ISSN: 2612-2588

MR la Rivista

RARE DISEASE DAY®

La Rivista Italiana delle Malattie Rare



review
Feocromocitoma: manifestazioni sindromiche

I tumori ereditari del colon-retto: la sindrome di Lynch

il caso clinico
Allestimento e somministrazione di acitretina orale per il trattamento dell'ittiosi di Arlecchino

La transizione dalla pediatria alla medicina dell'adulto: un caso di mucopolisaccaridosi IV A

pagina dismorfologica
Sindrome CODAS: una nuova entità nosologica da considerare in diagnosi differenziale per cataratta congenita

immagini rare
Un caso di macrocerebellum isolato

ricerca e innovazione
Infermieri di ricerca nelle malattie rare

il farmaco
Vosoritide: terapia innovativa per l'acondroplasia

anno VIII
febbraio 2024
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®

WE WORK FOR HOPE

Taking on the rare opportunity to truly impact lives.

Il nostro focus sono le malattie rare, per le quali sviluppiamo terapie innovative, *first*- o *best-in-class*

- **ACONDROPLASIA**
- **FENILCHETONURIA (PKU)**
- **EMOFILIA**
- **CEROIDOLIPOFUSCINOSI NEURONALE DI TIPO 2**
- **MUCOPOLISACCARIDOSI IVA e VI (MPS IVA e VI)**



EU-MDRL-00109 – Settembre 2022

sommario

la Rivista
La Rivista Italiana delle Malattie Rare

editoriale

Sette anni di rara attività *B. Bembi* 5

review

Feocromocitoma: manifestazioni sindromiche *C. Parazzoli, V. Favero, I. Chiodini* 7

Sostenibilità dei trattamenti per le malattie rare *S. Baldovino, P. Crosasso, E. Daina* 10

I tumori ereditari del colon-retto: la sindrome di Lynch *G. Casalis Cavalchini, B. Pasini* 14

l'opinione

La carenza di infermieri e la lotta contro le malattie rare ripensando alle sfide del futuro *G. Grugnetti, B. Mangiacavalli* 18

il caso clinico

Allestimento e somministrazione di acitretina orale per il trattamento dell'ittiosi di Arlecchino *G. Penocchio, G. Trainini, F.M. Risso* 20

La transizione dalla pediatria alla medicina dell'adulto: un caso di mucopolisaccaridosi IV A *P. Manzi, M. Sibilio, A. Vergatti, N. Altavilla, D. Rendina, A. Barbato* 23

immagini rare

Un caso di macrocerebellum isolato *A. D'Amico, D. Simeone* 26

pagina dismorfologica

Sindrome CODAS: una nuova entità nosologica da considerare in diagnosi differenziale per cataratta congenita *P. Fontana, F. Lonardo, F. Del Vecchio Blanco, M. Russo* 28

ricerca e innovazione

Infermieri di ricerca nelle malattie rare *S. Gamba* 31

il farmaco

Vosoritide: terapia innovativa per l'acondroplasia *L. Silva, E. Coda, L.C. Canavoso* 35

letteratura

Medicina di precisione e malattie rare *S. Baldovino, E. Daina* 37

la voce delle associazioni

Donne e rarità *R. Treglia* 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

Antonina Giammanco, Dipartimento di Promozione della Salute, Materno-Infantile, di Medicina Interna e Specialistica di Eccellenza "G. D'Alessandro" (ProMISE) - Università degli Studi di Palermo; Centro di riferimento regionale per la prevenzione, la diagnosi e la cura delle malattie rare del metabolismo (CERMMET) - Palermo

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**, Milano; **Maurizio Aricò**, Bari; **Maurizio Averna**, Palermo; **Tommaso Beccari**, Perugia; **Andrea Bordugo**, Verona; **Marco Confalonieri**, Trieste; **Carlo Dionisi Vici**, Roma; **Vincenzo Leuzzi**, Roma; **Tiziana Mongini**, Torino; **Giancarlo Parenti**, Napoli; **Luca Sangiorgi**, Bologna; **Maurizio Scarpa**, Udine; **Antonio Toscano**, Messina; **Giuseppe Zampino**, Roma

norme per gli autori

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

per richiedere MR

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

MR la Rivista
La Rivista Italiana delle Malattie Rare



Bruno Bembi

Medico Pediatra
e Genetista, Trieste

Sette anni di rara attività

Inquadra il QR code con la fotocamera del tuo smartphone e guarda la videopillola **"La voce dei rari"** a cura di Bruno Bembi

Buon 2024 a tutti i lettori e cultori della Rivista delle Malattie Rare! Anno bisestile, anno raro che celebra i primi sette anni di attività di MR. Era il 29 febbraio 2017 quando, in concomitanza con la Giornata Internazionale delle Malattie Rare, vedeva la luce la nostra rivista. Avevamo come obiettivo quello di dar voce ai "rari": pazienti, associazioni, operatori sanitari, ricercatori del settore. Far sentire queste voci fuori dai confini della rarità, per allargare gli orizzonti culturali sul tema sia per chi opera nel Sistema Sanitario Nazionale (SSN) che per chi presiede alla programmazione dei servizi.

Entriamo nell'ottavo anno di vita e ci è sembrato un buon tempo per valutare il nostro operato, interrogandoci in particolare su tre aspetti: siamo riusciti realmente a dare voce? Qualcuno segue veramente la rivista? Siamo stati utili?

La risposta può venire solo "dando i numeri" e noi abbiamo cercato di "dare i numeri" raccolti in questi anni.

Per prima cosa siamo andati a vedere sul nostro sito web (www.malattierare.eu) quante siano state le visite totali per anno, in particolare: i valori delle singole visite mensili, che nel 2017 sono state 22.157 contro un dato di 297.276 nel 2023, e il dato delle pagine visualizzate complessivamente (tutti gli accessi ad una pagina effettuati dallo stesso utente in una sessione) che sono passate da 31.245 nel 2017 a 356.956 nel 2023. In totale in questo lasso di tempo abbiamo avuto 743.140 singole visite con quasi 1 milione (933.994) di pagine visualizzate complessivamente. A dicembre 2023 i numeri di MR in versione PDF scaricati nel corso dell'anno sono stati 8.849.

Insomma i valori assoluti sembrano indicare che funzioniamo e che c'è qualcuno cui la nostra esistenza interessa: confortante!

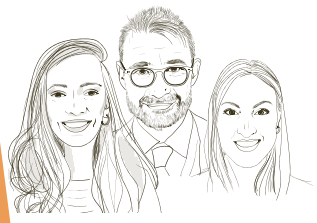
Questi dati però ci danno una visione essenzialmente quantitativa dell'utenza di MR. Per avere anche un'idea "qualitativa" abbiamo pensato di valutare due aspetti: il totale dei numeri visitati e "scaricati" dal sito nel 2023 ed i singoli articoli più letti nel corso dell'anno. Il primo dato evidenzia come i lettori di MR non siano attratti solo dall'attualità, ma conoscano le proposte fatte nel tempo o ne siano incuriositi. Infatti, a fronte di 970 download

Visite singole e visualizzazioni complessive per anno

Anno	Visite	Pagine visualizzate
2017	22.157	31.245
2018	23.888	32.597
2019	71.866	91.221
2020	82.211	99.037
2021	92.528	123.127
2022	153.214	199.841
2023	297.276	356.956
Totale	**743.140**	**933.994**
Media	8.847	11.119

complessivi del mese, solo 179 (18,5%) si riferiscono a edizioni pubblicate nel 2023 e ben 158 (16,3%) al 2017; una percentuale simile si distribuisce in tutti gli altri anni.
Ci troviamo quindi di fronte ad un lettore che sfoglia attivamente i volumi pubblicati e trova utile quanto proposto nel tempo e non solo l'attualità. È intuitivo che questo valga anche per gli articoli più letti: anche qua abbiamo visto che non c'è un rapporto con la data di pubblicazione ma con il tema trattato. Infatti, l'articolo più letto in assoluto (11.063 visualizzazioni) è del 2018 e si riferisce alla neurofibromatosi tipo 1 seguito da un lavoro del 2020 su una patologia molto rara, la sindrome di Kleeftra, con 10.303 visite. Infine, i numeri relativi alla lettura delle rubriche mostrano che gli articoli di review sono i più seguiti, prima delle pagine dismorfologiche e dei casi clinici.
Sulla base di questi risultati ci sembra di poter affermare che abbiamo creato un archivio consultabile nel tempo a seconda dell'interesse del visitatore: bene, forse siamo utili! Da ultima, una nota geografica: riguarda le aree di provenienza dei nostri visitatori e mostra ancora una predominanza delle regioni del Nord, 43% rispetto al 33% del Centro e al 23% di Sud e Isole.
Il risultato riflette certamente la differente organizzazione del SSN nei vari territori del Paese e la presenza di Centri di riferimento per malattie rare, però un'analisi più dettagliata ci mostra come le grandi regioni del Centro-Sud (Lazio, Campania, Puglia e Sicilia) siano alla pari o superino in presenza grandi regioni del Centro-Nord come Veneto, Piemonte, Emilia-Romagna, Toscana. È un risultato positivo, testimonianza del lavoro fatto da MR per coinvolgere in maniera omogenea operatori sanitari e associazioni di tutto il territorio nazionale.
Insomma, molto lavoro abbiamo fatto e molto ne dobbiamo fare, ma questo anno raro si apre con segnali decisamente positivi.

Bruno Bembi



review

Chiara Parazzoli[1], Vittoria Favero[1], Iacopo Chiodini[1,2]
[1]Dipartimento di Biotecnologie Mediche e Medicina Traslazionale, Università degli Studi di Milano
[2]Struttura Complessa di Endocrinologia, ASST Ospedale Niguarda, Milano

Feocromocitoma: manifestazioni sindromiche

Feocromocitoma e paraganglioma

Il feocromocitoma e il paraganglioma (PPGL) sono tumori neuroendocrini rari che si sviluppano rispettivamente a partire dal tessuto cromaffine della midollare del surrene e dai paragangli extra-surrenalici del sistema nervoso simpatico e parasimpatico. I paragangliomi che originano dai gangli parasimpatici sono generalmente non funzionanti e sono localizzati a livello del collo e/o della testa; diversamente i paragangliomi che originano dai gangli del sistema nervoso simpatico si localizzano in sede addominale e/o toracica e spesso producono catecolamine.

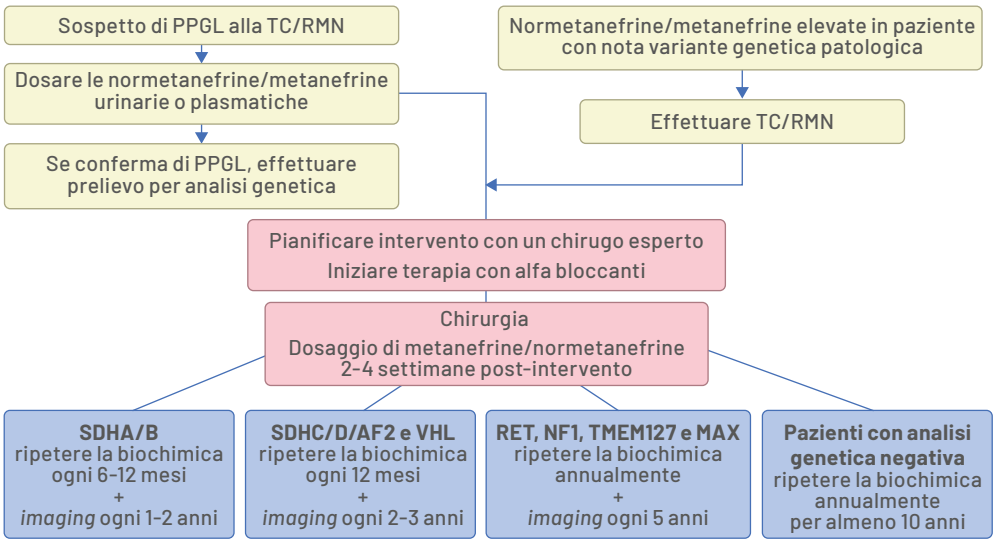
L'incidenza di questi tumori è di circa 0,6 casi per 100.000 persone all'anno. In passato, si pensava che circa il 10% di questi tumori fosse legato a malattie ereditarie come la neoplasia endocrina multipla tipo 2 (MEN2), la sindrome di von Hippel-Lindau (VHL) e la neurofibromatosi di tipo 1 (NF1). Tuttavia, con l'identificazione progressiva di nuove mutazioni genetiche (SDHA, SDHB, SDHC, SDHD, SDHAF2, TMEM127, MAX, FH, MDH2), si stima che almeno il 30% di essi sia causato da una mutazione genetica ereditaria. Pertanto, le linee guida attuali raccomandano che tutti i pazienti con diagnosi di PPGL siano sottoposti a consulenza genetica per valutare se sia indicato sottoporsi alle indagini per la ricerca di mutazioni genetiche.

Gestione clinica

I pazienti con PPGL possono manifestare una vasta gamma di sintomi, che tradizionalmente sono definiti dalla triade: cefalea, palpitazioni e sudorazione intensa. Tuttavia, a causa dell'uso sempre più diffuso di tecniche diagnostiche per immagini, sta diventando sempre più comune identificare il feocromocitoma come incidentalo-

La dimostrazione di un rilascio eccessivo di catecolamine e la conferma del tumore all'imaging sono necessari per la diagnosi di PPGL

fig. 1 ***Flowchart* per la gestione clinica dei pazienti con PPGL**



Si raccomanda di personalizzare la gestione a causa di fattori come età e aggressività di malattia che non sono considerati in questo schema. Quando si interpretano i livelli di normetanefrina/metanefrina, è necessario escludere possibili valori alterati da farmaci interferenti.

Calissendorff J, et al. Cancers 2022

Con l'identificazione dei geni di suscettibilità e delle varie mutazioni germinali, le sindromi correlate al feocromocitoma sono state meglio definite e caratterizzate

ma surrenalico. Inoltre, sono sempre più frequenti i casi di PPGL asintomatici che vengono diagnosticati in base alla storia familiare e alla presenza di mutazioni ereditarie.
Per la diagnosi di feocromocitoma o paraganglioma sono necessari la dimostrazione di un rilascio eccessivo di catecolamine e la conferma all'*imaging* del tumore. L'aumento dei livelli di metanefrine frazionate (metanefrina e normetanefrina) nel plasma è un *marker* sensibile e specifico, con una sensibilità del 97% e una specificità del 93% (**Fig. 1**).
Attualmente, la misurazione delle metanefrine frazionate nel plasma è poco diffusa, mentre molti laboratori consentono la misurazione delle metanefrine urinarie, che ha analoga sensibilità ma inferiore specificità, con una quota non trascurabile di falsi positivi. In generale, comunque, livelli lievemente elevati di metanefrine e catecolamine possono essere riscontrati anche in individui sani.
L'*imaging* funzionale, come la scintigrafia con 123I-MIBG o la PET-CT con DOTATATE o I-DOPA, è altamente efficace nella localizzazione di feocromocitomi e paragangliomi. Le principali indicazioni per l'*imaging* funzionale comprendono la ricerca di malattia metastatica o l'identificazione di tumori multipli.
I paragangliomi del collo e della testa di solito si presentano come masse asintomatiche a crescita lenta, principalmente localizzate nel corpo carotideo e nei paragangliomi vagali. Nei pazienti con forme avanzate di paragangliomi del collo e della testa, sono comuni lievi disfunzioni dei nervi cranici e può essere presente perdita dell'udito. L'ipersecrezione di catecolamine è rara in questi pazienti.
L'intervento chirurgico rappresenta il punto cardine nella terapia del feocromocitoma. La scelta del trattamento per pazienti affetti da paraganglioma testa-collo richiede un approccio personalizzato e interdisciplinare. Tra le opzioni terapeutiche disponibili vi sono interventi chirurgici, radiochirurgia, radioterapia e una strategia di monitoraggio.

Sindromi associate al feocromocitoma

Da oltre un secolo sono state documentate le caratteristiche cliniche delle sindromi correlate al feocromocitoma, tra cui la NF1, la VHL e la MEN2. Con l'identificazione dei geni di suscettibilità e delle varie mutazioni germinali, queste sindromi sono state meglio definite e caratterizzate. Il 50% dei pazienti affetti da queste sindromi sviluppa feocromocitomi unilateralmente o bilateralmente.
Oltre alla storia familiare, i segni tipici di feocromocitoma e paraganglioma ereditari includono un'età precoce di insorgenza, tumori primari extrasurrenalici e multipli, e tumori non paragangliari associati. L'età alla diagnosi dei feocromocitomi e dei paragangliomi sindromici è di circa 15 anni più giovane rispetto ai casi sporadici. La presenza di un paraganglioma in una sede insolita, come l'organo di Zuckerkandl, il torace o la vescica, dovrebbe far sospettare una sindrome associata al tumore. Le sedi anatomiche dei feocromocitomi e dei paragangliomi differiscono notevolmente tra le diverse sindromi (**Tab. 1**).

Sindrome MEN2 (*Multiple Endocrine Neoplasia*)

La MEN2 è causata da mutazioni attivanti il protoncogene RET che codifica per un recettore transmembrana appartenente alla famiglia delle tirosin-chinasi, coinvolto nella regolazione dell'apoptosi e della proliferazione cellulare.
La MEN2 comprende 3 sottotipi clinici: MEN2A, MEN2B e carcinoma midollare familiare della tiroide.
Una volta identificata una mutazione patogenica del gene RET in un paziente con feocromocitoma, i clinici devono essere consapevoli che la quasi totalità dei portatori della mutazione svilupperà il carcinoma midollare della tiroide, mentre il 20% dei pazienti con MEN2A, ma non con MEN2B, svilupperà iperparatiroidismo.
Tuttavia, è raro che un paziente con MEN2B presenti il feocromocitoma come prima manifestazione, poiché le altre caratteristiche tipiche si manifestano più precocemente e spesso già in età infantile. Tra queste ricordiamo in particolare:

- il carcinoma midollare della tiroide
- i ganglioneuromi, che interessano tipicamente lingua, labbra e palpebre
- le deformità scheletriche (ad esempio, cifoscoliosi e habitus marfanoide)
- la lassità articolare
- la ganglioneuromatosi intestinale.

