, contro le 5 e più dei dati di tutta l'UE. Le spese risultano coperte solo per il 35% dal sistema sanitario (I=UE), se è necessario ricorrere al servizio privato è perché non esiste una terapia specifica coperta dal servizio sanitario (22% I, 38% UE**), o la copertura dei servizi sanitari è insufficiente (60% I=UE), o la necessità di tale terapia non è riconosciuta dal medico di riferimento (30% I=UE). Alla domanda: "*Tutte le terapie fisioterapiche necessarie (ad esempio pre-riabilitazione o post-riabilitazione) sono approvate e rese disponibili dal servizio sanitario o devono essere effettuate su base privata?*" il 35% dei partecipanti afferma che sono "totalmente" a carico del Servizio Sanitario, in minore percentuale le risposte "parzialmente" o "non coperte dal Servizio Sanitario" (I=UE).

Scuola: la metà dei pazienti va a scuola in accordo con i dati presentati (50% minorenni, I=UE) e la scelta è per la scuola pubblica, più in Italia (quasi il 90%) che in UE**; la scuola privata viene scelta per motivi che non hanno alcun rapporto con la malattia, più in UE che in Italia **, o per la mancanza nelle vicinanze di una scuola pubblica adatta (38% I, 16%EU**). In Italia si registra un apprezzamento per il servizio di mensa che permette di soddisfare le esigenze dietetiche dei malati metabolici**. La soddisfazione per l'assistenza all'alimentazione è intorno al 40% in età prescolare e dell'obbligo scolastico, al 10% alle superiori (I=UE).

fig. 1 **Grado di insoddisfazione circa la possibilità di effettuare prelievi, visite mediche, fisioterapia e terapie in ambito domiciliare**



Le risposte mostrano l'insoddisfazione in Italia per molti parametri come la possibilità di effettuare prelievi, visite e terapie in ambito domiciliare

Per quanto riguarda la qualità dell'insegnamento, il gradimento è uguale nei due campioni, intorno al 50% (I=UE), se esiste una policy anti bullismo all'interno dell'istituto scolastico, il grado di soddisfazione è uguale.

Facilitazioni, servizi e lavoro: per quanto riguarda gli aiuti e le facilitazioni, la situazione è simile nei due campioni: la possibilità di sconto su bollette dell'elettricità, spese di riscaldamento, imposte, ecc. così come quella di ricevere un aiuto economico per condurre una vita indipendente è minima (I=UE). Differenze altamente significative si riscontrano invece per quanto riguarda il contributo per non autosufficienza, indennità di accompagnamento, sconti sull'acquisto di dispositivi medici, riconoscimento dell'invalidità civile, tutti parametri in cui l'Italia ha valori più alti rispetto alla UE**, mentre la presenza di un medico specialista nelle commissioni di invalidità risulta del 3% in Italia e del 30% in UE.

Differenze significative si riscontrano anche per quanto riguarda il lavoro. Le risposte dall'Italia indicano che solo il 23% dei pazienti ha trovato lavoro in meno di 3 mesi, mentre in UE sono il 10% in più**; differenze altamente significative, con risposte positive più in UE che in Italia si riscontrano anche per quanto riguarda le agevolazioni sul luogo di lavoro e la possibilità di ottenere part-time ed orari flessibili. Le esigenze sanitarie e di ricovero ospedaliero sono riconosciute solo per il 25% (I=UE).

Conclusioni

In questo lavoro sono stati riportati i risultati solo di alcune parti del questionario europeo, ma vale la pena ricordare altri punti emersi, come la mancanza di assistenza psicologica, sentita in modo evidente dovunque, le differenze legate all'assistenza nella disabilità intellettiva, nel periodo di transizione dall'età pediatrica a quella adulta (9) e per quanto riguarda i progetti come il "Dopo di noi", presente in Italia ma poco conosciuto. Emergono anche il deficit di assistenza domiciliare, la carenza dei servizi di fisioterapia, i problemi collegati al servizio scolastico, la mancanza di specialisti nelle commissioni per l'invalidità e di sostegno nel lavoro in Italia, che si distingue invece per la disponibilità di alcuni aiuti in questo campo. Come riportato anche in precedenza (1), la presenza di tantissimi "non so" tra le risposte specialmente alle domande sugli aspetti legati ad assistenza sociale, agevolazioni, lavoro, ecc., richiede un maggiore impegno nella diffusione delle informazioni sia da parte delle associazioni dei pazienti che delle strutture interessate.

