ISSN: 2612-2588

MR la Rivista

La Rivista Italiana delle Malattie Rare



review
Ipermobilità articolare: come orientarsi

Anemia di Diamond-Blackfan

Tofersen per la SLA

l'opinione
La donazione di sangue e plasma: un gesto semplice ma straordinario

il caso clinico
Le sindromi di Ehlers-Danlos

PKU: gestione del paziente in transizione dall'età pediatrica a quella adulta

immagini rare
Sindrome nutcracker

pagina dismorfologica
Sindrome di Mowat-Wilson

ricerca e innovazione
Ipercolesterolemia familiare omozigote: evinacumab

Malattia di Pompe: nuove prospettive terapeutiche

il farmaco
Neridronato intramuscolare ed algodistrofia

anno VIII
giugno 2024
numero 2

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

NERIXIA 25

sodio neridronato mg

per via intramuscolare



l'unico[1-3]



25 mg 4 fiale
Euro 57,43

Classe A - RR

25 mg 1 fiala
Euro 14,65

Trattamento domiciliare **efficace** e **approvato** per algodistrofia.*[2-5]

ABIOGEN PHARMA

Per RCP inquadrare il QRcode

*** Indicato per il trattamento sintomatico dell'algodistrofia, con sintomi insorti da meno di 4 mesi.**[4]

Bib.: 1. Linee Guida CRPS Algodistrofia, Regione Toscana aggiornamento 2019. PDF disponibile all'indirizzo http/www.regione.toscana.it/pubblicazioni; 2. Varenna M. et al. Ther Adv Musculoskelet Dis. 2021 13; doi: 10.1177/1759720X211014020; 3. Varenna M. et al. Ther Adv Musculoskelet Dis. 2022 14; doi: 10.1177/1759720X221142274; 4. RCP Nerixia; 5. Gazzetta Ufficiale Serie Generale - n. 78 del 3 Aprile 2024.

Pubblicità rivolta ai medici depositata in AIFA il: 12/04/2024 - VIETATA LA DISTRIBUZIONE/ESPOSIZIONE AL PUBBLICO - Codice AIFA 63.24

sommario

la Rivista
La Rivista Italiana delle Malattie Rare

editoriale

L'insostenibile sofferenza della malattia rara *S. Baldovino* 5

review

Ipermobilità articolare: come orientarsi *S. Morlino, M. Castori* 6

Anemia di Diamond-Blackfan *N. Tovaglieri, E. Altieri* 10

Tofersen: la prima terapia efficace per la SLA *V. Silani* 14

l'opinione

La donazione di sangue e plasma: un gesto semplice ma straordinario *C. Ambaglio, A. Falanga, L. Barcella* 18

il caso clinico

Le sindromi di Ehlers-Danlos *A. Bassotti* 20

Sindrome CHOPS: il caso di una paziente con diagnosi tardiva *M. Benedetti* 23

PKU: gestione del paziente in fase di transizione dall'età pediatrica a quella adulta *E. Verrecchia, B. Siri, R. Taurisano* 26

immagini rare

Sindrome nutcracker *C. Cirillo, F. Natale, G. Limongelli* 29

pagina dismorfologica

Sindrome di Mowat-Wilson *E. Prada, F. Vigliani* 30

ricerca e innovazione

Evinacumab: una nuova strategia nel trattamento dell'ipercolesterolemia familiare omozigote *A. Giammanco* 32

Malattia di Pompe: nuove prospettive terapeutiche *A. Tarallo, S. Fecarotta* 35

il farmaco

Ravulizumab: una nuova opportunità terapeutica nella sindrome emolitico uremica atipica *A. Angarano, S. Costantino, P. Crosasso* 38

Neridronato intramuscolare ed algodistrofia: una novità a misura di paziente *D. Gatti* 41

dalle reti europee

ERN-SKIN: la rete di riferimento per le malattie cutanee rare *M. Venturini, V. Maione* 43

letteratura

Il ruolo di lomitapide nel trattamento della sindrome chilomicronemica familiare *A. Giammanco* 45

Aspetti etici legati allo screening neonatale *R. Parini, G. Scarano* 47

la voce delle associazioni

Tofersen: un nuovo spiraglio nella lotta contro la SLA *F. Massimelli* 50

La donazione di sangue, un atto di solidarietà e altruismo *T. Iorno* 52

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**, Pescara; **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; **Vincenzo Silani**, Milano; **Antonio Toscano**, Messina; **Giuseppe Zampino**, Roma

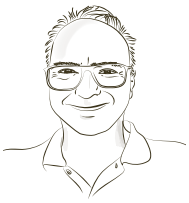
norme per gli autori

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 **https://www.malattierare.eu/pages/richiedi/** potrete accedere al modulo da compilare per ricevere la rivista in versione digitale.

MR la Rivista
La Rivista Italiana delle Malattie Rare



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

L'insostenibile sofferenza della malattia rara

Il dolore rappresenta uno dei sintomi più complessi da affrontare, soprattutto nelle malattie rare. La sua natura soggettiva e la variabilità con cui si manifesta rendono difficile una diagnosi accurata e un trattamento efficace. Spesso, il dolore non è solo un segnale di malattia, ma un compagno costante che influisce sulla qualità della vita dei malati, richiedendo un approccio terapeutico personalizzato e multidisciplinare.