Sindrome di von Hippel-Lindau (VHL)

Si tratta di una malattia genetica causata da una mutazione del gene oncosoppressore VHL, con un'incidenza di 1 su 36.000 nati vivi. Essa è caratterizzata dalla formazione di lesioni cistiche e tumori benigni e maligni in diversi organi del corpo. Tra questi, vi sono gli emangioblastomi retinici e del SNC (cerebrali e spinali) e i tumori neuroendocrini del pancreas. Nei pazienti con VHL, in particolare quelli con tipo

Le sedi anatomiche dei feocromocitomi e dei paragangliomi differiscono notevolmente tra le diverse sindromi

2 della malattia, i feocromocitomi e i paragangliomi sono comuni e possono essere la manifestazione iniziale della malattia, anche in età pediatrica.

Neurofibromatosi tipo 1 (NF1) o malattia di von Recklinghausen

La NF1 ha un'incidenza di 1/3.000 persone ed è caratterizzata da neurofibromi cutanei e/o delle mucose, macchie caffelatte, lentiggini ascellari, amartomi iridei (noduli di Lisch), anomalie ossee, gliomi del SNC, macrocefalia e deficit cognitivi. I feocromocitomi e paragangliomi sono presenti solo nell'1-3% delle persone colpite.

Sindromi del Paraganglioma Familiare

Causate da mutazioni nei geni SDHx, queste sindromi sono ereditate in modo autosomico dominante, anche se la penetranza incompleta può influenzare la manifestazione clinica. Più in dettaglio, i geni SDHD e SDHAF2 mostrano un *imprinting* materno, quindi i sintomi si manifestano solo se l'allele mutato viene trasmesso dal padre. I geni SDHx codificano per le proteine del complesso II della succinato-deidrogenasi, enzima coinvolto nella catena di trasporto degli elettroni nel mitocondrio. I pazienti con mutazioni SDHx generalmente sviluppano feocromocitomi e paragangliomi. In una minoranza di portatori di mutazioni di SDHx sono stati osservati tumori stromali gastrointestinali (GIST), carcinomi a cellule renali o adenomi ipofisari.

La sindrome autosomica dominante di Carney-Stratakis è caratterizzata dall'associazione di feocromocitoma, paraganglioma o di entrambi con GIST. La cosiddetta sindrome delle 3PAs (feocromocitoma, paraganglioma e adenoma ipofisario) è associata alle mutazioni di SDHx.

I pazienti con mutazioni di TMEM127 o MAX hanno generalmente solo feocromocitomi e paragangliomi, anche se la variante mutata del gene TMEM127 è stata invece riscontrata in una piccola percentuale di soggetti con carcinoma renale, così come la mutazione del gene MAX è stata riportata in pazienti con oncocitoma renale.

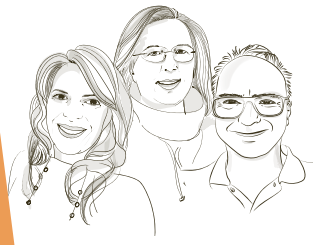
tab. 1 **Caratteristiche delle sindromi associate al feocromocitoma**

Gene	Sindrome	Tumori non cromaffini	Trasmissione	Tumori surrenalici	Tumori testa-collo
VHL	von Hippel-Lindau (VHL)	Emangioblastomi della retina e del sistema nervoso centrale, RCC, tumori neuroendocrini pancreatici, tumore del sacco endolinfatico dell'orecchio interno	Autosomica dominante	> 50	< 1
NF1	Neuro-fibromatosi 1 (NF1)	Neurofibromi cutanei, tumore maligno della guaina nervosa periferica, carcinoma mammario	Autosomica dominante	> 50	< 1
RET	MEN2	Carcinoma midollare della tiroide, iperparatiroidismo primitivo	Autosomica dominante	> 50	< 1
SDHA	PGL5	Raramente adenomi ipofisari, GIST, RCC	Autosomica dominante	25 - 50	25-50
SDHB	PGL4	Raramente adenomi ipofisari, GIST, RCC	Autosomica dominante	25 - 50	25-50
SDHC	PGL3	Raramente adenomi ipofisari, GIST	Autosomica dominante	1 - 9	> 50
SDHD	PGL1	Raramente adenomi ipofisari, GIST, RCC	Autosomica dominante	10 - 24	> 50
SDHAF2	PGL2		Autosomica dominante	1 - 9	> 50
MAX	-	Raramente RCC	Autosomica dominante	> 50	< 1
TMEM127	-		Autosomica dominante	> 50	1 - 9

*PGL= Sindrome del paraganglioma, GIST = tumore stromale gastrointestinale (*gastrointestinal stromal tumor*), RCC= carcinoma renale (*renal cell carcinoma*). *Neumann HPH et al. N Engl J Med. 2019*

Bibliografia

1. Lenders JWM, Duh QY, Eisenhofer G, et al. Pheochromocytoma and paraganglioma: an endocrine society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2014;99(6):1915-42.
2. Neumann HPH, Young WF Jr, Eng C. Pheochromocytoma and Paraganglioma. N Engl J Med. 2019;381(6):552-565.
3. Fassnacht M, Tsagarakis S, Terzolo M, et al. European Society of Endocrinology clinical practice guidelines on the management of adrenal incidentalomas, in collaboration with the European Network for the Study of Adrenal Tumors. Eur J Endocrinol. 2023;189(1):G1-G42.
4. Muth A, Crona J, Gimm O, et al. Genetic testing and surveillance guidelines in hereditary pheochromocytoma and paraganglioma. J Intern Med. 2019; 285:187–204.
5. Calissendorff J, Juhlin CC, Bancos I, Falhammar H. Pheochromocytomas and Abdominal Paragangliomas: A Practical Guidance. Cancers. 2022;14(4): 917.



Simone Baldovino[1,2], Paola Crosasso[3], Erica Daina[4]
[1]CMID, Centro di Coordinamento Rete Interregionale Malattie Rare Piemonte e Valle d'Aosta, Ospedale S. Giovanni Bosco – ASL Città di Torino; [2]Dipartimento di Scienze Cliniche e Biologiche, Università di Torino; [3]SC Farmacie Ospedaliere ASL Città di Torino; [4]Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS, Centro di Ricerche Cliniche per le Malattie Rare Aldo e Cele Daccò, Ranica (Bergamo)

Sostenibilità dei trattamenti per le malattie rare

Il punto di vista dei farmacisti

Il tema della sostenibilità della spesa per i farmaci e le altre terapie ad alto costo per le malattie rare (ad esempio, i farmaci innovativi, le terapie geniche, i prodotti medicinali di terapia avanzata, ATMP) è ampiamente discusso a livello nazionale ed internazionale. In Italia si presenta poi un'ulteriore complicazione legata al fatto che la maggior parte delle terapie farmacologiche indicate per il trattamento di patologie prima prive di una valida terapia sono rimborsate dal Servizio Sanitario Nazionale (SSN), rappresentando quindi un costo importante per lo Stato.

In un contesto economico caratterizzato da scarsità di risorse, la sostenibilità del nostro SSN su base universalistica e un accesso equo alle migliori cure non possono prescindere da una attenta *governance* di tutti i trattamenti ad alto costo per le malattie rare.

La sfida odierna è quindi quella di riuscire a coniugare i successi dell'innovazione terapeutica con la sostenibilità economica, e con la finalità di garantire ai pazienti le migliori cure possibili.

L'attuale sistema di gestione della spesa farmaceutica, basato su tetti calcolati su dati storici e non attualizzati rispetto ai nuovi farmaci che abbiamo a disposizione, può risultare insufficiente a garantire un accesso equo ed universalistico alle cure, soprattutto a quelle di più recente registrazione e ad alto costo.

L'insufficiente allocazione di risorse per i farmaci è ulteriormente complicata dalla modalità di valutazione dei costi, ancora vincolata a silos distinti (spesa farmaceutica, spesa per i ricoveri, spesa diagnostica, ecc.). L'introduzione di un'innovazione determina quasi sempre un incremento di spesa nel corrispondente silos, anche in presenza di risparmi ottenibili in altri.

In questo contesto l'implementazione di percorsi diagnostico-terapeutico-assistenziali (PDTA) per patologia permetterebbe l'integrazione dei farmaci evitando di considerarne il costo come un elemento all'interno di silos separati dal resto del percorso assistenziale. All'interno dei PDTA sarebbe poi proponibile un *budget* complessivo e modulabile delle attività che lo compongono. Disporre di un *prospective payment system* potrebbe rappresentare uno strumento innovativo per ridurre la spesa per ogni paziente e ottimizzare in modo adeguato la gestione dei pazienti cronici.

La sostenibilità del nostro SSN e un accesso equo alle migliori cure non possono prescindere da un'attenta governance di tutti i trattamenti ad alto costo per le malattie rare

Un altro importante valore aggiunto del PDTA è rappresentato dalla multiprofessionalità e dalla multidisciplinarietà che consentono un lavoro di sinergia ed allineamento tra i professionisti nel definire e condividere il migliore percorso di presa in carico da un punto di vista clinico e di qualità di vita, nonché della "spesa" correlata, dell'appropriatezza e, quindi, sostenibilità.

Questi importanti strumenti di sinergia e condivisione tra professionisti dovrebbero acquisire una dimensione sempre più nazionale per essere realmente efficienti e rappresentare la base di un modello gestionale di spesa per patologia (*cost of illness*). Ciò permetterebbe una profilazione dei pazienti più accurata, consentendo agli *stakeholder* ed ai decisori di effettuare una adeguata programmazione ed allocazione delle risorse per la salute ed il *welfare*.

Parallelamente sarebbe necessario un maggior coinvolgimento da parte delle Aziende Farmaceutiche in percorsi di contenimento delle ri-

Sarebbe necessario promuovere nuovi modelli di contrattazione che consentano alla terapia di arrivare ai malati rari e garantiscano al contempo la tenuta complessiva del sistema

chieste e di negoziazione del prezzo dei farmaci, in particolare laddove si tratta di molecole che non necessitano grandi investimenti per la ricerca, quali quelle note per altre indicazioni (1).

Sarebbe inoltre necessario promuovere o sviluppare, analogamente a quanto fatto per i farmaci oncologici, nuovi modelli di contrattazione (*payment at results, by result* o altri sistemi "dinamici" di remunerazione e rimborso, ad esempio, sulla base del numero di pazienti trattati e sui risultati clinici ottenuti nel tempo) che attraverso adeguate forme di *risk-sharing* consentano alla terapia di arrivare ai malati rari, garantendo al contempo la tenuta complessiva del sistema in termini di sostenibilità, valutando la possibilità di differenziazione in base alla tipologia di terapia (genica, cellulare, tessutale, combinata).

Parlando di innovazione e sostenibilità non bisogna poi dimenticare la necessità di un continuo monitoraggio e miglioramento dell'efficienza della spesa farmaceutica sia rispetto all'appropriatezza prescrittiva che alle possibilità di utilizzo di farmaci generici e biosimilari o di alternative che, a parità di efficacia e sicurezza, permettano di liberare risorse da investire in terapie ad alto costo per i pazienti *non responder* o laddove non esistano alternative terapeutiche efficaci.

Il ruolo del farmacista ospedaliero risulta fondamentale anche nel contesto multiprofessionale e multidisciplinare della cura delle malattie rare, come professionista esperto nella valutazione farmaco economica e nella valutazione delle tecnologie sanitarie (*Health Technology Assessment*, HTA), nel riconoscimento delle reali innovazioni terapeutiche, e nella promozione e sviluppo di percorsi clinico/gestionali/organizzativi volti a garantire la sostenibilità del SSN coniugando il diritto all'accesso alle cure nella *real life*.

L'istituzione del Fondo farmaci innovativi oncologici e non oncologici a livello centrale ha dato sicuramente un importante contributo a "sostenere" a livello delle singole aziende sanitarie e delle Regioni la spesa per questi farmaci che presentano, in molti casi, un importante impatto clinico legato alla risposta ad un bisogno terapeutico precedentemente non corrisposto, o ad un importante valore terapeutico aggiunto, e, spesso ma non sempre, alla robustezza degli studi clinici

Il Fondo, previsto dalla legge 11/12/2016 n.232, e successivamente confermato dal D.L. 25/05/21, n.73, è finanziato direttamente da AIFA, e permette di rendicontare la spesa sostenuta per i trattamenti rimborsando ai singoli enti le spese sostenute per l'acquisto dei medicinali innovativi.

Questo importante strumento, che garantisce la sostenibilità delle terapie valutate con innovatività piena da AIFA, non copre però tutti i farmaci ad alto costo per le malattie croniche e rare.

Occorre poi sottolineare come l'attuale Fondo, pari a 1 miliardo di euro, potrebbe non riuscire a coprire completamente le spese per i farmaci innovativi, alcuni dei quali hanno costi annui di centinaia di migliaia di euro per paziente. Inoltre, solo la metà dei 63 farmaci attualmente designati come innovativi hanno indicazioni per patologie rare non oncologiche.

Infine, va evidenziato come il Fondo farmaci innovativi oncologici e non oncologici impatti direttamente sul Fondo sanitario nazionale e sui fondi PNRR, a differenza di quanto accade per il Fondo per i farmaci orfani, istituito nel 2003 e finanziato da un contributo del 5% sulle spese promozionali delle aziende farmaceutiche.

Il punto di vista dei clinici

Per molti anni, a causa della loro bassa prevalenza, le malattie rare sono state poco, o per nulla, attraenti per l'industria farmaceutica, che comprensibilmente preferiva sviluppare farmaci rivolti a malattie con grandi numeri di pazienti. L'introduzione di incentivi per lo sviluppo di farmaci destinati alla cura di patologie rare - nel 1983 negli USA, con l'approvazione dell'*Orphan Drugs Act*, e nel 2000 in Europa, grazie al regolamento approvato dalla Commissione Europea (*Regulation* N° 141/2000) - ha promosso la conquista di nuove e importanti frontiere in ambito terapeutico.

Il Fondo farmaci innovativi oncologici e non oncologici garantisce la sostenibilità delle terapie valutate con innovatività piena da AIFA ma non copre tutti i farmaci ad alto costo per le malattie rare

tab. 1	Principi specifici del SSN italiano
• L'accesso ai farmaci essenziali deve essere universale e gratuito	
• L'assistenza sanitaria è organizzata in 3 macro-livelli (centrale, regionale e locale), ciascuno dei quali con proprie prerogative	
• Le politiche di *pricing* e *reimbursement* (P&R) sono proprie, pur se indovate nel contesto europeo	

Alcuni farmaci hanno veramente cambiato la qualità e l'aspettativa di vita di pazienti affetti da malattie rare.
I prezzi di mercato di questi farmaci stanno tuttavia diventando sempre meno sostenibili per i sistemi sanitari che devono garantire a tutti equamente l'accesso a cure efficaci.
Rendere disponibile un farmaco al paziente che ne ha bisogno è un imperativo morale e un obbligo legale; e quando per un certo paziente esiste un solo farmaco efficace, un SSN non ha altra opzione che pagarlo, qualunque sia il costo. Nei Paesi ove un servizio sanitario nazionale non esiste, una malattia che richieda un trattamento costoso è la causa più comune di bancarotta personale e familiare.
La problematica dei prezzi dei farmaci orfani è stata affrontata nel nostro Paese da un gruppo di studio che si è riunito a Ranica, in provincia di Bergamo, nella cornice del Centro di Ricerche Cliniche per le Malattie Rare dell'Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS, producendo due lavori pubblicati su *The Lancet*, e formulando proposte operative applicabili anche al contesto nazionale (2,3). Tali proposte tengono conto dei principi specifici del nostro SSN (**Tab. 1**) e mirano a coniugare la necessità di innovazione con sostenibilità e accessibilità.

Nei Paesi senza un servizio sanitario nazionale, una malattia che richieda un trattamento costoso è la causa più frequente di bancarotta personale e familiare

Tre sarebbero gli interventi necessari e possibili, secondo gli autori:
1) prescrivere farmaci nuovi e costosi solo se e quando servono davvero;
2) tenere un registro aggiornato per ogni patologia rara per cui è disponibile un farmaco costoso;
3) negoziare sistematicamente il prezzo di un farmaco sulla base dei costi di sviluppo, del numero di pazienti che potrebbero beneficiarne e di un ragionevole margine di profitto.

In questo modo, e agendo come un attore unico, l'Unione Europea si troverebbe a negoziare da una posizione di forza morale ed economica.
La Rete Nazionale delle Malattie Rare, attiva nel nostro Paese dal 2001 e la cui struttura è stata recentemente ridefinita nel Piano Nazionale Malattie Rare (PNMR) 2023-2026 con un Documento di Riordino, presenta le caratteristiche per realizzare efficacemente gli interventi in favore dei pazienti con malattie rare. I Centri di Riferimento e di Eccellenza con esperienza nella cura di pazienti con una determinata malattia rara, individuati secondo criteri condivisi, possono produrre prescrizioni validate (4).
Il potenziamento dei sistemi di Registro e raccolta dati renderebbe possibile controllare l'efficacia dei farmaci ad alto costo in un numero più ampio di pazienti e confrontare il decorso clinico dei pazienti che prendono il farmaco con quello dei malati che non lo ricevono.
L'esistenza di una Rete adeguatamente strutturata e monitorata potrebbe, infine, favorire la partecipazione dei nostri Centri ai progetti di ricerca clinica, garantendo un accesso precoce dei pazienti a trattamenti potenzialmente efficaci.