Dall'indagine emergono anche la mancanza di assistenza psicologica, i problemi collegati al servizio scolastico e lacune nel sostegno del lavoro

Bibliografia

1. Sestini S, Paneghetti L, Lampe C, et al. Social and medical needs of rare metabolic patients: results from a MetabERN survey. Orphanet J Rare Dis. 2021; 16:336.
2. https://uniamo.org/da-uniamo/al-via-il-questionario-per-individuare-i-bisogni-assistenziali-e-costi-sociali-delle-malattie-rare/
3. Juggling care and daily life The balancing act of the rare disease community A Rare Barometer survey May 2017 (https://www.eurordis.org/voices)
4. https://uniamo.org/wp-content/uploads/2021/12/report-monitorare-2020.pdf
5. https://uniamo.org/wp-content/uploads/2022/07/Monitorare-2022_web.pdf
6. Legge del 22/06/2016 n. 112 "Disposizioni in materia di assistenza in favore delle persone con disabilità grave prive del sostegno familiare"
7. Legge 10 novembre 2021 n. 175 "Disposizioni per la cura delle malattie rare e per il sostegno della ricerca e della produzione dei farmaci orfani"
8. https://www.rarediseasesinternational.org/wp-content/uploads/2022/01/Final-UN-Text-UN-Resolution-on-Persons-Living-with-a-Rare-Disease-and-their-Families.pdf
9. Stepien KM, Kieć-Wilk B, Lampe C et al. Challenges in Transition From Childhood to Adulthood Care in Rare Metabolic Diseases: Results From the First Multi-Center European Survey Front Med (Lausanne). 2021 8:652358.

Angelo Selicorni, Francesca Meroni, Alessia Cascone, Barbara Parma
UOC Pediatria, Centro Fondazione Mariani per il Bambino Fragile ASST Lariana



Un testo innovativo per accogliere i bambini con disturbo complesso della comunicazione

È ben noto che un numero rilevante di bambini presenti un disturbo complesso della comunicazione verbale. Ci riferiamo a bambini con malattie rare, con paralisi cerebrali, con disturbo dello spettro autistico, con disabilità intellettiva di natura non definita, bambini stranieri da poco arrivati in Italia e l'elenco potrebbe essere ulteriormente esteso. Per tutti loro uno strumento di grande utilità è rappresentato dall'utilizzo della Comunicazione Aumentativa Alternativa (CAA).

La CAA è un'area della pratica clinica che cerca di compensare la disabilità temporanea o permanente di persone con bisogni comunicativi complessi. La CAA utilizza e valorizza tutte le competenze comunicative della persona, includendo le vocalizzazioni o il linguaggio verbale esistente, i gesti, i segni, la comunicazione con ausili e la tecnologia avanzata.

Si tratta di una modalità comunicativa complementare alla comunicazione verbale che rappresenta un canale di interazione fondamentale con il mondo esterno contrastando l'isolamento che caratterizza questi stessi bambini.

È *in primis* una via di comunicazione interattiva e viene usata da entrambi i partner comunicativi: quello verbale e quello con deficit di linguaggio o non verbale.

Come noto in ambito pediatrico è sempre estremamente importante avere la collaborazione del piccolo paziente nell'esecuzione delle varie procedure, visite, ed accertamenti strumentali a cui il bambino viene sottoposto. Il bambino informato è, infatti, un bambino più sereno e collaborativo. Come è facilmente intuibile il raggiungimento di questo obiettivo diventa estremamente più arduo, ma proprio per questo assolutamente importante, per quell'ampia popolazione di bambini che presentano un disturbo complesso della comunicazione spesso in quadri di disabilità intellettiva di gravità variabile.