I rischi di un sistema non controllato

La sostenibilità degli approcci terapeutici è un elemento inscindibile dalla valutazione di appropriatezza, efficacia e sicurezza nella gestione dei percorsi di cura e nell'introduzione delle nuove terapie immunologiche e biotecnologiche, che vuol dire anche fare i conti con la gestione e il monitoraggio della spesa.
Come ha ben evidenziato la crisi del 2010 in Grecia, il collasso di un sistema sanitario nazionale ha delle ricadute importanti e colpisce soprattutto i soggetti più vulnerabili quali i bambini ed i malati rari. I tagli hanno minato l'efficacia del sistema sanitario, con carenze nelle cure specialistiche e nei servizi essenziali. La situazione ha messo in luce la cruciale necessità di politiche sanitarie proattive per tutelare la salute di questi gruppi sensibili (5,6).

Conclusioni

Un "Patto fra generazioni" è essenziale per assicurare l'equità nell'accesso alle cure sanitarie per i malati rari, favorendo soprattutto i soggetti più giovani.

Occorre inoltre ridurre gli sprechi in modo mirato, evitando tagli lineari che potrebbero danneggiare servizi essenziali o di eccellenza. Inoltre, una collaborazione tra privati e SSN è fondamentale per garantire la sostenibilità finanziaria del sistema, anche tramite accordi che non mirino solamente alla massimizzazione del profitto ma tengano in conto le esigenze dei pazienti e la sostenibilità del SSN.

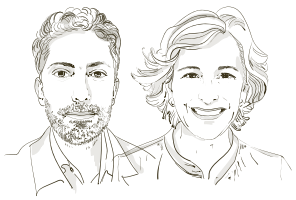
È poi indispensabile un ricambio generazionale a livello dirigenziale ed operativo per permettere l'ingresso di nuovi approcci e idee volte a risolvere le problematiche esistenti.

Infine è cruciale coinvolgere le istituzioni, i pazienti, le associazioni e le aziende private per garantire non solo l'accesso a cure migliori, ma anche la sostenibilità a lungo termine.

Il collasso di un sistema sanitario nazionale ha delle ricadute importanti e colpisce soprattutto i soggetti più vulnerabili come i bambini e i malati rari

Bibliografia

1. Baldovino S, Costanzo P, Roccatello D. Letter by Baldovino et al Regarding Article, "Long-Term Survival With Tafamidis in Patients With Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy". Circ Heart Fail. 2022;15(7):e009617.
2. Luzzatto L, Hollak CE, Cox TM, et al. Rare diseases and effective treatments: are we delivering? Lancet. 2015;385(9970):750-2.
3. Luzzatto L, Hyry HI, Schieppati A, et al. Outrageous prices of orphan drugs: a call for collaboration. Lancet. 2018;392(10149):791-794.
4. Costa E, Schieppati A, Luzzatto L, Remuzzi G. I farmaci per le malattie rare: la fortuna di essere orfani [Drugs for rare diseases: the blessing of being orphans.]. Recenti Prog Med. 2019;110(5):221-229. Italian.
5. Kentikelenis A, Karanikolos M, Papanicolas I, et al. Health effects of financial crisis: omens of a Greek tragedy. Lancet. 2011 Oct 22;378(9801):1457-8.
6. Vlachadis N, Vrachnis N, Ktenas E, et al. Mortality and the economic crisis in Greece. Lancet. 2014;383(9918):691.



Guido Casalis Cavalchini[1], Barbara Pasini[1,2]
[1]SC Genetica Medica U, AOU Città della Salute e della Scienza di Torino; [2]Dipartimento di Scienze Mediche, Università degli Studi di Torino

I tumori ereditari del colon-retto: la sindrome di Lynch

La sindrome di Lynch (LS) è una malattia genetica ad ereditarietà autosomica dominante che comporta una predisposizione multi-organo allo sviluppo di tumori. Nota in precedenza come *Tumore ereditario del colon-retto non poliposico* (HNPCC), la malattia prende il suo nome dal medico statunitense Henry T. Lynch che studiò dagli anni '60 il legame tra genetica e sviluppo di tumori (1). La prima descrizione della malattia risale però al 1915 quando Aldred S. Whartin pubblicò la storia oncologica di un nucleo familiare con forte ricorrenza di tumori dell'endometrio, dello stomaco e del colon con caratteristiche evocative della trasmissione di una malattia ereditaria (2).
La sindrome è causata dalla presenza di varianti patogenetiche in eterozigosi che determinano la perdita di funzione di uno dei quattro geni codificanti le proteine principali del sistema di riparazione degli errori accaduti durante la sintesi del DNA (*MLH1, MSH2, MSH6, PMS2*)(3). Raramente, la perdita di funzione di *MSH2* è dovuta alla delezione terminale del gene fiancheggiante *EPCAM* responsabile dello "spegnimento" del promotore di *MSH2* e della formazione di un trascritto di fusione tra i due geni (4).

La malattia comporta un significativo aumento del rischio di sviluppare neoplasie in vari distretti, le più frequenti a carico del tratto gastro-enterico, dell'endometrio e delle ovaie

Il *mismatch repair*, la sua firma molecolare e le implicazioni terapeutiche

Il sistema enzimatico di correzione degli errori di inserimento delle basi azotate (*mismatch repair,* MMR) entra in funzione non appena si è completata la sintesi del filamento di DNA nascente grazie al complesso MSH2-MSH6 che scorre lungo la doppia elica arrestandosi in presenza di una qualsiasi distorsione. Viene quindi reclutato il complesso MLH1-PMS2 che a sua volta promuove l'eliminazione del breve tratto di filamento nascente contenente l'errore e la re-sintesi ad opera delle DNA polimerasi ε (POLE) e δ1 (POLD1): partecipano al *mismatch repair* altre proteine accessorie i cui geni sono riportati in **tabella 1** insieme alle malattie genetiche di cui sono responsabili.
I soggetti affetti da LS, con mutazione germinale in eterozigosi, non presentano alcuna manifestazione clinica finché nelle cellule somatiche non accade casualmente il cosiddetto *second-hit*, ovvero la perdita di funzione dell'allele normale per mutazione somatica. In queste cellule, completamente prive di una delle quattro proteine MMR, la mancata correzione degli errori accaduti durante la sintesi del DNA determina l'accumulo progressivo di mutazioni somatiche (sostituzioni, delezioni, inserzioni di uno o pochi nucleotidi) anche a carico di oncogeni e geni onco-soppressori, che promuove la trasformazione neoplastica.
I tumori causati dalla perdita di funzione del MMR presentano delle caratteristiche peculiari che rappresentano la "firma molecolare" del difetto che li ha generati:

- perdita di espressione della proteina corrispondente al gene mutato (MSH6 o PMS2 per le mutazioni dei rispettivi geni) o del complesso proteico (MSH2-MLH6 e MLH1-PMS2 rispettivamente per le mutazioni di *MSH2* o di *MLH1*) rilevabile con analisi immuno-istochimica su preparati istologici
- instabilità dei microsatelliti, ovvero l'accorciamento o l'allungamento delle brevi ripetizioni di nucleotidi sparse nel genoma umano, rilevabile con un test molecolare su DNA estratto da sezioni istolo-

tab. 1 **Geni coinvolti nel *mismatch repair* e corrispondenti malattie genetiche in caso di mutazione**

Gene	Posizione cromosomica	Malattia	Ereditarietà AD/AR
MLH1	3p22.2	Sindrome di Lynch	AD
MSH2	2p21		
MSH6	2p16.3	Difetto costituzionale del *mismatch repair*	AR
PMS2	7p22.1		
MSH3	5q14.1	Poliposi del colon associata a mutazioni di MSH3	AR
MSH3	14q24.3	Poliposi del colon associata a mutazioni di MLH3	AR
POLE	12q24.33	PPAP Poliposi del colon associata a mutazioni della polimerasi *proofreading*	AD
POLD1	19q13.33	PPAP Poliposi del colon associata a mutazioni della polimerasi *proofreading*	AD

AD = ereditarietà autosomica dominante, presenza di mutazione in eterozigosi, rischio di trasmissione alla prole e di ricorrenza tra i parenti di primo grado del 50%; AR = ereditarietà autosomica recessiva, presenza di mutazione in omozigosi o in eterozigosi composta, gli affetti ereditano un allele mutato da ciascun genitore: per la coppia il rischio di prole affetta è del 25%.
Rispetto alle poliposi adenomatose del colon riportate in tabella, si segnala che le forme meno rare sono causate da varianti patogenetiche dei geni *APC* (FAP, poliposi adenomatosa familiare, AD) e *MUTYH* (MAP, poliposi adenomatosa associata a mutazioni di *MUTYH*, AR).

giche di tessuto tumorale
- alto carico mutazionale (*High Molecular Tumor Burden*) ovvero la presenza di 20-50 mutazioni ogni milione di nucleotidi rilevabile con i test molecolari di sequenziamento di nuova generazione finalizzati alla "profilazione" genetica dei tumori.

L'elevato numero di mutazioni puntiformi nelle cellule tumorali con difetto del MMR determina l'espressione di neo-antigeni che stimolano una vivace risposta immunitaria: ciò spiega l'infiltrato linfocitario tipico dei tumori causati dalla LS e una prognosi relativamente più favorevole. Lo stimolo continuo dei linfociti T ne determina però l'esaurimento funzionale indotto dall'aumento di espressione di PD-1 (*Programmed cell Death protein 1*) il cui ligando PD-L1 è espresso dai macrofagi, dai linfociti e dalle stesse cellule tumorali. Il legame tra PD-1 e PD-L1 attenua la risposta immunitaria anti-tumorale ma rappresenta il bersaglio molecolare di farmaci mirati (anticorpi monoclonali contro il recettore o il ligando) che manifestano la loro efficacia nei tumori con attivazione del *checkpoint* immunitario (5).

Le manifestazioni cliniche della sindrome di Lynch

La malattia comporta un significativo aumento del rischio di sviluppare tumori del tratto gastro-enterico (colon, retto, stomaco, intestino tenue), dell'endometrio e delle ovaie (per lo più tumori endometrioidi o misti con componente mucinosa e a cellule chiare), dell'epitelio transizionale delle alte vie urinarie, del pancreas, delle vie biliari, della prostata e della vescica. Più raramente possono osservarsi adenomi e carcinomi delle ghiandole sebacee (sindrome di Muir-Torre), tumori cerebrali (sindrome di Turcot), sarcomi e carcinomi della corteccia surrenale (**Tab. 2**)(3, 6).

***La LS è definita dalla presenza di una variante patogenetica germinale in uno dei geni di riparazione del DNA definiti geni del* mismatch repair**

Le varianti patogenetiche dei geni *MSH2* e *MLH1* causano una predisposizione allo sviluppo di tumori ad alta penetranza con sviluppo prima dei 50 anni di tumori del colon, dell'endometrio e dell'ovaio. La sorveglianza clinica e le polipectomie eseguite durante le colonscopie periodiche aumentano la probabilità di guarigione dei suddetti tumori cui spesso segue lo sviluppo delle neoplasie meno frequenti con mortalità entro i 75 anni del 19-24% (*MSH2*) e del 15-16% (*MLH1*). La malattia causata dalle mutazioni di *MSH6* presenta una penetranza inferiore e un'età di insorgenza più tardiva, si manifesta maggiormente nel sesso femminile (tumori dell'endometrio e dell'ovaio) e comporta una mortalità entro i 75 anni del 6-9%.

Il difetto costituzionale del *mismatch repair*

Più raro della sindrome di Lynch, il difetto costituzionale del *mismatch repair* è una malattia recessiva che si osserva in età pediatrica nei soggetti omozigoti (o eterozigoti composti) per varianti patogenetiche in uno dei quattro geni MMR. La malattia comporta lo sviluppo nell'infanzia di sarcomi, leucemie, linfomi e tumori cerebrali, seguito, nell'adolescenza e in età giovane adulta, dai tumori del colon, dell'endometrio e delle ovaie. La presenza di macchie cutanee pig-

tab. 2 **Rischio oncologico cumulativo per la popolazione generale (70-80 anni) e per i soggetti affetti da sindrome di Lynch (75 anni) a seconda del sesso e del gene mutato (3, 4, 6)**

Tumore	Popolazione generale	*MLH1*		*MSH2*		*MSH6*		*PMS2*	*EPCAM*
		F	M	F	M	F	M		
Qualsiasi dei seguenti	20%	81%	71%	84%	75%	62%	42%	34%	-
Colon-retto	2-4%	48%	57%	47%	51%	20%	18%	10%	33-70%
(età media)		*44*		*44*		*42-69*		*61-66*	
Endometrio	1-3%	37%	-	49%	-	41%	-	13%	12%
(età media)		*47-50*	-	*47-50*	-	53-55	-	47-50	
Ovaio	0,7-1%	11%	-	17%	-	11%	-	3%	-
Stomaco, tenue, pancreas e vie biliari	1% <1% 1,7%	11%	22%	13%	20%	4%	8%	4%	-
Bacinetto renale, uretere	<1%	4%	5%	19%	18%	6%	2%	4%	-
Vescica	1-2,3%	5%	7%	8%	13%	1%	8%	-	-
Prostata	4-12%	-	14%	-	24%	-	9%	5%	-
SNC	<1%	2%	1%	3%	8%	1%	2%	-	-

F = femmine, M = maschi, SNC = tumori del sistema nervoso centrale (per lo più glioblastomi ma anche astrocitomi e oligodendrogliomi).

mentate, seppure di maggiori dimensioni e in minor numero rispetto alla neurofibromatosi tipo 1, necessita di una diagnosi differenziale tra le due malattie (7).

Il coinvolgimento del MMR nei tumori sporadici: lo *screening* "universale" nei tumori del colon e dell'endometrio

Il 20-30% dei tumori dell'endometrio e il 15-20% dei tumori del colon-retto presentano un difetto del MMR rilevabile all'analisi immunoistochimica o al test di instabilità dei micro-satelliti. Nella maggior parte dei casi (80% circa) si osserva la perdita di espressione del complesso proteico MLH1-PMS2 dovuta alla iper-metilazione del promotore di *MLH1* che causa lo "spegnimento" del gene, un evento somatico che non ha alcuna relazione con la LS.
Nei tumori del colon-retto, la metilazione del promotore di *MLH1* è spesso indotta dalla mutazione somatica di BRAF p.Val600Glu (V600E) mentre nei tumori dell'endometrio la causa non è nota.
Data la sensibilità dei tumori con difetto di MMR ai farmaci mirati contro il *checkpoint* immunitario, tutti i casi di nuova diagnosi di tumore del colon e dell'endometrio vengono sottoposti a *screening* "universale" con analisi immunoistochimica su preparato istologico con la doppia finalità di fornire indicazioni utili ai fini terapeutici e di individuare i pazienti per i quali è appropriata una consulenza genetica e un test diagnostico per la LS.
Sono meritevoli di approfondimento tutti i casi che presentano la perdita di espressione:

- delle singole proteine MSH6 o PMS2, potenziali portatori di mutazioni nei corrispondenti geni
- del complesso MSH2-MSH6, potenziali portatori di mutazioni del gene *MSH2*
- del complesso MLH1-PMS2 in assenza di metilazione somatica del promotore di *MLH1*; se il test di metilazione non è disponibile: i pazienti affetti da tumore del colon negativi per la mutazione somatica di BRAF V600E, i pazienti affetti da tumore del colon o dell'endometrio prima dei 50 anni e con storia oncologica personale e/o familiare suggestiva della LS.

L'analisi immunoistochimica dei tumori colorettali ed endometriali è il test universale per fornire indicazioni utili ai fini terapeutici ed individuare i pazienti con sospetta SL

Conclusioni

Dallo *screening* universale dei tumori del colon-retto per i difetti del MMR ci si aspetta il riconoscimento dei casi incidenti di sindrome di Lynch, che tuttavia non esaurisce l'ambito delle predisposizioni ereditarie allo sviluppo di questi tumori che include le poliposi adenomatose e amartomatose del colon, altre forme multi-tumorali (geni *NTHL1* e *MBD4*, entrambe recessive) e il raro tumore ereditario del colon da mutazioni dominanti del gene *RPS20*.

Bibliografia

1. Lynch HT, Krush AJ, Larsen AL. Heredity and multiple primary malignant neoplasms: Six cancer families. Am J Med Sci. 1967;254:322-329.
2. Warthin AS. Heredity with reference to carcinoma as shown by the study of the cases examined in the Pathological Laboratory of the University of Michigan, 1895-1912. Arch Intern Med. 1913;12:546-555.
3. Møller P, Seppälä TT, Ahadova A, et al. Dominantly inherited micro-satellite instable cancer - the four Lynch syndromes - an EHTG, PLSD position statement. Hered Cancer Clin Pract. 2023;21:19.
4. Ligtenberg MJL, Kuiper RP, Geurts van Kessel A, et al. EPCAM deletion carriers constitute a unique subgroup of Lynch syndrome patients. Familial Cancer. 2013;12:169-174.
5. Schöniger S, Rüschoff J. Mismatch Repair Deficiency and Microsatellite Instability. Encyclopedia. 2022;2:1559-1576.
6. Dominguez-Valentin M, Sampson JR, Seppälä TT, et al. Cancer risks by gene, age, and gender in 6350 carriers of pathogenic mismatch repair variants: findings from the Prospective Lynch Syndrome Database. Genet Med. 2020;22:15-25.
7. Aronson M, Colas C, Shuen A, et al. Diagnostic criteria for constitutional mismatch repair deficiency (CMMRD): recommendations from the international consensus working group. J Med Genet. 2022;59:318-327.

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



medpoint

MR la Rivista

La Rivista Italiana delle Malattie Rare

www.malattierare.eu

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

Giuseppina Grugnetti[1], Barbara Mangiacavalli[2]
[1]Direttore ff S.C. Direzione Professioni Sanitarie - Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo – Pavia
[2]Presidente FNOPI - Federazione Nazionale Ordini delle Professioni Infermieristiche



La carenza di infermieri e la lotta contro le malattie rare ripensando alle sfide del futuro

"L'infermiere fonda il proprio operato su conoscenze validate dalla comunità scientifica e aggiorna le competenze attraverso lo studio e la ricerca, il pensiero critico, la riflessione fondata sull'esperienza e le buone pratiche, al fine di garantire la qualità e la sicurezza delle attività", *recita così il Codice Deontologico delle Professioni Infermieristiche. E ancora:* "L'infermiere orienta il suo agire al bene della persona, della famiglia e della collettività. Le sue azioni si realizzano e si sviluppano nell'ambito della pratica clinica, dell'organizzazione, dell'educazione e della ricerca". *Soprattutto, l'infermiere assiste e supporta la persona con malattia rara e la famiglia coinvolti in un percorso quotidiano faticoso, che richiede una presa in carico globale, dimostrando di saper volgere lo sguardo verso un futuro basato sull'innovazione, ponendo sempre al centro il paziente e la famiglia, erogando un'assistenza equa, appropriata e sicura, perseguendo il conseguimento di risultati positivi per la salute, attraverso l'erogazione di una cura coordinata a costi contenuti e di alta qualità.*

> *Il tempo di relazione è tempo di cura e, nel caso delle malattie rare, la relazione coinvolge anche chi è vicino alla persona assistita*

Le malattie rare sono argomento di grande interesse scientifico e sanitario; rappresentano una delle sfide sanitarie più urgenti, da affrontare in tutti i provvedimenti di Salute Pubblica, con una sua specifica rilevanza. Gli esperti parlano di circa 8.000 patologie rare, che riguardano oltre un milione di pazienti, dei quali il 40% di età < 18 anni, ai quali vanno aggiunti i relativi caregiver.
Le persone affette da malattie rare richiedono un'assistenza erogata in Centri specializzati presenti in Italia, che si articoli anche sul territorio, offrendo loro la possibilità di ricevere cure adeguate anche a domicilio, dove possono condurre una vita quanto più possibile di qualità. In tal senso, un'opportunità fondamentale è quella della "teleassistenza", nominata da anni ma poco sviluppata, e che ora, grazie al PNRR, dovrebbe avere finalmente il suo trampolino di lancio. Nelle nuove strutture e nel modello disegnato dal PNRR con il D.M. 77/2022 nell'assetto di riordino dell'assistenza territoriale, un ruolo di grande rilevanza sarà rivestito proprio dall'infermiere, in particolare dall'Infermiere di Famiglia/Comunità (IFeC), con precise responsabilità a tutti i livelli e che supporta l'assistito per tutte le sue necessità cliniche, assistenziali e sociali.
Gli infermieri, infatti, sono tra i professionisti che affiancano le persone con malattia rara in ogni fase del percorso, considerando la continuità assistenziale esigenza prioritaria che richiede una progettualità nella presa in carico della persona nell'intero percorso di cura, con il coinvolgimento di team multidisciplinari e multiprofessionali appartenenti sia al contesto clinico ospedaliero, sia al contesto territoriale sotto il profilo socio sanitario, supportando le scelte, sostenendo la qualità della vita, ritenendo che "Il tempo di relazione è tempo di cura", *come si legge sempre nel Codice Deontologico delle Professioni Infermieristiche. Nel caso delle malattie rare, poi, la relazione coinvolge anche chi è vicino alla persona assistita.*
Il tema dell'integrazione ospedale-territorio è strategico per garantire al paziente la continuità delle

cure, sotto il profilo dell'appropriatezza, dell'efficacia e dell'efficienza, determinando anche un miglioramento della qualità di vita della persona assistita.
L'infermiere non rappresenta dunque solo una soluzione, ma una necessità!
Le politiche sanitarie devono garantire l'equità di accesso alle cure, a partire dai nuovi Livelli Essenziali di Assistenza (LEA) e, pertanto, rendere l'infermiere protagonista dell'assistenza sul territorio, con un ruolo di primo piano nel prossimo Piano Nazionale della Cronicità.
Le potenzialità sono enormi, ma l'acclarata mancanza di professionisti infermieri mina seriamente il raggiungimento degli obiettivi. La carenza di infermieri in Italia è un problema serio: mediamente, ogni anno, entrano nel Servizio Sanitario Nazionale (SSN) 11.000 infermieri laureati, ma se ne perdono 14.000 per pensionamento.
Il problema si acuisce poi proprio in riferimento all'IFeC: lo standard previsto dal D.M. 77/2022 si aggira intorno alle 20.000 unità, ma rispetto anche alle prime previsioni del D.L. 34/2020, emanato durante la pandemia, oggi non sono attivi più di 3.000 IFeC. Oltre alla Federazione Nazionale degli Ordini delle Professioni Infermieristiche (FNOPI), che lo ha definito fin dal 2020, anche Agenas, nelle sue recenti linee di indirizzo, prevede percorsi specifici di formazione, perché l'IFeC si configura come una specializzazione della professione e quindi come tale va trattata; questo comporta attese medio-lunghe prima di poter integrare in modo completo gli organici.
Il problema non può più essere sottovalutato: è necessario stanziare ulteriori risorse per sostenere il SSN e renderlo maggiormente attrattivo, anche presso i tanti colleghi che hanno scelto di esercitare all'estero, dove sono in vigore modelli organizzativi e opportunità di realizzazione professionale poco presenti nel nostro Paese.

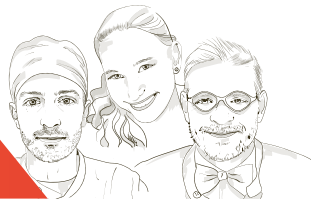
All'infermiere spetta il ruolo di protagonista dell'assistenza sanitaria, ma la carenza di professionisti rappresenta un problema serio

Va sottolineato che non ci si deve soffermare soltanto sul fabbisogno numerico di infermieri, ma devono essere presi in considerazione altri fattori quali le competenze, le abilità relazionali ed i valori identitari della professione infermieristica. Quest'ultima dovrà essere in grado di porre le basi per la progettazione di percorsi di Long Term Care *e di transizione ospedale-territorio, attraverso l'implementazione di nuovi modelli di gestione integrata delle cure e dell'assistenza, passando da un concetto di* «To Cure» *ad un concetto di* «To Care» *in una logica concreta di* Patient and Family Centered Care.
Il passo successivo sarà la valutazione del miglioramento della qualità di vita del paziente e del caregiver/*familiare.*

Bibliografia

- Codice Deontologico delle Professioni Infermieristiche. 2019.
- D.M. 23 maggio 2022, n. 77. Regolamento recante la definizione di modelli e standard per lo sviluppo dell'assistenza territoriale nel Servizio sanitario nazionale.
- D.L n. 34/2020, art. 1 c. 5, convertito in L. 17 luglio 2020, n. 77, e le "Linee di Indirizzo Infermiere di Famiglia/Comunità" della Conferenza delle Regioni e delle Provincie Autonome.
- Cortés-Martín J, Sánchez-García JC, Rodríguez-Blanque R. Health Care on Rare Diseases. Int. J. Environ. Res. Public Health. 2023;20(1), 395.
- Daly BJ, Lindell D, Griffin MQ. Professional values, self-esteem, and ethical confidence of baccalaureate nursing students. Nursing Ethics 2013;20(4):479-90.
- Piano Nazionale di Ripresa e Resilienza (PNRR) (2021/2026).
- Poorchangizi B. Farokhzadian J. Abbaszadeh A. Mirzaee M. Borhani F. The importance of professional values from clinical nurses' perspective in hospitals of a medical university in Iran. BMC Med Ethics 2017;18:20.
- Weis D, Schank MJ. Development and psychometric evaluation of the Nurses Professional Values Scale-Revised. Journal of Nursing Measurement 2009;17(3):221-31.

Giorgio Penocchio[1], Greta Trainini[1], Francesco Maria Risso[2]
[1]SS Galenica Clinica Sterile e non Sterile, SC Farmacia Aziendale, ASST Spedali Civili di Brescia.
[2]Direttore SC Neonatologia e Terapia Intensiva Neonatale, Presidio Ospedale dei Bambini, ASST Spedali Civili di Brescia



Allestimento e somministrazione di acitretina orale per il trattamento dell'ittiosi di Arlecchino

Un feto affetto da ittiosi di Arlecchino (*Harlequin ichthyosis*, HI), nota dalla diagnosi prenatale, nasceva da taglio cesareo urgente per avvio di travaglio a 34 settimane, con peso alla nascita di 2.400 g.
I genitori, cugini primi di origini asiatiche, erano risultati entrambi portatori di mutazione eterozigote del gene ABC-A12, riscontrata a seguito della nascita di un precedente feto affetto da HI, deceduto a pochi giorni di vita.
Il paziente si presentava con ampie squame cheratosiche, intervallate da escare ragadiformi, ectropion bilaterale ed eclabion. Le estremità apparivano gravemente iposviluppate e necrotizzanti, così come la piramide nasale e i padiglioni auricolari (**Fig. 1 A**).

Al termine della stabilizzazione iniziale, il caso veniva discusso collegialmente con i colleghi dermatologi, chirurghi plastici, otorinolaringoiatri, oculisti, palliativista e bioeticista. Alla luce delle condizioni cliniche, si decideva di focalizzare gli interventi nell'ottica di fornire il miglior supporto delle funzioni vitali, ottimizzando la terapia del dolore e limitando il ricorso a procedure invasive.
Il paziente è stato mantenuto in culla ad elevata umidità e gestito con misure di asepsi chirurgica. A livello cutaneo è stata applicata vaselina sterile con bendaggio e impacchi di eosina 2% ai cambi di medicazione (**Fig. 1 B**). Il dolore è stato ben controllato con paracetamolo, benzodiazepine e oppioidi orali. Sempre per via orale sono stati somministrati antibiotici e antifungini in occasione di due episodi di setticemia da patogeni colonizzanti.

fig. 1 **Presentazione clinica del paziente**



A) presentazione alla nascita. B) Medicazione cutanea quotidiana. Visibili sondino naso-gastrico e catetere venoso ombelicale. C) risultato clinico a 3 settimane di terapia con acitretina.

La terapia con acitretina per os ha favorito la cheratinizzazione cutanea, il miglioramento della dinamica respiratoria e dell'omeostasi idro-elettrolitica

Allo scopo di favorire il ripristino della barriera cutanea, alla quarta giornata di vita è stata avviata terapia con acitretina orale, 1 mg/kg/die. Nelle successive settimane, si assisteva a un processo di cheratinizzazione cutanea con graduale caduta delle placche cheratosiche, miglioramento della dinamica respiratoria e dell'omeostasi idro-elettrolitica (**Fig. 1C**). Non è stato possibile tuttavia evitare l'auto-amputazione delle dita di mani e piedi.
Dimesso dalla struttura a 4 mesi di vita, è deceduto per *ab-ingestis* all'età di 5 mesi.

L'ittiosi di Arlecchino

La HI è una malattia rara (1/300.000 nascite) autosomica recessiva causata dalla mutazione del gene ABC-A12, che codifica per un trasportatore coinvolto nel veicolare i lipidi dai granuli lamellari alla superficie apicale dei cheratinociti dello strato granuloso. È caratterizzata dalla presenza alla nascita di un'ampia e spessa placca su tutto il corpo, associata a grave ectropion, eclabion e orecchie appiattite, che in seguito evolve in un grave eritroderma desquamativo. La diagnosi si basa sull'esame clinico e in fase prenatale è comunemente utilizzata l'ultrasonografia.

Overview delle terapie topiche e sistemiche

Considerando che non sono attualmente disponibili trattamenti eziologici per la HI, le cure mirano a ridurre la secchezza cutanea e la desquamazione sfruttando sia farmaci sia misure per la cura della pelle.
Dal punto di vista farmacologico possono essere utilizzati 2 tipi di terapie:

- Terapie topiche: gli agenti cheratolitici (alfa-idrossiacidi, beta-idrossiacidi, urea e glicole propilenico) e i retinoidi (tazarotene) sono il trattamento di prima linea per bambini e adulti con HI.
- Terapie sistemiche: i retinoidi (acitretina e isotretinoina) sono indicati per pazienti con desquamazione e ipercheratosi che non migliorano con le sole terapie topiche.

Il nodo clinico: allestimento dell'acitretina

L'approccio multidisciplinare da parte dei clinici ha determinato la prescrizione di acitretina per os alla posologia di 1 mg/kg/dì, corrispondente a 2,4 mg. Questo ha rappresentato un nodo clinico importante in quanto in commercio sono disponibili solo capsule rigide da 10 e 25 mg; inoltre le capsule non possono essere manipolate a causa del rischio teratogeno del principio attivo. Si è reso quindi necessario l'allestimento di una preparazione galenica magistrale da parte del Laboratorio di Galenica Clinica non Sterile.
In considerazione del rischio teratogeno e della fotosensibilità, il farmaco è stato manipolato all'oscurità impiegando una cappa a flusso laminare. A partire da 2 capsule da 10 mg di acitretina e impiegando 10 mL di un agente sospendente è stata allestita una sospensione 2 mg/mL. L'allestimento prevede l'utilizzo di un sistema chiuso costituito da 2 siringhe Luer Lock collegate da un connettore. In

L'allestimento della sospensione galenica ha permesso una terapia personalizzata evitando l'esposizione del personale sanitario a un agente teratogeno

fig. 2 **Allestimento dell'acitretina**



La somministrazione della sospensione tramite sondino ha limitato le procedure parenterali invasive e l'insorgenza di infezioni cutanee

una si svuota il contenuto delle capsule e nell'altra si versa l'agente sospendente fino al volume richiesto, quindi si miscela fino ad omogeneità (**Fig. 2**).
La sospensione è stata confezionata in siringhe Luer Lock pre-riempite con la singola dose giornaliera, chiuse con tappino *combi stopper* e inserite in sacchetto fotoprotettore. In considerazione dei limitati dati di stabilità, il periodo di validità confezionato è di 5 giorni con conservazione da 2-8°C (1-3).
La sospensione è stata somministrata tramite sondino, limitando così le procedure parenterali invasive e di conseguenza le infezioni cutanee annesse.

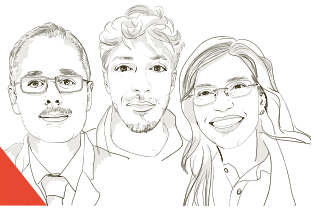
Conclusioni

L'allestimento di una sospensione galenica ha permesso di ottenere una terapia personalizzata per dose e modalità di somministrazione e di evitare l'esposizione del personale sanitario a un agente teratogeno.
Inoltre, la gestione esclusivamente per via orale della terapia ha permesso di evitare l'insorgenza di infezioni cutanee.

Bibliografia

1. Sonthalia S, Jakhar D, Jha AK. An extemporaneous approach for optimizing acitretin dosing in pediatric patients. J Am Acad Dermatol. 2018;78(5):e101-e102.
2. Choo W. Extemporaneous Compounding of Oral Acitretin Suspension for Pediatric Patient with Generalized Pustular Psoriasis. Int J Pharm Compd. 2016;20(1):6-10.
3. Damodaran K, Bhutada A, Rastogi S. A Unique Preparation and Delivery Method for Acitretin for Neonatal Harlequin Ichthyosis. J Pediatr Pharmacol Ther. 2018;23(2):164-167.
4. Paller AS, Butala S. Inherited ichthyosis: Overview of management, UpToDate, Mar 2022. Available online at: https://www.uptodate.com/contents/inherited-ichthyosis-overview-of-management.

Paolo Manzi[1], Michelina Sibilio[2], Anita Vergatti[1], Nadia Altavilla[1], Domenico Rendina[1], Antonio Barbato[1]
[1]Dipartimento di Medicina Clinica e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II, Napoli
[2]UOSD di Malattie Metaboliche, AORN Santobono-Pausilipon Ospedale SS. Annunziata, Napoli



La transizione dalla pediatria alla medicina dell'adulto: un caso di mucopolisaccaridosi IV A

Nel 2006 S.A., un bambino di 5 anni, giungeva presso il Dipartimento di Pediatria dell'AOU Federico II per ipercifosi lombare con tendenza alla scoliosi e varismo della tibia comparsi all'età di 20 mesi.
Lo *screening* metabolico evidenziava:

- elevati livelli urinari di glicosaminoglicani (GAGs) (158,4 mgGAG/g creatinina; v.n.: 22-88)
- assenza dell'attività enzimatica della N-acetilgalattosammina-6 solfatasi (GALNS)
- presenza delle mutazioni [c.274C>T (p.Pro92Ser)] e [c.895C>T (p.Gln299*)] nel gene GALNS (1,2).

Sulla base del quadro clinico, laboratoristico e molecolare veniva posta diagnosi di mucopolisaccaridosi tipo IV A (MPS IV A o sindrome di Morquio).
Per le problematiche ortopediche, dall'età di 7 anni il paziente è stato seguito presso l'Istituto Ortopedico Rizzoli di Bologna. A 10 anni veniva sottoposto ad intervento di allungamento *growing rod* vertebrale con successivi interventi annuali di rimodellamento fino all'età di 16 anni. A 18 anni si sottoponeva a intervento di sostituzione protesica dell'anca destra e a 21 anni dell'anca sinistra.
A 14 anni iniziava la terapia enzimatica sostitutiva (ERT) per via endovenosa con elosulfase alfa alla dose di 2 mg/kg ogni settimana con buona *compliance* terapeutica ed in assenza di reazioni avverse. Prima dell'inizio della ERT venivano praticati i seguenti esami:

- **RMN encefalo**: evidenziava dismorfismi a carico delle vertebre cervicali con impressione basilare con platibasia, ed ispessimento dei tessuti legamentosi e durali peri-odonotodei (3) e dislocazione caudale delle tonsille cerebellari attraverso il forame occipitale e ridotti spazi liquorali a livello della cisterna magna e del forame occipitale, associati a malformazioni di Chiari 1 (4).
- **Ecografia addome**: mostrava lieve epatomegalia (DL lobo destro: 139 mm) e lieve splenomegalia (DL: 114 mm) (**Tab. 1**).
- **Ecocardiografia**: nella norma.