Partendo da queste premesse, un gruppo di lavoro eterogeneo composto da associazioni di genitori (Diversamente Genitori e Sindrome di Mowat Wilson), infermieri e medici (UOC Pediatria ASST Lariana) ed esperti di CAA (Centro Sovrazonale di CAA del Policlinico di Milano) ha recentemente realizzato un testo intitolato **Spiegami come si fa in ospedale...in CAA!** (Fig. 1) in cui 22 procedure, 7 tipologie di esami strumentali, 3 esempi di rilevazioni di parametri e alcune gestioni di device sono state raccontate in un linguaggio semplice ed accattivante tradotto in CAA, in modo da essere fruibili con immediatezza da bambini che utilizzano questa "lingua" (Fig. 2).

fig. 1 **La copertina del libro**



La CAA è un'area della pratica clinica che cerca di compensare la disabilità di persone con bisogni comunicativi complessi

Attraverso la CAA questo libro illustra in modo semplice procedure, esami strumentali, gestione di device per facilitare la collaborazione dei bambini

Grazie ad una cordata di solidarietà partita da una sezione di un gruppo Alpini di un paese del comasco (Cavallasca) e dal supporto della Fondazione Pierfranco e Luisa Mariani di Milano, sono state stampate circa 3000 copie di questo prezioso strumento con l'intento di regalarle alle varie UO di Pediatria e Servizi di Neuropsichiatria Infanzia e Adolescenza (NPIA) del nostro territorio. In pratica il progetto prevede che le strutture a cui il testo sarà inviato possano metterlo a disposizione dei genitori che comunemente utilizzano questa modalità comunicativa, in modo da permettere loro di preparare il bambino alle indagini a cui verrà sottoposto. È però chiaro che il testo stesso, edito dalla casa editrice Homeless Book, potrebbe essere proficuamente utilizzato anche in strutture socio-sanitarie, riabilitative, da associazioni di genitori, dagli stessi pediatri di libera scelta ecc.
Ciò che è fondamentale, ed ha spinto i promotori di questa iniziativa a concretizzarla, è che attraverso questo strumento le strutture assistenziali del nostro Paese possano lanciare a questa parte ampia ed eterogenea di famiglie un messaggio molto semplice e significativo: "Siete importanti per noi", "Ci interessa molto che voi ed i vostri figli vi sentiate il più possibile accolti, partecipi e rispettati nella vostra diversità".
Il progetto ha avuto il patrocinio convinto di ben 3 società scientifiche nazionali: la SIP (Società italiana di Pediatria), la SIMGEPED (Società Italiana Malattie Genetiche Pediatriche e Disabilità) e la SINPIA (Società Italiana di Neuropsichiatria dell'Infanzia e dell'Adolescenza).

fig. 2 **Spiegazione del test audiometrico e della procedura di applicazione di steri strip**



In questo testo sono stati utilizzati simboli Widgit. Widgit Symbols © Widgit Software 2002-2022. Tutti i diritti riservati. Usati col permesso del titolare del copyright

Elisabetta Buscarini, Guido Manfredi
UOC Gastroenterologia ed Endoscopia digestiva, Centro di Riferimento Europeo ERN per la Teleangiectasia emorragica ereditaria, ASST Ospedale Maggiore, Crema



VASCERN, la rete di riferimento europea sulle malattie vascolari rare

VASCERN, la rete di riferimento europea sulle malattie vascolari multisistemiche rare, è una delle 24 reti di riferimento europee per le malattie rare, a bassa prevalenza e complesse, create 5 anni fa.
Gli obiettivi principali di VASCERN sono stati quelli di definire ciò che è considerata un'assistenza ottimale per le malattie vascolari rare coperte dalla rete (teleangiectasia emorragica ereditaria o HHT, malattie dell'aorta toracica ereditarie, malattie delle medie arterie, linfedema primario e pediatrico, anomalie vascolari, malattie neurovascolari) e di facilitare l'accesso a tale assistenza ottimale per tutti i pazienti in Europa. Ciò è stato fatto lavorando sui 15 obiettivi stabiliti da VASCERN, che sono stati raggiunti grazie all'esperienza dei membri della rete e alla collaborazione offerta da tutti i gruppi di lavoro, facilitata da regolari incontri online e faccia a faccia organizzati dal gruppo di coordinamento VASCERN (Fig. 1).