Causata dal deficit dell'enzima GALNS, la MPS IV A è caratterizzata da importanti alterazioni scheletriche che diventano più evidenti con la crescita del bambino

A 18 anni transitava, dopo visita collegiale con i pediatri, alla Medicina Interna dell'AOU Federico II presso l'ambulatorio di Malattie d'accumulo lisosomiale dell'adulto per il prosieguo del *follow-up*.
Dopo 8 anni di ERT, gli esami ematochimici non hanno evidenziato alterazioni della funzionalità epatica, renale e nutrizionale. L'ecocardiografia ha mostrato insufficienza mitralica, tricuspidalica e polmonare di grado lieve, in assenza d'ispessimento valvolare e con una normale frazione d'eiezione (62%; v.n.: >53). I GAGs urinari risultavano nella norma (6 mgGAG/g creatinina; v.n.: 3-30). La valutazione della densità ossea a livello del collo del femore valutata mediante densitometria ossea (DEXA) ha evidenziato un netto miglioramento dopo 7 anni di trattamento (T0: 0.6 g/cm^2 e Z-score: -3.1; dopo 7 anni di trattamento: 1.021 g/cm^2 e Z-score: -0.4). Per la comparsa di valori di pressione arteriosa elevati confermati in diverse occasioni, è stato introdotto in terapia ramipril 5 mg/die con normalizzazione dei livelli pressori. Durante l'ultima visita, il paziente ha evidenziato la sua volontà di sospendere la ERT sia per la frequenza del-

Il trattamento con elosulfase alfa ha normalizzato i GAGs urinari e stabilizzato la volumetria degli organi ipocondriaci

tab. 1 **Principali dati auxologici, laboratoristici e strumentali durante il periodo di trattamento**

		13	14	15	16	17	18	19	20	21	22
Età (anni)											
Peso (kg)		42,4	46	49,7	52	54	54,6	56,5	58	61,5	62
Altezza (cm)		162	164	164,6	166,4	167	168	169	170	170	170
Milza DL (mm)		/	114	122	125	133	130	/	126	135	125
Fegato (mm)	DL Lobo destro:	/	139	144	/	137	143	/	138	152	155
	Lobo sinistro:	/	/	114	/	/	105	/	92	104	104
	Lobo caudato:	/	/	48	/	/	48	/	40	55	41
GAGs urinari (mgGAG/g creatinina)		158,4	109,6	22	17,6	15,2	11,3	12,2	3,6	4,8	6
DEXA femorale (Z-score)		-3,2	/	/	/	/	/	/	-0,4	/	/
***Six minute walking test* (6MWT)**	Grado di affaticamento (scala di Borg)	6	7	9	6	6	/	/	7	7	/
	Distanza percorsa in metri	571	471	360	475	485	/	/	474	499	570
	Tempo di cammino (min)	6	5,8	5,5	5,6	5,8	/	/	5,8	6	6

le somministrazioni, poco compatibili con lo stile di vita di uno studente universitario, che per le difficoltà incontrate presso il Centro infusore. Dopo un'accurata valutazione del rapporto costo benefici, alla luce dei risultati ottenuti in questi anni, almeno in parte imputabili alla ERT, il paziente ha deciso per il momento di continuare la terapia. In **tabella 1** sono riportati i principali parametri nella fase di transizione dall'età pediatrica a quella adulta. La **figura 1** mostra le principali alterazioni patognomoniche della MPS nel paziente.

Patogenesi e manifestazioni cliniche

Le mucopolisaccaridosi (MPS) costituiscono un gruppo di malattie rare da accumulo (incidenza: 1:25.000 nati vivi) dovute al deficit di specifici enzimi lisosomiali che degradano i GAGs. Il deficit enzimatico determina, quindi, l'accumulo intracellulare di GAGs nei tessuti e nei fluidi biologici, in particolare sangue e urine. Una diagnosi precoce è necessaria per ottimizzare il trattamento, prevenendo così danni irreversibili a tessuti e organi (5), in particolare per quelle forme (come la IV A) per cui sono disponibili approcci terapeutici quali la ERT (6).

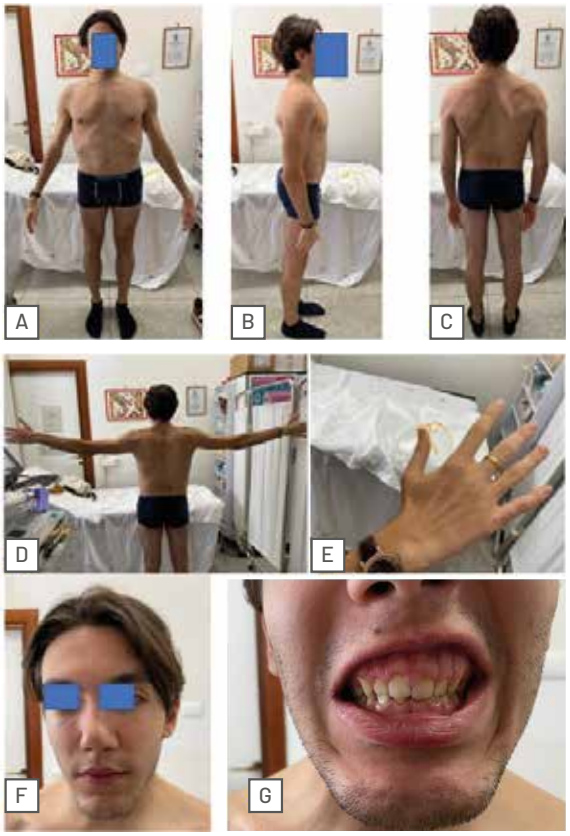
Mucopolisaccaridosi IV A

La MPS IV A è causata dal deficit dell'enzima GALNS, responsabile della degradazione del cheratan solfato (KS), trasmessa con modalità autosomica recessiva. Il gene responsabile (OMIM # 253000) è localizzato sul cromosoma 16 (1). La prevalenza è circa 1:250.000 nati vivi. La MPS IV A è caratterizzata da importanti alterazioni scheletriche che diventano man mano più evidenti con la crescita del bambino. Il coinvolgimento scheletrico causa il deterioramento della deambulazione e delle attività quotidiane, a seconda della gravità della malattia. I sintomi extra-scheletrici possono comprendere problemi respiratori con patologia polmonare restrittiva, epatomegalia, splenomegalia, valvulopatia e coinvolgimento cardiaco, sordità e opacità corneali. L'intelligenza è normale, la facies non sempre è patognomonica. Verso i 5-6 anni di età l'ipoplasia del processo odontoideo e l'iperlassità articolare, qualora presenti, possono causare instabilità delle prime due vertebre cervicali. È descritto un aumentato rischio anestesiologico.

Diagnosi

Nel bambino il coinvolgimento osseo rappresenta il quadro clinico più frequente ad indirizzare il sospetto diagnostico (2). Il dosaggio quantitativo e qualitativo dei GAGs urinari (il cheratan solfato risulta elevato nel caso specifico della MPS IV A) è il test di primo livello in caso di sospetto clinico, ma la diagnosi di conferma deve essere effettuata mediante

fig. 1 **Principali alterazioni patognomoniche della MPS nel paziente**



A: Petto carenato, sterno espanso e slargato; B, C, D: scoliosi, platispondilia, displasia spondilo-epifiso-metafisaria con eccessiva lunghezza degli arti superiori. Evidenza cicatriziale relativa all'intervento di allungamento vertebrale *growing rod*; E: Dita a bacchetta di tamburo; F: Bozza frontale, ipertelorismo, ponte nasale depresso; G: Anomalie dentarie, malocclusione.

il dosaggio dell'attività enzimatica e all'analisi molecolare del gene GALNS (1). La diagnosi prenatale è possibile mediante villocentesi o amniocentesi nelle coppie a rischio (5).

La transizione dalla pediatria alla medicina dell'adulto deve essere un* continuum *gestito con approccio multidisciplinare

Trattamento

Il trattamento con elosulfase alfa rappresenta un approccio terapeutico efficace per il trattamento di alcune manifestazioni della MPS IV A. Un trattamento precoce della patologia con la ERT può rallentare la progressione della malattia, migliorare la funzione polmonare e la qualità di vita dei pazienti (6). In letteratura rari sono i dati disponibili che documentano l'efficacia della ERT sull'aspetto osseo, tuttavia nel paziente da noi descritto la DEXA femorale ha evidenziato un netto miglioramento della densità ossea dopo 7 anni di trattamento. Nel caso clinico descritto, in accordo a quanto riportato in letteratura, abbiamo osservato la normalizzazione dei livelli di GAGs urinari, la stabilità della volumetria degli organi ipocondriaci e la buona tolleranza allo sforzo fisico dimostrata con il test del cammino dei 6 minuti (**Tab. 1**).

Conclusioni

Per la gestione di un paziente affetto da MPS IV A è fondamentale un approccio multidisciplinare a causa delle molteplici complicanze che questi pazienti possono sviluppare nel tempo. La transizione dalla pediatria alla medicina dell'adulto deve essere quindi un *continuum* dove un *case manager*, quale il medico internista, è in grado di coadiuvare i vari specialisti coinvolti nel *follow-up* nell'ottica di un approfondimento delle conoscenze sul decorso della malattia mantenendo l'efficacia dei trattamenti a lungo termine.

Bibliografia

1. Longo N, Dimmock D, Levy H, et al. Evidence- and consensus-based recommendations for the use of pegvaliase in adults with 1. Za1. Zanetti A, D'Avanzo F, AlSayed M, et al. Molecular basis of mucopolysaccharidosis IVA (Morquio A syndrome): A review and classification of GALNS gene variants and reporting of 68 novel variants. Hum Mutat. 2021; 42(11):1384–1398.
2. Sawamoto K, Álvarez González JV, Piechnik M, et al. Mucopolysaccharidosis IVA: Diagnosis, Treatment, and Management. Int J Mol Sci. 2020;21(4):1517.
3. Padash S, Obaid H, Henderson RDE, et al. A pictorial review of the radiographic skeletal findings in Morquio syndrome (mucopolysaccharidosis type IV). Pediatr Radiol. 2023;53(5):971-983.
4. Shapiro EG, Eisengart JB. The natural history of neurocognition in MPS disorders: A review. Mol Genet Metab. 2021;133(1):8-34.
5. Donati MA, Pasquini E, Spada M, et al. Newborn screening in mucopolysaccharidoses. Ital J Pediatr. 2018;44(Suppl 2):126.
6. Lee CL, Chuang CK, Chiu HC, et al. Clinical Utility of Elosulfase Alfa in the Treatment of Morquio A Syndrome. Drug Des Devel Ther. 2022;16:143-154.

Alessandra D'Amico[1], Domenico Simeone[2]
[1]Reparto di Radiodiagnostica, Casa di Cura Tortorella, Salerno, Italia; [2]Pediatra di famiglia ASL Benevento



Un caso di macrocerebellum isolato

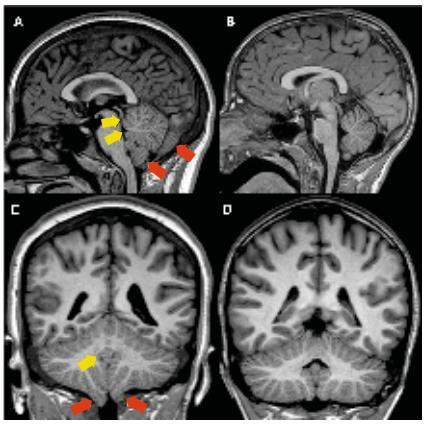
Anni fa un pediatra di famiglia sottopose ai neurochirurghi dell'ospedale cittadino il caso di una bambina di 10 mesi che presentava macrocrania relativa ed idrocefalia. Il caso fu risolto chirurgicamente ma la storia si concluse dopo un lungo *follow-up*...

Anamnesi

Femmina nata a 39 settimane (Apgar 8-9) dopo gravidanza normodecorsa, peso 2.970 g (49°), lunghezza 45,5 cm (3°) e circonferenza cranica 32 cm (3°), con pervietà del forame ovale. Uno studio citogenetico standard eseguito per lievi dismorfismi non meglio riferiti mostrava cariotipo femminile normale.
Per ritardo della crescita staturale (<5°), macrocrania relativa e ritardo dello sviluppo neuromotorio, veniva eseguita a 13 mesi in altra struttura RM dell'encefalo che riscontrava idrocefalia triventricolare. La paziente veniva sottoposta a III ventricolo-cisterno stomia (ETV) ed una RM a 22 mesi mostrava riduzione dell'idrocefalia.
La bambina giungeva alla nostra osservazione all'età di 11 anni con lieve disabilità intellettiva, deficit dell'apprendimento e disturbi del comportamento di tipo oppositivo, facile irritabilità, saltuari episodi di cefalea occipitale.
Una nuova RM mostrava volume superiore alla norma del verme e degli emisferi cerebellari causanti ridotta ampiezza degli spazi liquorali in fossa cranica posteriore. Le tonsille cerebellari erano dislocate in basso (**Fig. 1**) e le folia affastellate tra loro in assenza di displasia e/o alterazioni di segnale. Il IV ventricolo e l'acquedotto di Silvio erano ridotti di calibro per l'effetto massa causato dall'ingrandimento cerebellare ed il sistema ventricolare sopratentoriale era ancora lievemente dilatato (**Fig. 2**), ma la ETV normofunzionante. La sostanza bianca sopratentoriale ed il corpo calloso erano normali. Veniva posta diagnosi di macrocerebellum che rimaneva stabile nei *follow-up* RM a 14 e 17 anni.
Lo studio genomico eseguito mediante *Whole Exome Sequencing* (WES) ha rilevato unicamente una variante *frameshift de novo* nel gene CAPN2 in eterozigosi (c.876 del G, p.GluaspfsTer16) che ancora oggi non è associata ad alcuna patologia e considerata di classe 3, variante di significato incerto (*variant of uncertain significance*, VOUS).

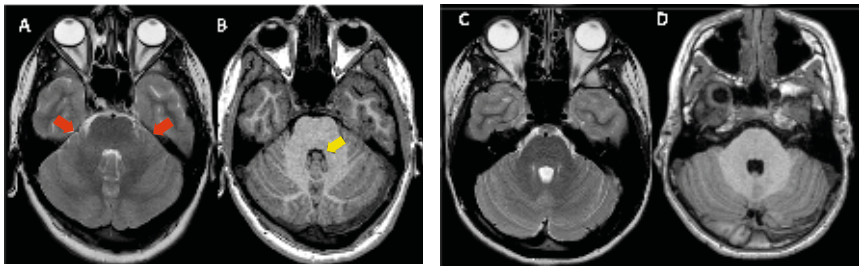
La RM mostrava tonsille cerebellari dislocate in basso e folia affastellate tra loro in assenza di displasia e/o alterazioni di segnale

fig. 1 **TFE T1w 3D sui piani sagittali e coronali della paziente (A-C) e di un soggetto sano di pari età e sesso (B-D)**



Il verme è ingrandito e postero-inferiormente «abbracciato» dagli emisferi cerebellari anche questi ingranditi (frecce rosse in A) con riduzione del calibro del IV ventricolo e dell'acquedotto di Silvio (frecce gialle in A e C). Le tonsille cerebellari sono dislocate in basso (frecce rosse in C).

fig. 2 **TSE T2 e TFE T1w 3D sui piani assiali della paziente (A-B) e di un soggetto sano di pari età e sesso (C-D)**



Il IV ventricolo è ridotto di calibro (freccia gialla in B) e le cisterne dell'angolo ponto-cerebellare sono completamente occupate dal cervelletto (frecce rosse in A).

Per l'anomala circolazione liquorale in fossa cranica posteriore, causata dall'ingrandimento cerebellare, la paziente presentava idrocefalia

Finora sono stati descritti solo 17 casi di macrocerebellum isolato (1-5), mentre l'ingrandimento cerebellare è stato riportato anche in alcune sindromi (megalencefalia con malformazioni capillari o MCAP, Sotos, Williams, Costello, Lhermitte-Duclos) e patologie neurometaboliche (malattia di Alexander, fucosidosi, mucopolisaccaridosi di tipo I e II, acondroplasia) (2,6,7).

Nei casi di macrocerebellum isolato possono associarsi ritardo globale dello sviluppo, disabilità intellettiva, ritardo del linguaggio, una grave e precoce ipotonia, aprassia oculomotoria (1), assente/ritardata mielinizzazione della sostanza bianca cerebrale. L'epilessia è stata riportata in 5/17 casi, mentre varianti fenotipiche della facies sono state riscontrate in 9/17 casi. Sino ad ora riportate in alcune forme isolate di macrocerebellum l'ipo-disgenesia o l'agenesia del corpo calloso. L'idrocefalia viene correlata ad una anomala circolazione liquorale in fossa cranica posteriore causata dall'ingrandimento cerebellare, come nella nostra paziente, o a stenosi membranosa dell'acquedotto, con erniazione o meno delle tonsille cerebellari (2). In alcuni casi di macrocerebellum, sia isolato che sindromico (Costello, MCAP, Lhermitte-Duclos), la crescita cerebellare è progressiva, da cui la necessità di *follow-up* RM, mentre in altri è stabile (4).

Sebbene l'etiopatogenesi del macrocerebellum isolato sia ancora sconosciuta, è stato ipotizzato (1,3,5) che non si tratti di una manifestazione primaria cerebellare, ma piuttosto di un epifenomeno legato ad un anomalo sviluppo cerebrale dovuto a malfunzionamento dei *pathways* che lo controllano. Secondo *Poretti e colleghi* (3) la progressività dell'anomalia e l'ispessimento della sostanza grigia corticale degli emisferi cerebellari da loro riscontrata potrebbero essere causate dall'aumentata crescita delle cellule granulari, che fisiologicamente svolgono un ruolo fondamentale nella crescita cerebellare anche dopo la nascita.

Bibliografia

1. Bodensteiner JB, Schaefer GB, Keller GM, et al. Macrocerebellum: Neuroimaging and clinical features of a newly recognized condition. J Child Neurol. 1997;12(6):365-8.
2. Pichiecchio A, Di Perri C, Arnoldi S, et al. Cerebellum enlargement and corpus callosum agenesis: a longitudinal case report. J Child Neurol 2011, 26(6):756-760.
3. Poretti A, Mall V, Smitka M, et al. Macrocerebellum: Significance and pathogenic considerations. Cerebellum 2012;11(4):1026-1036.
4. Seeley AH, Durham MA, Micale MA, et al. Macrocerebellum, epilepsy, intellectual disability, and gut malrotation in a child with a 16q24.1-q24.2 contiguous gene deletion. Am J Med Genet A 2014;164A(8):2062-8.
5. D'Arco F, Ugga L, Caranci F, et al. Isolated macrocerebellum: description of six cases and literature review. Quant Imaging Med Surg. 2016;6(5):496-503.
6. Alqahtani E, Huisman GM, Boltshauser E, et al. Mucopolysaccharidoses type I and II: new neuroimaging findings in the cerebellum. Eur J Paediatr Neurol 2014;18(2):211-7.
7. Pascoe HM, Yang JY-M, Chen J, et al. Macrocerebellum in Achondroplasia: A Further CNS Manifestation of FGFR3 Mutations? Am J Neuroradiol 2020, 41 (2) 338-342.

Paolo Fontana[1], Fortunato Lonardo[1], Francesca Del Vecchio Blanco[2], Margherita Russo[2]
[1]Genetica Medica - A.O.R.N. San Pio, Benevento; [2]Genetica Medica - AOU Policlinico, Università degli Studi della Campania "L. Vanvitelli"



Sindrome CODAS: una nuova entità nosologica da considerare in diagnosi differenziale per cataratta congenita

Giungeva a visita genetica una bambina di 33 mesi, nata da una seconda gravidanza di genitori non consanguinei; la prima gravidanza era terminata con un aborto spontaneo.
La bambina era nata da taglio cesareo d'elezione a termine di una gravidanza normodecorsa. Il peso alla nascita era di 3,720 Kg (+0,7 DS); la lunghezza 51 cm (+0,53 DS); la circonferenza cranica 35,5 cm (+1,31 DS). All'età di tre mesi la paziente aveva ricevuto diagnosi di cataratta congenita bilaterale, trattata chirurgicamente. Agli ultimi controlli si segnalano anche strabismo bilaterale e nistagmo.
Intorno all'anno di età era stato intrapreso un *follow-up* neuropsichiatrico per ritardo dello sviluppo psicomotorio ed ipotonia assiale. Una risonanza magnetica encefalica evidenziava una atrofia cerebellare, con interessamento sia del verme che degli emisferi. Gli EEG segnalano invece anomalie epilettiformi sui due emisferi, sebbene fino ad ora la bambina non abbia manifestato episodi critici. Tra i vari controlli si segnalano anche potenziali evocati uditivi (*Auditory Brainstem Response*, ABR), ecografia cardiaca ed ecografia addominale, tutti nella norma. Nel corso del tempo il ritardo psicomotorio si è reso più evidente: il linguaggio è povero, ma presente; persiste l'ipotonia, seppur più sfumata in seguito alle terapie; la deambulazione è difficoltosa, anche per via della ridotta capacità visiva. Attualmente la bambina pratica fisiokinesiterapia, psicomotricità, logopedia.

L'analisi molecolare evidenziava la presenza di due varianti del gene* LONP *consentendo la diagnosi di questa condizione sindromica molto rara

Al nostro esame clinico (**Fig. 1**) rilevavamo una lunghezza di 91 cm (-0,5 DS), un peso di 13,1 Kg (-0,1 DS), una circonferenza cranica di 48 cm (-0,2 DS), atteggiamento scoliotico, ipotonia, andatura atassica, piede talo-valgo bilaterale, linguaggio molto povero e limitato ad alcune paroline, carattere socievole. Si procedeva in prima battuta con uno SNP-array, da cui non emergevano riarrangiamenti patogenetici. In seguito veniva eseguito un esoma clinico, che evidenziava uno stato di eterozigosi composta del gene *LONP1*: c.1752C>A (esone 11), p.Asn584Lys (paterna) e c.2345C>T (esone16), p.Thr782Ile (materna).
La presenza di due varianti del gene *LONP*, ha consentito di confermare la diagnosi di una condizione sindromica molto rara nota come sindrome CODAS (MIM 600373).

fig. 1 **La paziente**



La sindrome CODAS

L'acronimo CODAS sta per "*Cerebral, Ocular, Dental, Auricular, Skeletal anomalies*" ed è stato coniato per indicare una rara patologia monogenica, autosomica recessiva, associata all'interessamento dei suddetti organi e apparati, e secondaria ad una disfunzione mitocondriale dovuta a varianti con perdita di funzione del gene *LONP1*.

Il primo lavoro scientifico in cui viene utilizzata l'espressione "*CODAS syndrome*" risale al 1991, quando *Shebib e colleghi* descrissero un bambino con ritardo psicomotorio, cataratta bilaterale, ptosi palpebrale, solco mediano nasale, orecchie malformate, ipoacusia neurosensoriale, anomalie dei denti, bassa statura, anomalie di ossificazione vertebrale, displasia dell'anca. Negli anni successivi le ulteriori segnalazioni di questa condizione sono state pochissime, a conferma della rarità del disordine.

Prima che venisse identificato il gene malattia la diagnosi era essenzialmente clinica e venivano pertanto diagnosticati come CODAS soltanto i pazienti con una facies molto peculiare e tipica di questa condizione.

Decorso clinico

Alla nascita i bambini presentano in genere delle orecchie a basso impianto, accartocciate e con elice ripiegato, un ponte nasale piatto con un solco verticale mediano, ptosi palpebrale, epicanto, in alcuni casi microcefalia. Tra i 2 e i 6 mesi di vita si sviluppa rapidamente una cataratta nucleare bilaterale. I denti erompono in ritardo, hanno spesso una conformazione anomala, con protrusioni dello smalto a partire dalla punta delle cuspidi.

Nel primo anno di vita emerge un ritardo psicomotorio, spesso moderato o grave, che può associarsi ad ipotonia e, talvolta, ad epilessia. Le anomalie scheletriche comprendono bassa statura, displasia metafisaria ed epifisaria, scoliosi, ginocchio valgo. In circa la metà dei casi è stata riportata una ipoacusia neurosensoriale. Nella sua forma classica sono rare le complicanze gravi, tra cui va segnalato un aumentato rischio di ostruzione laringea nei primi giorni di vita. Vi sono però alcune forme atipiche con prognosi meno favorevole.

I segni caratteristici comprendono ritardo psicomotorio, cataratta bilaterale, anomalie scheletriche e dei denti, ipoacusia neurosensoriale

Il gene *LONP1*

Nel 2015 è stato identificato il gene-malattia della sindrome CODAS. Il gene *LONP1* (19p13.3, MIM 605490) codifica per la proteasi mitocondriale ATP-dipendente Lon, la quale esercita una funzione proteolitica ed agisce prevalentemente nei mitocondri, dove contribuisce allo smaltimento delle proteine danneggiate, ossidate o mal ripiegate, e alla preservazione del corretto numero di copie di DNA mitocondriale. La proteasi Lon possiede anche una attività di proteina chaperone e favorisce l'assemblaggio dei complessi della catena respiratoria mitocondriale.

La perdita di funzione del gene *LONP1* determina, a livello cellulare, una ridotta quantità di DNA mitocondriale, un malfunzionamento della catena respiratoria mitocondriale, un difetto di produzione di ATP e del trasporto mitocondriale. Il gene è espresso anche a livello del nucleo dove partecipa alle risposte cellulari allo stress ossidativo indotto da radicali liberi dell'ossigeno (ROS).

Diagnosi differenziale

Il quadro clinico è molto peculiare e differisce quasi sempre dalla tipica presentazione delle malattie mitocondriali, che per solito si associano a grave acidosi lattica e coinvolgimento muscolare, neurologico, epatico, oculare. Nella sindrome CODAS invece le caratteristiche faciali, dentali e scheletriche sono considerate patognomoniche.

Spesso nei primi mesi di vita la cataratta è l'unico segno clinico, per cui la condizione può andare in diagnosi differenziale con le forme di cataratta congenita isolata.

Quando le caratteristiche faciali sono invece più marcate la diagnosi differenziale è con altre sindromi genetiche come la Kabuki, per il distretto oculare, o la CHARGE, per l'aspetto delle orecchie.

Quando il coinvolgimento scheletrico è precoce può insorgere il sospetto di alcune displasie ossee tra cui la condrodisplasia puntata.

La presa in carico multidisciplinare richiede il coinvolgimento neuropsichiatrico, oculistico, odontoiatrico, audiologico e ortopedico

Forme atipiche

In seguito alla identificazione del gene-malattia e all'avvento del sequenziamento NGS in diagnostica, sono state identificate varianti patogenetiche del gene *LONP1* anche in pazienti che, dal punto di vista clinico, non avrebbero indotto al sospetto di sindrome CODAS. È evidente che varianti differenti in siti differenti della proteina determinano una notevole variabilità del fenotipo. Sono stati descritti, ad esempio, pazienti con sintomatologia più sfumata, interessamento neurologico lieve e assenza delle tipiche caratteristiche ossee e dentarie. In altri pazienti è stato osservato un coinvolgimento esclusivamente neurologico, con disabilità intellettiva severa, ipotonia e atrofia cerebellare progressiva. Alcune specifiche varianti del gene *LONP1* sono state invece associate a cataratta congenita isolata. Infine, ci sono state alcune recenti segnalazioni di pazienti CODAS con quadro clinico molto più simile ad altre malattie mitocondriali, con acidosi lattica congenita, ipotonia profonda, debolezza muscolare, disabilità intellettiva grave, atassia.

Diagnosi, trattamento e rischio di ricorrenza

La diagnosi è esclusivamente molecolare, con analisi specifica del gene *LONP1* nei casi familiari o quando il quadro clinico è molto eclatante, oppure, nella maggior parte dei casi, mediante sequenziamento dell'esoma o del genoma. Il trattamento è sintomatico e prevede un approccio multidisciplinare. È richiesto il *follow-up* da parte del neuropsichiatra infantile, dell'oculista, dell'odontoiatra, dell'audiologo, dell'ortopedico.

Trattandosi di una patologia recessiva, tutti i pazienti con sindrome CODAS sono omozigoti oppure eterozigoti composti per varianti patogenetiche del gene *LONP1*. In genere i soggetti affetti hanno due genitori entrambi eterozigoti per una variante nel gene *LONP1*. In queste coppie il rischio di ricorrenza per gravidanze successive è del 25%.

Bibliografia

1. Dikoglu E, Alfaiz A, Gorna M, et al. Mutations in LONP1, a mitochondrial matrix protease, cause CODAS syndrome. Am J Med Genet A. 2015;167(7):1501-9.
2. Strauss KA, Jinks RN, Puffenberger EG, et al. CODAS syndrome is associated with mutations of LONP1, encoding mitochondrial AAA+ Lon protease. Am J Hum Genet. 2015;96(1):121-35.
3. Inui T, Anzai M, Takezawa Y, et al. A novel mutation in the proteolytic domain of LONP1 causes atypical CODAS syndrome. J Hum Genet. 2017;62(6):653-655.
4. Khan AO, AlBakri A. Clinical features of LONP1-related infantile cataract. J AAPOS. 2018;22(3):229-231.
5. Peter B, Waddington CL, Oláhová M, et al. Defective mitochondrial protease LonP1 can cause classical mitochondrial disease. Hum Mol Genet. 2018;27(10):1743-1753.

Sara Gamba
Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS, Centro di Ricerche Cliniche per le Malattie Rare Aldo e Cele Daccò, Ranica (BG)



Infermieri di ricerca nelle malattie rare

Il valore della ricerca scientifica e della sperimentazione clinica è riconosciuto dal Codice Deontologico delle Professioni Infermieristiche (1), ma quale ruolo svolgono gli infermieri in questo ambito? E, soprattutto, nel panorama nazionale e internazionale possiedono adeguata formazione per occuparsi di studi clinici, particolarmente complessi nelle malattie rare?

Va ricordato che l'ambito nel quale si è per prima sviluppata la figura dell'infermiere di ricerca è stato quello oncologico (2). Nel tempo, la letteratura scientifica si è arricchita di contributi (3-11) volti a descriverne le competenze in differenti sistemi sanitari e scenari clinici (**Tab. 1**).

Per quanto riguarda le malattie rare, l'analisi dei siti web delle 24 Reti di Riferimento Europee (*European Reference Networks*, ERN) evidenzia che proprio agli infermieri è dedicata una florida attività di formazione.

Le finalità delle ERN comprendono il facilitare la discussione su malattie rare complesse, la condivisione di buone pratiche e la promozione di formazione, informazione e ricerca.

L'eterogeneità delle malattie considerate richiede peraltro una programmazione di percorsi diagnostico-terapeutici e assistenziali altamente specializzati e questi *network* non possono esimersi da un approccio multidisciplinare e multiprofessionale.

***Favorire la rappresentanza degli infermieri nelle ERN all'interno di gruppi multidisciplinari apporterebbe un valore aggiunto allo stesso* network**

In tale panorama, fra gli operatori attivi nei Centri che aderiscono alle ERN (*Health Care Providers*, HCP; *Affiliated Partner*, AP) si nota purtroppo l'assenza di infermieri, mentre hanno questo tipo di professionalità alcuni dei rappresentanti dei pa-

tab. 1 **I differenti ruoli degli infermieri nella ricerca clinica**

Ruolo	Principali responsabilità
Professionista sanitario che eroga assistenza diretta	Gestire l'assistenza diretta al paziente che partecipa allo studio clinico
Professionista sanitario coordinatore della ricerca	Coordinare le attività quotidiane degli studi clinici in corso nella propria struttura sanitaria/Centro di ricerca
Professionista sanitario con competenze cliniche avanzate	Erogare prestazioni di assistenza infermieristica avanzata ai pazienti che partecipano allo studio clinico
Manager	Svolgere funzione di leadership per lo staff infermieristico coinvolto negli studi clinici specifici
Formatore	Svolgere attività formative ed educative nell'ambito della ricerca clinica
Ricercatore	Condurre attività di ricerca scientifica per gli ambiti di competenza
Monitor di ricerca	Garantire che le sperimentazioni cliniche siano eseguite in accordo al protocollo sperimentale, alla Buona Pratica Clinica (GCP) e alla normativa vigente applicabile
Esperto degli aspetti regolatori	Contribuire a mantenere elevati standard di integrità, qualità ed etica della ricerca clinica
Garante degli aspetti etici	Supportare il coordinamento di Comitati di Revisione degli studi clinici e la redazione di dossier alle autorità competenti e ai Comitati Etici

Modificato da Ness E. Asia Pac J Oncol Nurs. 2020

zienti (*European Patient Advocacy Group*, e-PAG).
Il contributo degli infermieri nelle reti ERN non è quindi correlato alla loro specifica competenza e favorirne la rappresentanza in gruppi di lavoro multiprofessionali apporterebbe un valore aggiunto al *network* stesso.
L'infermieristica moderna si basa sull'utilizzo di metodologie validate, flessibili e adattabili al contesto clinico in cui opera, pianificate per obiettivi e interventi mirati e verificati. Tali processi sono quindi parte di un approccio con metodo scientifico, applicabile alle problematiche di salute più comuni, così come ai peculiari bisogni di cura delle persone con malattie rare.
Per quanto riguarda la formazione accademica, è senz'altro necessario potenziarne i percorsi: gli studenti in infermieristica sono fra quelli che hanno minore possibilità di ricevere informazioni sulle malattie rare (12).
Che sia giunto il tempo di agire su tale aspetto, in Europa e non solo, lo descrive anche un recente lavoro nel quale questo *gap* di conoscenze è evidenziato a più livelli, comprendendo studenti in discipline sanitarie, infermieri e medici (13).

tab. 2 **Infermieri di ricerca: principali tappe normative e formative**

Anno	Evento normativo/formativo di interesse
1960	Nascono i *NIH General Clinical Research Centers* - NIH-GCRCs in ambito oncologico
1983	Primo meeting GCRCs: standard di formazione del *Clinical Research Nurse* - CRN in oncologia
1986	Nasce l'*US National Institute of Nursing Research* - NINR (986 Public Law 99-158)
1992	Avvio del Corso per infermieri di ricerca clinica - Istituto Mario Negri
1994	*European Oncology Nurses Study Group* - EORTC survey
2000	L'NIH-GCRCs include CRN di Istituti di ricerca oncologica esterni ai NIH (provenienti da UK e Irlanda)
2006	Nasce il NIH National *Clinical Research Nursing Consortium* Prima edizione Master di I° Livello in Ricerca Clinica - Università di Milano (rivolto anche agli infermieri)
2008	Pubblicazione *UK Competency Framework for Clinical Research Nurses*
2009	Nasce l'*International Association of Clinical Research Nurses* – IACRN
2014	Prima edizione del Master di I° Livello in Malattie Rare – Università di Torino (rivolto anche agli infermieri)
2015	Determina AIFA 809/2015: l'infermiere di ricerca nello staff delle strutture che svolgono studi clinici di Fase I
2016	*American Nurses Association* - ANA: • riconoscimento della specialità infermieristica applicata alla ricerca clinica • approvazione dei campi di applicazione e degli standard di pratica infermieristica dei CRN
2017	Avvio delle attività di 24 *European Reference Networks* - ERN (training e formazione rivolti anche agli infermieri)
2019	Codice Deontologico delle Professioni Infermieristiche - FNOPI: conferma il riconoscimento del valore della ricerca clinica e il ruolo dell'infermiere
2021	UK *Rare Diseases Framework Policy Paper*: gli infermieri sono fra i destinatari di attività formative specifiche per malattie rare IACRN *Clinical Research Nursing Core Curriculum* – Prima edizione
2023	IACRN *Clinical Research Nursing Core Curriculum* – Seconda edizione (novembre 2023 in corso di redazione)

Dando uno sguardo alla situazione italiana, implementare la formazione universitaria e promuovere l'aggiornamento degli operatori sanitari sulle malattie rare, è fra gli obiettivi del Piano nazionale malattie rare 2023-2026.
Inoltre, fra i requisiti minimi richiesti da AIFA alle strutture sanitarie per svolgere studi clinici di Fase I, viene indicata "la presenza nell'organico di almeno un infermiere di ricerca con titolo [...] e documentata formazione [...] nelle *Good Clinical Practice* (GCP)" – (Determina n.809/2015).
Effettivamente, sono disponibili percorsi post-laurea (Master di I° e II° Livello) rivolti anche agli infermieri, dedicati alla ricerca clinica e alle malattie rare. L'obiettivo è raggiungere competenze elevate, sensibilizzando alla cultura della ricerca e dell'innovazione, secondo standard qualitativi come quelli previsti dalle GCP.