Priorità n°1: migliorare la cura e la diagnosi

Gli strumenti per il processo decisionale clinico prodotti (e in molti casi tradotti) da VASCERN includono schede informative su cosa fare e cosa non fare (in totale 87 disponibili), percorsi del paziente (rinominati percorsi diagnostici e gestionali, attualmente disponibili per 8 malattie/gruppi di malattie), documenti di consenso.
Le misure di esito clinico, che mirano a valutare la qualità dell'assistenza fornita ai pazienti, sono un altro obiettivo su cui VASCERN ha fatto progressi, con il gruppo dedicato alla teleangiectasia emorragica ereditaria (HHT) che ha già pubblicato 5 misure di esito e gli altri gruppi che stanno attualmente definendo le proprie.

L'importanza della ricerca

VASCERN ha reso la ricerca collaborativa più accessibile; negli ultimi 5 anni sono stati realizzati numerosi progetti di ricerca collaborativa che hanno coinvolto i membri di VASCERN, con oltre

Numerosi progetti di ricerca hanno coinvolto i membri di VASCERN con oltre 45 pubblicazioni apparse su riviste scientifiche internazionali

fig. 1 **I membri di VASCERN all'ultimo incontro *face-to-face*, Parigi, 6-7 ottobre 2022**



La rete attualmente include 47 Centri esperti, 6 partner affiliati, 55 Centri di riferimento e 73 organizzazioni di pazienti

45 pubblicazioni collaborative apparse su riviste scientifiche sottoposte a revisione. A causa della rarità di molte delle malattie di VASCERN e della conseguente mancanza di dati solidi, le linee guida di pratica clinica (CPG) non sono ancora state prodotte da VASCERN, tuttavia di molte delle CPG internazionali o europee identificate e adottate dai nostri gruppi di lavoro, i membri di VASCERN sono co-autori.
Il Progetto Registro VASCERN è in pieno svolgimento e sarà fondamentale per la raccolta dei dati dei pazienti, necessari per rafforzare la ricerca e la sorveglianza epidemiologica. I 6 gruppi di lavoro sono tutti in fasi diverse nello sviluppo dei loro registri, con alcuni pronti a iniziare a raccogliere i dati dei pazienti. Il progetto durerà fino a maggio 2023.

Materiale didattico e divulgativo

In termini di materiale didattico, è stata realizzata un'ampia raccolta di video: le *Pills of Knowledge* (PoK), che hanno sottotitoli disponibili in varie lingue dell'UE. VASCERN ha realizzato 12 webinar dal vivo. Il canale Youtube VASCERN ha attualmente 12 playlist e oltre 130 video, inclusi video PoK, registrazioni di webinar, tutorial didattici, video promozionali e registrazioni di congressi o riunioni.

Consulenza di esperti

Con oltre 140 meeting online negli ultimi 5 anni, gli esperti di VASCERN hanno affrontato e discusso casi complessi proposti alla loro attenzione da colleghi di vari Paesi europei.
È stata creata l'app VASCERN per facilitare l'assistenza sanitaria transfrontaliera consentendo ai pazienti di trovare il centro esperto o l'organizzazione di pazienti più vicino a loro: VASCERN attualmente include 47 Centri esperti che sono membri a pieno titolo, 6 partner affiliati, 55 Centri di riferimento e 73 organizzazioni di pazienti.

Una proficua collaborazione

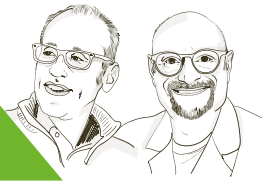
Dopo 5 anni VASCERN ha ottenuto molti risultati, ma il più notevole è la forte collaborazione tra tutti gli esperti internazionali ed i sostenitori dei pazienti (ePAGs) che lavorano insieme con passione per migliorare la vita dei pazienti affetti da malattie vascolari rare in Europa.