Poiché gli studenti in infermieristica sono fra quelli che ricevono meno informazioni sulle malattie rare è fondamentale potenziare la loro formazione accademica

Gli infermieri del Mario Negri appartengono a pieno titolo al team sanitario grazie alle competenze maturate in 30 anni di sperimentazione clinica nell'ambito delle malattie rare

In **Tabella 2** è proposta una panoramica delle principali disposizioni e tappe formative degli infermieri di ricerca.
Occuparsi di ricerca clinica, anche per gli infermieri, significa dare voce a risposte inevase, chiarire dubbi e verificare processi.
Se possibile, "l'avventura" è resa più complessa quando si studiano le malattie rare.
Presso il Centro di Ricerche Cliniche per le Malattie Rare Aldo e Cele Daccò dell'Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS, da circa 30 anni gli infermieri di ricerca fanno parte del team sanitario. Sono professionisti che hanno sviluppato e affinato competenze in diversi ambiti della sperimentazione clinica, con particolare riferimento ai progetti sulle malattie rare studiate presso il Centro (https://www.marionegri.it/).
Attualmente, sono infermieri di ricerca i responsabili di 2 Unità Complesse che si occupano, ad esempio, del mantenimento di registri di patologie rare e della *helpline* istituzionale del Centro di Coordinamento Regionale, e della gestione degli aspetti regolatori, etici e legali correlati alla sperimentazione clinica.
In letteratura vi sono spunti di riflessione e contributi alla ricerca apportati dagli infermieri per i malati rari. Grazie all'impiego di strumenti validati, l'infermiere può ad esempio raccogliere le narrazioni del paziente e dei suoi familiari, documentandone i bisogni psico-sociali correlati alla malattia (14).
Il disegno è fra gli strumenti utilizzati da *Livermore e colleghi* in uno studio qualitativo che descrive le esperienze di bambini e ragazzi con dermatomiosite (**Fig. 1**)(15).
Accanto ad analisi strutturate come quelle citate, resta naturalmente l'esperienza dei professionisti che ogni giorno si impegnano al fianco dei malati rari.

fig. 1 **L'impatto della malattia sul proprio corpo disegnato da un bambino con dermatomiosite**



Livermore P et al. Pediatr Rheumatol Online J. 2019

fig. 2 **Disegno donato da un piccolo paziente alla propria infermiera**



Bergamo, 2018

Ecco perché ci lasciamo sorprendere dal disegno donato da un bimbo con malattia rara alla propria infermiera di ricerca (**Fig. 2**).
Raggiungere una alleanza (non solo terapeutica!) con questi piccoli pazienti, è una risorsa ... più unica che rara.

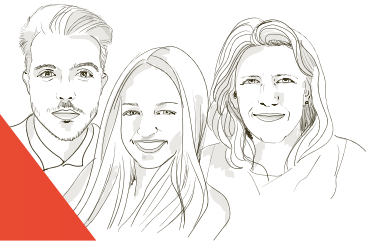
Bibliografia

1. Codice Deontologico delle Professioni Infermieristiche, approvato dal Comitato Centrale della Federazione e dal Consiglio Nazionale degli Ordini delle Professioni Infermieristiche – FNOPI; seduta del 12 e 13 Aprile 2019.
2. Arrigo C, Gall H, Delogne A, et al. The involvement of nurses in clinical trial: results of the EORTC Oncology Nurses Study Group survey. Cancer Nurs. 1994;17(5):429-433.
3. Purdom MA, Petersen S, Haas BK. Results of an Oncology Clinical Trial Nurse. Role Delineation Study. Oncol Nurs Forum. 2017;44(5):589-595.
4. Lubejko B, Good M, Weiss P, et al. Oncology clinical trials nursing: developing competencies for the novice. Clin J Oncol Nurs. 2011;15(6):637-43.
5. Mori C, Mullen N and Hill EE (2007) Describing the Role of the Clinical Research Nurse. Research and Practice, 8, 220-228.
6. NIH Clinical Center. (2020). Nursing at the NIH Clinical Center. Clinical nurse research roles. https://clinicalcenter.nih.gov/nursing/careers/roles.html
7. Granger BB, Bryant R, Crow A, et al. A scoping review of outcomes of operational success for nurse scientists in clinical practice settings. Nurs Outlook. 2022;70(2):247-258.
8. Negrisolo A, Cellura M. Indagine descrittiva sulle conoscenze e aspettative degli infermieri dell'Azienda Ospedaliera di Padova coinvolti in sperimentazioni cliniche. Assistenza Infermieristica e Ricerca, 2001, 20,1.
9. Scafati V, Lancianesi S, Raffaele B, et al. Indagine descrittiva sulle conoscenze, sulle opinioni e sulle aspettative degli infermieri ospedalieri dell'Azienda USL Roma C coinvolti in sperimentazioni cliniche. Professioni infermieristiche, 2004, 57,1.
10. Catania G, Poirè I, Dozin B, et al. Validating a measure to delineate the clinical trials nursing role in Italy. Cancer Nurs. 2008;31(5):E11-5.
11. Lönn BB, Hörnsten Å, Styrke J, et al. Transitioning to the clinical research nurse role - A qualitative descriptive study. J Adv Nurs. 2022;78(11):3817-3829.
12. Domaradzki J, Walkowiak D. Knowledge and attitudes of future health-care professionals toward rare diseases. Front Genet. 2021; 12:639610.
13. Tumiene B, Peters H, Melegh B, et al. Rare disease education in Europe and beyond: time to act. Orphanet J Rare Dis. 2022;17(1):441.
14. Lyon ME, Wiener L. Special Issue: Psychosocial Considerations for Children and Adolescents Living with a Rare Disease. Children (Basel). 2022;9(7):1099.
15. Livermore P, Gray S, Mulligan K, et al. Being on the juvenile dermatomyositis rollercoaster: a qualitative study. Pediatr Rheumatol Online J. 2019;17(1):30.

Siti web istituzionali consultati (al 06 ottobre 2023)

- American Nurses Association, ANA - *https://www.nursingworld.org/*
- Oncology Nursing Society, ONS - *https://www.ons.org/oncology-clinical-trials-nurse-competencies*
- National Institute of Nursing Research, NINR - *https://www.ninr.nih.gov/*
- Agenzia Italiana del Farmaco, AIFA - *https://www.aifa.gov.it/*

Lorenzo Silva[1], Elisabetta Coda[2], Laura Cristina Canavoso[2]
[1]SC Farmacia Aziendale, ASST Spedali Civili di Brescia; [2]S.C. Farmacie Ospedaliere - ASL Città di Torino



Vosoritide: terapia innovativa per l'acondroplasia

L'acondroplasia (ACH) è una malattia genetica rara appartenente alle displasie scheletriche primitive associate a micromegalia, che causa nanismo sproporzionato. La prevalenza è di circa 1/25.000 nati vivi e per l'80% è una mutazione genetica spontanea: l'iperattivazione del gene codificante per il recettore del fattore di crescita dei fibroblasti 3 (FGFR3) determina una crescita ossea ridotta.

Meccanismo d'azione

Vosoritide è un medicinale biotecnologico per il trattamento dell'acondroplasia in pazienti con epifisi non chiuse e diagnosi confermata geneticamente. È un analogo ricombinante modificato del peptide natriuretico di tipo C (CNP) umano che agisce per ripristinare la condrogenesi attraverso il suo legame con il recettore B del peptide natriuretico (NPR-B), inibendo a valle l'anomala attività di FGFR3. Pertanto, agisce da regolatore positivo della crescita dell'osso endocondrale favorendo la proliferazione e differenziazione dei condrociti (**Fig. 1**).

Il trattamento è somministrato come iniezione sottocutanea giornaliera ad una dose compresa tra 15 e 30 µg/kg fino a quando la crescita del paziente è inferiore a 1,5 cm/anno.

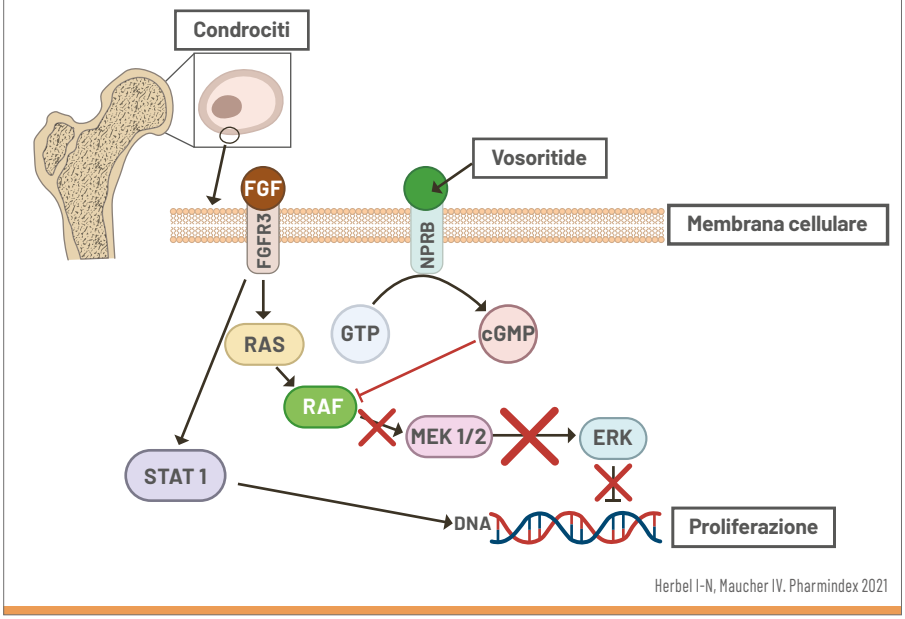
Erogazione, prescrizione ed innovatività

Vosorotide gode di rimborsabilità H (ospedaliero) e prevede, ai fini dell'erogazione a carico del Servizio sanitario nazionale (SSN), la prescrizione tramite compilazione del registro di monitoraggio AIFA *web-based* a carico dei Centri autorizzati.

Appartiene ai farmaci orfani, medicinali destina-

Vosoritide agisce da regolatore positivo della crescita dell'osso endocondrale favorendo proliferazione e differenziazione dei condrociti

fig. 1 **Meccanismo d'azione di vosoritide**



Herbel I-N, Maucher IV. Pharmindex 2021

ti alla diagnosi, prevenzione e trattamento delle malattie rare. In virtù delle sue caratteristiche, vosoritide ha ottenuto da AIFA il riconoscimento dell'innovatività piena il 13/09/22 per la fascia d'età compresa tra 5 e 14 anni e in data 12/07/23 l'innovatività è stata estesa anche ai pazienti tra 2 e 5 anni. Ciò garantisce l'accesso al Fondo unico dei farmaci innovativi (D.L. 25/05/21,n.73), che sostiene i singoli enti al rimborso delle spese sostenute per l'acquisto dei medicinali innovativi, attraverso quote rendicontate su questo Fondo.
Si evidenzia inoltre che l'utilizzo del farmaco nella categoria di pazienti con età compresa tra 4 mesi e 2 anni è autorizzato, ma attualmente non rimborsato dal SSN.

Efficacia e studi registrativi

L'efficacia del farmaco nel trattamento dell'acondroplasia è stata dimostrata in studi clinici su bambini di età compresa tra 5 e 17 anni con mutazione FGFR3 confermata.
In uno studio di Fase 3, vosoritide ha aumentato significativamente la velocità di crescita annualizzata (AGV) di 1,57 cm/anno (IC95% 1.22-1.93) e l'altezza Z-score, con una differenza tra i gruppi di +0,28 (IC95% 0.17-0.39).
Nel relativo studio di estensione in aperto di un anno, l'AGV è aumentata ulteriormente, passando da 4,26 cm/anno a 5,52 cm/anno nei bambini inizialmente randomizzati a vosoritide e da 3,81 cm/anno a 5,43 cm/anno nei pazienti che hanno assunto vosoritide dopo il placebo.

Il farmaco permette ai bambini con acondroplasia di raggiungere un'altezza simile a quella dei coetanei non affetti dalla patologia

Risultati incoraggianti sono stati ottenuti in uno studio globale di Fase 2 su bambini con età ≤ 2 anni, nel quale vosoritide ha aumentato l'AGV di 0,92 cm/anno (IC95% 0.24-1.59) e lo Z-score dell'altezza di 0,30 SD (IC95% 0.07-0.54).
Tuttavia, sono ancora necessari studi per valutare l'efficacia di vosoritide su altre caratteristiche cliniche dell'acondroplasia, i.e. la stenosi del canale rachideo, le deformità scheletriche e gli aspetti otorinolaringoiatrici.

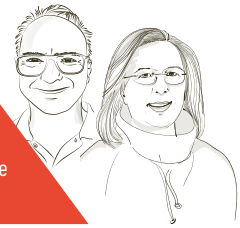
Conclusione

Il farmaco offre una nuova speranza per bambini affetti da ACH, permettendo loro di raggiungere un'altezza simile a quella dei coetanei non affetti dalla patologia. L'elevata richiesta ha determinato uno stato di carenza del medicinale stimata fino a maggio 2024, mobilitando AIFA a rilasciare l'autorizzazione all'importazione per analogo autorizzato all'estero.
Vosoritide è un farmaco relativamente nuovo che richiede ulteriori studi per comprenderne appieno i benefici e i rischi. Tuttavia, i risultati emersi finora dimostrano il significativo impatto sulla vita dei bambini con acondroplasia.

Bibliografia

- Circolare G1.2023.0026611 del 12/07/2023.
- Riassunto Caratteristiche Prodotto Voxzogo.
- https://www.aifa.gov.it/farmaci-innovativi
- Chan ML, Qi Y, Larimore K, et al. Pharmacokinetics and Exposure–Response of Vosoritide in Children with Achondroplasia. Clin Pharmacokinet. 2022; 61(2):263–280.
- Duggan S. Vosoritide: First Approval. Drugs. 2021;81(17):2057-2062.
- Savarirayan R, Wilcox WW, Harmatz P, et al. A Randomized Controlled Trial Of Vosoritide In Infants And Toddlers With Achondroplasia. J Endocr Soc. 2022; 6(1): A591–A592.

Simone Baldovino[1], Erica Daina[2]
[1]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; [2]Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS, Centro di Ricerche Cliniche per le Malattie Rare Aldo e Cele Daccò, Ranica, Bergamo



Medicina di precisione e malattie rare

Why rare disease needs precision medicine-and precision medicine needs rare disease.
Might M, Crouse AB. Cell Rep Med. 2022 Feb 15;3(2):100530.

Riassunto
Sebbene le difficoltà nella diagnosi e nel trattamento delle malattie rare rappresentino ancora oggi una sfida, l'avanzare della medicina di precisione rende concreta la possibilità che tale sfida non sia più inaccessibile come un tempo. Intesa nel senso più comune del termine, la medicina di precisione consiste nell'adattare il trattamento alle caratteristiche peculiari del singolo paziente.
Paradossalmente, la medicina di precisione trova più facilmente applicazione nel campo delle malattie rare. La relativa facilità dipende dall'elevata frequenza di un'anomalia genetica alla base di molte condizioni rare; in questi casi il difetto molecolare viene definito contestualmente alla diagnosi, e un genotipo che determina la malattia è esattamente il tipo di causa che la medicina di precisione mira a identificare in ogni paziente, raro o comune.
Due sono i possibili approcci alla medicina di precisione, che possono peraltro coesistere e svilupparsi in parallelo.
Con il percorso empirico, l'alterazione molecolare viene riprodotta in un modello che "ricopia" la condizione da studiare: può trattarsi di una linea originata a partire da cellule prelevate dal paziente, di una linea cellulare geneticamente modificata per riprodurne le caratteristiche, oppure di un organismo geneticamente modificato come un topo, un moscerino, un pesce zebra, un verme o un lievito. Tra gli esempi più significativi di successo dell'approccio empirico, il caso di un bambino affetto da rara patologia congenita della glicosilazione (PMM2-CDG), riprodotta in un modello nel quale è stato possibile testare l'efficacia di diversi principi attivi e selezionare epalrestat quale farmaco potenzialmente utile. La validità del successivo trattamento individualizzato nel piccolo paziente, ha poi aperto la strada per l'approvazione di uno studio più ampio in altri soggetti affetti dalla stessa patologia.
L'obiettivo dell'approccio razionale consiste invece nel comprendere le conseguenze di un meccanismo alterato e nel cercare di contrastarle con una terapia. Cercando di schematizzare, possiamo sostenere che alla base di una malattia genetica rara possano esserci quattro modalità di alterazione del meccanismo responsabile che può diventare:
- iperattivo
- deficitario
- assente, oppure
- acquisire un nuovo comportamento tossico.