Per ulteriori informazioni è possibile visitare il sito web www.vascern.eu *o consultare le pubblicazioni di VASCERN presenti su PubMed (*https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=vascern*).*

Bibliografia

- Jondeau G, Hallac J, Hurard M, et al, The VASCERN European Reference Network: An overview. Eur J Med Genet. 2022;65(3):104420.
- Shovlin CL, Buscarini E, Sabbà C, et al. The European Rare Disease Network for HHT Frameworks for management of hereditary haemorrhagic telangiectasia in general and speciality care. Eur J Med Genet. 2022;65(1):104370.
- Eker OF, Boccardi E, Sure U, et al. European Reference Network for Rare Vascular Diseases (VASCERN) position statement on cerebral screening in adults and children with hereditary haemorrhagic telangiectasia (HHT). Orphanet J Rare Dis. 2020;15(1):165.
- Buscarini E, Botella LM, Geisthoff U, et al. Safety of thalidomide and bevacizumab in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. Orphanet J Rare Dis. 2019;14(1):28.
- Shovlin CL, Buscarini E, Kjeldsen AD, et al. European Reference Network For Rare Vascular Diseases (VASCERN) Outcome Measures For Hereditary Haemorrhagic Telangiectasia (HHT). Orphanet J Rare Dis. 2018;13(1):136.

Claudio Castegnaro[1], Walter Passeri[2]
[1]Associazione Coagulopatici ed Emofilici di Milano OdV; [2]Associazione Emofilici Brescia "Elisabetta Ravasio Passeri"



Un progetto per l'assistenza integrata alle persone con emofilia in Lombardia

L'emofilia e le malattie emorragiche congenite (MEC) (1), in quanto malattie genetiche rare, richiedono un approccio assistenziale specialistico multidisciplinare. In Lombardia si parla di oltre 1000 pazienti "gravi" o "moderati" in carico a una rete regionale di Centri accreditati.
Sulla base di esperienze in altri contesti regionali (si veda in particolare il sistema a rete sviluppato in coprogettazione in Emilia-Romagna), e dell'Accordo Stato Regioni del 2013 (2), le Associazioni di pazienti e familiari sollecitavano da tempo e in modi diversi la Direzione Generale Welfare a considerare l'opportunità di investire su un Progetto assistenziale considerando diversi ordini di motivazioni:

- sul piano clinico-scientifico (per puntare a maggior efficacia, appropriatezza, continuità terapeutica, farmacovigilanza, ricerca e formazione)
- sul piano psicosociale (valorizzando il ruolo del paziente esperto)
- sul piano organizzativo (integrando aree disciplinari essenziali quali l'emergenza-urgenza, la chirurgia e la riabilitazione)
- sul piano economico (evidenziando margini di efficienza per quanto riguarda l'utilizzo di un carnet di farmaci ad alto costo e - in un prossimo futuro – possibilità di terapia genica e cellulare).

In Lombardia sono attive tre Associazioni di pazienti e familiari (Brescia, Milano e Pavia), Fondazione Paracelso e Fondazione Angelo Bianchi Bonomi. Esse promuovono e gestiscono progetti dedicati alle persone e alle famiglie in collaborazione con i medici dei Centri Emofilia e ulteriori professionisti accreditati.
Le Associazioni e le Fondazioni sostengono da oltre 50 anni l'attività dei Centri Emofilia e dei presidi ospedalieri, donando strumentazioni, finanziando progetti di ricerca clinica e borse di studio, presidiando dei punti informativi e di ascolto, partecipando attivamente a tavoli tecnici e momenti istituzionali a livello regionale e locale.
Alla fine di ottobre 2020 la Direzione Generale Welfare ha costituito un Gruppo di lavoro multidisciplinare al quale hanno partecipato due referenti associativi in rappresentanza della Comunità dei pazienti. Grazie a una serrata serie di riunioni online e di lavori in sottogruppo sono stati messi a punto tre documenti:

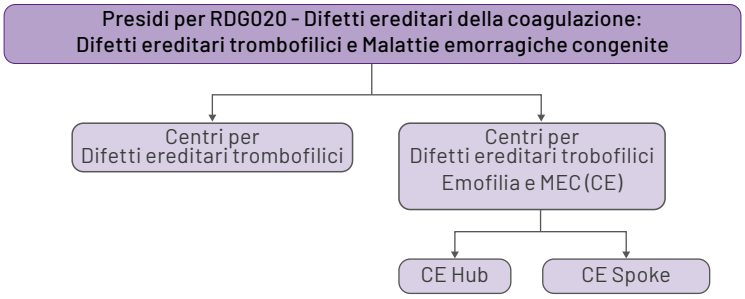
- l'aggiornamento del PDTA RDG020_MEC (3);
- una proposta di rete assistenziale specialistica con relativi requisiti/standard che i Centri sono chiamati a possedere;
- una proposta operativa a livello regionale per la distribuzione a domicilio dei farmaci salvavita.

A settembre 2021 tali documenti sono stati integrati in un provvedimento della Giunta regionale, la DGR 5215/2021 (4). La rete assistenziale prefigurata sulla base del modello "Hub and Spoke" dovrà rispondere alle sfide attuali e garantire appropriatezza, qualità e utilizzo efficiente delle risorse, equità e omogeneità di trattamento sull'intero territorio regionale. Nella **Figura 1** ne è riportata l'articolazione.
Il Centro di Coordinamento per le Malattie Rare

Associazioni e Fondazioni sostengono da oltre 50 anni l'attività dei Centri Emofilia e dei presidi ospedalieri donando strumentazioni e finanziando progetti di ricerca

La rete prefigurata sul modello Hub and Spoke dovrà rispondere alle sfide attuali garantendo appropriatezza, omogeneità di trattamento e utilizzo efficiente delle risorse

fig. 1 **Struttura della Rete regionale per i Difetti ereditari della coagulazione (RDG020)**



dell'Istituto Mario Negri, a fine 2021 e a marzo 2022, ha predisposto una rilevazione dati sui Centri accreditati RDG020 in modo da verificare il possesso dei requisiti previsti dalla DGR 5215/2021 e differenziare di conseguenza ruoli e funzioni con l'obiettivo di offrire un'assistenza di primo livello più vicino possibile all'abitazione dell'emofilico (i Centri Spoke) e un'assistenza di secondo livello presso i Centri titolati a trattare casi complessi e dare consulenza terapeutica alle diverse unità operative, coordinare la rete e interagire a livello istituzionale (il Centro Hub). La Deliberazione regionale che attribuisce la relativa qualifica al singolo Centro è stata approvata il 28 dicembre 2022 (5).

Siamo consapevoli che le strutture sanitarie, le équipe multidisciplinari e il loro riconoscimento formale non bastano. Occorre elaborare opportuni percorsi e convenzioni tra strutture e unità operative, assicurare risorse finanziarie e organizzative adeguate, formare e qualificare gli operatori, verificare nel tempo i risultati di salute prodotti, evidenziare le aree di possibile miglioramento, sapendo che curare bene una persona con emofilia comporta non soltanto benefici nella sfera di vita dei pazienti, ma anche un reale risparmio di risorse pubbliche.

Bibliografia

1. Associazione Italiana Centri Emofilia https://aiceonline.org/?page_id=9709
2. "Accordo sulla definizione dei percorsi regionali o interregionali di assistenza per le persone affette da Malattie Emorragiche Congenite (MEC), recepito dalla Deliberazione della Giunta regionale n° X/1185 del 20 dicembre 2013.
3. Percorso Diagnostico, Terapeutico e Assistenziale (PDTA) relativo a: MALATTIE EMORRAGICHE CONGENITE - Codice di esenzione RDG020 A cura degli specialisti della Rete Regionale per le Malattie Rare – Lombardia. http://malattierare.marionegri.it/images/downloads/PDTA/PDTA_schede/malattie_emorragiche_congenite.pdf
4. Deliberazione della Giunta regionale n° XI/5215 del 13 settembre 2021, "Determinazioni in materia di aggiornamento della Rete regionale delle malattie rare e approvazione dei requisiti specifici dei Presidi regionali di riferimento per il trattamento dell'emofilia e delle malattie emorragiche congenite (MEC) della Regione Lombardia".
5. Deliberazione della Giunta regionale n° XI/7753 del 28 dicembre 2022, "Aggiornamento della Rete regionale delle malattie rare".

La Rivista Italiana delle Malattie Rare

ANNO VII - N. 1 FEBBRAIO 2023
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: Marusca Granata - marusca.granata@medpointsrl.it
Stampa: MAGICGRAPH SRL - Busto Arsizio (VA)

@ 2023 **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.


la Rivista
La Rivista Italiana delle Malattie Rare