Un numero crescente di studi si occupa di come correggere ogni tipo di meccanismo alterato e molti di essi si basano su analisi di tipo computazionale, in grado di individuare possibili approcci farmacologici con un costo aggiuntivo minimo o nullo.
Oltre all'identificazione di molecole potenzialmente utili, l'approccio razionale può anche suggerire il disegno di terapie dirette al genoma, come oligonucleotidi antisenso, tecniche di *gene-editing* e terapie geniche. Lo sviluppo di un oligonucleotide antisenso personalizzato per il singolo paziente, anche se non applicabile su larga scala, dimostra che le terapie individualizzate dirette al genoma rappresentano un'opzione esplorabile.
Questi approcci empirici e razionali alla ricerca di terapie potranno essere in ultima analisi applicati ad ogni malattia (o paziente) per la quale siano identificabili le cause molecolari.

Commento

I progressi nel sequenziamento genomico hanno ampliato le possibilità di diagnosi di molte malattie rare, con aumento esponenziale nella definizione di nuove condizioni, spesso ultra-rare.

Allo stesso tempo, grazie all'enorme quantità di informazioni derivanti da epigenetica, transcrittomica, proteomica e metabolomica, la scienza ha ulteriormente migliorato le proprie capacità di caratterizzare i pazienti. È proprio la combinazione del progresso nei due settori - diagnostica e scienze omiche - che ha reso per la prima volta praticabile la medicina di precisione.

Applicare tali approcci più estesamente potrebbe allargare le possibilità di trattamento anche a molte patologie ancora intrattabili, nelle quali non è stato ancora individuato un marcatore bersaglio da colpire in modo mirato con un farmaco. Sta diventando sempre più evidente come la metodologia per la medicina di precisione, sviluppata all'interno della comunità delle malattie rare, possa avere implicazioni più ampie; basti pensare alle terapie a bersaglio molecolare approvate in ambito oncologico. Certo la diagnostica di precisione per le malattie comuni non ha ancora raggiunto la risoluzione del sequenziamento genomico, ma grazie alle ricerche in corso è immaginabile possano essere identificati bersagli molecolari individualizzati anche per molte di esse.

Lo studio delle malattie rare, accompagnato dalla messa a punto di infrastrutture e processi, ha contribuito a risolvere alcune delle sfide della medicina di precisione, aprendo la via per l'identificazione di terapie mirate che possano in ultima analisi giovare a tutti i pazienti.

Ora l'obiettivo si rivolge verso un'altra importante pietra miliare: essere in grado di influenzare farmacologicamente l'attività di ciascun gene del genoma umano.

Precision medicine for rare diseases: The times they are A-Changin'.

Amaral MD. Curr Opin Pharmacol. 2022 Apr;63:102201.

Riassunto

La *review* di Margarida Amaral pubblicata su un numero dedicato alle patologie dell'apparato respiratorio di *Current Opinion in Pharmacology* parte da quello che è l'obiettivo finale delle terapie per ogni malattia, ovvero trovare un trattamento causale che risulti curativo e non solo sintomatico.

A questo scopo è necessario comprendere meglio i meccanismi eziopatogenetici e le loro conseguenze. È quindi assolutamente necessaria una ricerca di base sui *pathway* molecolari compromessi. Questo vale anche per le malattie rare (MR) che, tuttavia rappresentano oltre 8.000 entità nosologiche caratterizzate da cause e meccanismi patogenetici molto differenti.

La maggior parte di queste patologie sono ultra-rare colpendo meno di 1 persona su 100.000. Circa il 70% delle MR sono di origine genetica (dovute sia a mutazioni germinali che somatiche) e buona parte presentano un'eredità mendeliana, con circa il 70% che ha un esordio pediatrico. Sono quasi sempre croniche e debilitanti e spesso provocano una morte prematura (circa il 30% dei bambini con MR muore prima dei cinque anni di età). Per circa il 94% di tutte le MR non esistono dei trattamenti causali e quindi l'articolo si propone di fornire degli spunti di riflessione a riguardo, concentrandosi sulle patologie mendeliane.

Il primo ostacolo nel trattamento adeguato delle MR monogeniche è la diagnosi, che costituisce ancora una sfida significativa. Una diagnosi precisa è il primo passo verso l'identificazione del difetto molecolare, o del gene causativo se ancora sconosciuto. Gli approcci genomici hanno dato un buon impulso per accelerare la diagnosi molecolare. Tuttavia, trovare una mutazione (o due in condizioni

recessive) nel gene causativo non equivale ad una diagnosi confermata. L'articolo si concentra sulla fibrosi cistica, una malattia recessiva relativamente frequente e paradigmatica in quanto ad oggi sono state segnalate circa 2.100 varianti genetiche del gene CFTR, ma di queste solo il 20% sono ritenute responsabili della malattia.
L'articolo si concentra su un approccio piuttosto innovativo, quello dei "teratipi", ovvero una classificazione delle mutazioni del gene CFTR basata sul loro difetto biologico comune, offrendo un sistema di inquadramento diagnostico e prognostico più preciso. L'articolo introduce sette teratipi del gene CFTR, ad esempio il teratipo I include mutazioni con stop prematuro che generano proteine troncate o attivano la distruzione dell'RNA decadimento mediato da nonsense, il teratipo II include mutazioni che alterano il *trafficking* della proteina CFTR alla membrana plasmatica, e così via.
L'identificazione del teratipo associato alle specifiche mutazioni offre notevoli vantaggi:

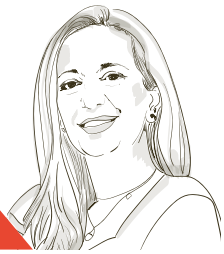
- migliora la diagnosi permettendo di identificare la causa molecolare e di predire la gravità del fenotipo clinico
- guida la scelta del trattamento consentendo di indirizzarlo verso il difetto biologico specifico, aumentando la selettività e l'efficacia ed infine
- promuove lo sviluppo di nuove terapie mirate a specifici teratipi, aprendo la strada a nuove strategie terapeutiche personalizzate.

L'approccio basato sui teratipi rappresenta un passo avanti significativo nella gestione della fibrosi cistica e di altre MR aprendo nuove possibilità per la ricerca di terapie sempre più efficaci che possono, in alcuni casi, estendersi anche a patologie differenti che presentano delle eziopatologie comuni, come la presenza di mutazioni di stop o alterazioni dell'apertura di canali ionici.
Infine, il lavoro evidenzia come lo scambio di informazioni sulle mutazioni che causano malattie attraverso registri e *database* internazionali, può aiutare a stabilire la diagnosi. Spesso la limitata quantità di risorse e di dati può però essere un ostacolo. Il *database* ClinVar, un archivio pubblico ad accesso gratuito, promosso dal NCBI (*National Center for Biotechnology Information*), che raccoglie informazioni sulla variazione genomica e la sua relazione con la salute umana, è una buona fonte di correlazione tra varianti genetiche umane e fenotipi clinici. Tuttavia, poiché non è dedicato a una malattia specifica, potrebbe perdere dettagli importanti.

Commento

L'introduzione del concetto di teratipi, come delineato nell'articolo, costituisce un significativo progresso nel campo della diagnosi e del trattamento delle malattie rare. Questa metodologia categorizza le mutazioni del gene CFTR, implicato nella fibrosi cistica, sulla base del loro specifico difetto biologico, fornendo così un sistema diagnostico e prognostico di maggiore precisione. Lo stesso concetto può poi essere facilmente applicato anche ad altre patologie rare di origine mendeliana.
L'identificazione del teratipo correlato alle peculiari mutazioni risulta essere di notevole vantaggio, poiché migliora la diagnosi, indirizza la scelta del trattamento e agevola lo sviluppo di nuovi trattamenti. Questo approccio basato sui teratipi consente l'implementazione di una medicina più precisa e personalizzata, migliorando l'assistenza ai pazienti e aprendo nuovi orizzonti per la ricerca di trattamenti sempre più efficaci.
Infine, l'articolo enfatizza l'importanza della condivisione dei dati e della collaborazione tra ricercatori e professionisti sanitari per accelerare lo sviluppo di nuove terapie.

Rita Treglia
Segretario di UNIAMO - Federazione Italiana Malattie Rare, Presidente di ANACC - Associazione Nazionale Angioma Cavernoso Cerebrale



Donne e rarità

C'è spesso qualcosa di me nelle vicissitudini che mi raccontano le madri di bimbi rari; è un *humus* di emozioni e coraggio che riconosco da una sfumatura della loro voce, da un esitare, dignitosamente, per non lasciarsi travolgere da quel senso di precarietà che è compagna di vita, dalla luce che caratterizza i loro occhi, quella luce che narra di speranza e di fatica, di dolore e di determinazione nella capacità di cogliere il senso stesso della propria vita, che è molto diversa da quella che avevamo immaginato noi stesse prima della nascita dei nostri figli.

Sono Rita Treglia, madre di due giovani uomini rari di cui uno non ancora diagnosticato e rara anch'io.

L'impatto col mondo delle malattie rare mi è stato attutito dal fatto che appartengo ad una famiglia dove erano già presenti delle persone con malattia rara. Mia nonna paterna, nonostante la distrofia retinica l'avesse resa cieca in giovane età, mi aveva insegnato che avere una vita "normale" era fattibile e mio cugino che, quando si ha una bambina con Smith Magenis, la quotidianità ruota intorno a lei e alla parola "programmazione" è il caso di dare nuovo significato.

Ho conosciuto presto i viaggi della speranza, a pochi mesi dalla nascita del mio primo figlio, il mantra del "tamponare i sintomi", quel senso di precarietà del domani che si è amplificato dopo la nascita del secondo figlio, con il quale abbiamo avuto maggiore "fortuna": siamo riusciti a giungere a diagnosi dopo sei anni e mezzo. Ero madre *caregiver* costretta a scegliere un lavoro che mi concedesse quell'elasticità di cui necessitavo nei momenti di fase acuta della patologia dell'uno o dell'altro o di entrambi i figli. Mentre i miei occhi mi davano da

ANACC
Associazione Nazionale
Angioma Cavernoso Cerebrale

Non sono stata costante nel prendermi cura del mio seno e dei miei occhi, ero concentrata sui miei figli, sullo studio, sul lavoro e non mi concedevo spazi per non perdere tempo

pensare e i colori tenuamente sbiadivano, nella mia famiglia altre due zie paterne, dopo mia nonna, si erano ammalate di cancro al seno. Io facevo prevenzione. No, non sono stata costante nel prendermi cura del mio seno e dei miei occhi, lo ammetto e non per essere severa con me stessa ma per comprendere meglio i punti nevralgici delle mamme *caregiver* di ragazze e ragazzi rari e fare luce sulle mie ombre. Ero concentrata sui figli, a studiare, lavorare, non mi concedevo spazi per non perdere tempo.

Nel 2013 nasceva ANACC (Associazione Nazionale Angioma Cavernoso Cerebrale), nel frattempo anche uno zio paterno si era ammalato di cancro alla prostata. Mi sono fatta assorbire anche dall'impegno dell'Associazione e da obiettivi che sono stati raggiunti con il DPCM del 12 gennaio del 2017, anno

in cui si ammalò di cancro al seno anche una mia giovanissima cugina paterna.
A quel punto mi sono rivolta al Centro che aveva in carico i miei parenti, convinta che il cancro fosse genetico, ma l'oncologa mi riferì che mai e poi mai avrei potuto ereditare il cancro al seno dalla "linea paterna". Nonostante le mie insistenze, la visita si concluse con le mie scuse nei confronti dell'oncologa che, trovandomi presuntuosa, mi consigliò di rivolgermi ad uno psicologo per le mie paure infondate dovute, secondo lei, al mio vissuto per la situazione dei miei figli e di studiare meno. Ero così frustrata che, nonostante nel Comitato Scientifico di ANACC ci fossero dei genetisti, non ho chiesto loro un parere. Questo fu un mio primo grave errore.
Ma si sa che c'è sempre un t zero, prima del primo errore, che possiamo identificare col momento in cui una malattia rara impatta su una mamma, su una famiglia.
L'anno successivo fu chiaro che avevo ereditato la distrofia retinica di nonna, questa diagnosi mi condizionò a non sprecare tempo: ero presa dai figli, dal lavoro, dall'Associazione, comunque il *check up* completo di ottobre era andato bene nonostante quella stanchezza strana attribuita allo stress. Questo fu un mio secondo grave errore: non stavo ascoltando il mio corpo.
Nell'aprile del 2019, in pieno preparativo di un convegno per ANACC, nel giro di una settimana il mio addome diventò globoso, urinavo sangue, avevo forti dolori addominali, mi sentivo sempre più stanca. La mia MMG mi licenziò dicendo che era un sintomo dovuto alla mia celiachia, concentrandosi su un unico sintomo: l'addome globoso. La fortuna era dalla mia: dopo pochi giorni incontrai una dottoressa del Comitato Scientifico ANACC che mi aveva vista la settimana prima, quando avevo il ventre piatto. Preoccupata dell' addome globoso mi sottopose a ecografia: avevo un versamento. Dopo due ore mi venne comunicata la diagnosi di carcinoma peritoneale e ovarico, ero ascitica. Sono stata presa in carico in un Centro in due giorni. Una volta pronte le biopsie, l'oncologo mi ha spiegato il percorso di cura parlando al condizionale: neoadiuvante, intervento, chemio e poi ci sarebbe stata la possibilità di un farmaco, lo studio multicentrico si era appena concluso con ottimi risultati per le pazienti con mutazioni BRCA. Nonostante il condizionale d'obbligo, il fatto di avere un piano condiviso e questo farmaco mi davano coraggio, ed io ho fatto quello che mi riusciva meglio: leggere lo studio del farmaco che quell'aprile era stato approvato da EMA per il mio cancro e darmi da fare. Studiare mitigava la mia rabbia per tutto quello che avrei potuto fare se solo avessi saputo di essere una BRCA. Nessuna ansia quando si prospettò la possibilità di ragionare se accedere al farmaco per uso compassionevole o per uso terapeutico, l'ansia giunse quando il farmaco finì in CNN (fascia C, non negoziata), dovevo assumerlo entro 4 settimane dall'ultimo ciclo di chemio; si trattava di un farmaco che consente di restare libera da una recidiva per anni, di prevenirla. Ricevere quel farmaco è stata la vittoria di una squadra intera. Per tutto il tempo della cura ho continuato la presa in carico nel Centro, anche per la prevenzione visto che ero in menopausa chirurgica precoce. E nel mentre avevo maturato la consapevolezza che potevo mettere a disposizione degli altri tutto ciò che avevo esperito, così sono entrata nel Direttivo di UNIAMO.
I problemi si sono fatti sentire quando sono stata affidata al territorio per le indagini strumentali, ecco lì io ero un'ibrida, sono un'ibrida: non accedevo alla prevenzione per il K al seno perché avevo un K ovarico con codice di esenzione 048, per lo stesso motivo non accedevo al percorso BRCA mutata sana. Quindi le indagini strumentali, per poter rispettare i tempi del *follow-up* per il K ovarico BRCA,

UNIAMO
Federazione Italiana Malattie Rare

C'è sempre un t zero, che possiamo identificare col momento in cui una malattia rara impatta su una mamma, su una famiglia

erano a pagamento. Il dialogo con la mia équipe, l'ascolto da parte della mia squadra mi hanno consentito di accelerare per la mastectomia preventiva; è stato da sempre un mio obiettivo, mettermi al riparo da quello che la storia naturale della mia famiglia raccontava e un mese fa mi sono sentita per la prima volta libera dal cancro.
Durante i colloqui di lavoro resto ancora una persona con un cancro genetico, che potrebbe tornare. Forse allora il problema non è solo l'oblio, anche se passassero 10 anni; è come tutelare chi potrebbe assumermi, è cambiare il modo di vedere le persone con il cancro, è come le assicurazioni possano concedermi un prestito nonostante io sia in *follow-up*. Il problema è anche come guardare il proprio corpo trasformarsi e aver garantite per tutte le donne le mie stesse possibilità, di una squadra completa anche di psico-oncologo.

Guardando al mio passato e ascoltando oggi le mamme caregiver, è evidente il bisogno di tutelare la psiche, di insegnare loro a non dimenticarsi di se stesse e della propria salute

Guardando al mio passato e ascoltando tutt'oggi le mamme *caregiver*, centripete verso i bisogni dei figli, della famiglia, del lavoro (quando c'è) è evidente il bisogno di tutelare la psiche, di avere il diritto al supporto psicologico, di insegnare loro a non dimenticarsi di se stesse e della propria salute.
Abbiamo bisogno di aiuto, esattamente, a t zero per evitare ciò che ho compreso tardi e che mi è costato tanto: io vedevo gli altri, tutti, ma non vedevo me.

La Rivista Italiana delle Malattie Rare

ANNO VIII - N. 1 FEBBRAIO 2024
QUADRIMESTRALE DI ATTUALITÀ IN MEDICINA

Pubblicazione registrata al Tribunale di Milano n. 11 del 10 gennaio 2017

editore medpoint

Med Point srl
Via G.B. Giorgini, 16 - Milano
Tel. 02 3343281 - Fax 02 38002105
e-mail medpointsrl@medpointsrl.it - www.malattierare.eu
www.medpointsrl.it

Direttore Responsabile: Ida Tacconi
Redazione: Luca Annovazzi, Anna Invernizzi, Monica Luciani
Direzione grafica: Silvia Patrini
Impaginazione: Marcella Ronca
Segreteria di Redazione: Arianna Nespolon - arianna.nespolon@medpointsrl.it
Stampa: MAGICGRAPH SRL - Busto Arsizio (VA)

@ 2024 **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.

www.malattierare.eu

Scopri il sito della rivista, leggi l'ultimo numero in versione digitale, accedi all'archivio per scaricare i numeri precedenti.



Inquadra il QR code per acccedere rapidamente al sito

MR la Rivista
La Rivista Italiana delle Malattie Rare

seguici su