Un tipico esempio di patologia spesso caratterizzata da dolori cronici difficili da diagnosticare e da trattare è la sindrome di Ehlers-Danlos. Questa patologia, trattata ampiamente nel numero attuale della rivista, presenta sintomi variabili e spesso contraddittori, ma in cui il dolore fisico, e spesso anche psicologico, è una costante. I malati possono trascorrere anni in un'odissea diagnostica, tra visite mediche, esami e diagnosi errate.

Una delle sofferenze più grandi per i pazienti con malattie rare è il non essere creduti. Spesso, a causa della scarsa conoscenza di queste patologie, i sintomi vengono minimizzati o, peggio, attribuiti a disturbi psichiatrici. Questo non solo ritarda le cure necessarie, ma isola socialmente i malati e mina la loro fiducia nel sistema sanitario.

Recentemente, ho avuto l'opportunità di incontrare personalmente alcuni giovani pazienti affetti da emofilia. Ascoltando le loro esperienze, ho potuto constatare come il loro vissuto di malattia sia profondamente cambiato: ora vedono l'emofilia come una patologia cronica ma gestibile, con cui convivere senza che essa comprometta la loro qualità di vita. Siamo giunti a un punto in cui una malattia grave come l'emofilia può essere paragonata all'ipertensione: una condizione che richiede attenzione e terapia costante, ma che non deve necessariamente incidere pesantemente sul quotidiano. Tuttavia, questa nuova normalità presenta una sfida inedita: il rischio che questi malati, così efficacemente trattati, si dimentichino della terapia, portando a una ridotta compliance terapeutica. Questo scenario richiede un'attenzione costante per garantire che i pazienti mantengano l'aderenza alle terapie, assicurando così che i progressi raggiunti non vengano vanificati. Terapie farmacologiche, fisioterapia, supporto psicologico e tecniche di gestione del dolore devono essere combinati per offrire un sollievo efficace. Inoltre, è fondamentale investire nella ricerca per sviluppare nuove terapie che possano alleviare il dolore cronico in modo più efficace e con minori effetti collaterali.

Il nostro obiettivo finale deve essere quello di arrivare ad un momento in cui tutti i malati rari non debbano più soffrire, e la nostra principale preoccupazione diventi il rischio che possano dimenticare di assumere le terapie. Questo traguardo, per quanto ambizioso, è raggiungibile solo attraverso un impegno costante nella ricerca, nell'innovazione e nella formazione. Dobbiamo continuare a lavorare per garantire che ogni paziente riceva una pronta diagnosi e le cure di cui ha bisogno, senza essere mai lasciato solo nel suo dolore.

Simone Baldovino



Silvia Morlino, Marco Castori
Unità Operativa Complessa di Genetica Medica, Fondazione IRCCS Casa Sollievo della Sofferenza, San Giovanni Rotondo (FG)

Ipermobilità articolare: come orientarsi

L'ipermobilità articolare (IA) è un segno clinico di riscontro comune nella popolazione generale. Tale termine, da preferire in ambito medico-scientifico rispetto ai suoi sinonimi "lassità legamentosa" e "iperelasticità articolare", definisce la capacità che un'articolazione ha di estendersi o essere passivamente distesa oltre i limiti considerati "normali".
Il riscontro di IA può quindi essere apprezzato all'esame obiettivo solo tramite specifiche misurazioni che vengono registrate utilizzando un goniometro ortopedico o un metro flessibile e confrontando l'esito della misurazione con standard di riferimento. Rispetto a tali parametri di normalità, il grado di estensione di una articolazione può essere influenzato da una serie di fattori che ne facilitano il riscontro come, ad esempio, l'allenamento fisico, il sesso femminile, la giovane età e l'appartenenza ad alcune etnie. Per questo, l'IA è più facilmente riscontrabile in atleti professionisti di specifici sport (quali ginnastica artistica e danza), nelle donne, nei soggetti pre-puberi e in individui originari da Paesi dell'America Latina e dell'Africa.
Al contrario, una serie di fattori acquisiti possono limitarne l'apprezzamento all'esame obiettivo e tra questi vengono inclusi i traumi articolari, alcune procedure di chirurgia ortopedica e le patologie acquisite che determinano un progressivo irrigidimento dei tessuti come, ad esempio, la sclerodermia.
L'IA è un segno clinico "aspecifico" perché, di per sé, orienta con poca specificità il medico verso ulteriori approfondimenti. Infatti, le cause che possono amplificare la mobilità di un'articolazione sono molteplici e riconducibili all'integrità anatomica e/o funzionale di tutte le sue costituenti, quali superfici articolari, legamenti, tendini, capsule articolari, menischi e muscoli. Inoltre, l'IA è un segno clinico "neutro". Questo significa che il suo riscontro non è sempre sinonimo di patologia e ciò è facilmente intuibile dalla sua frequenza elevata nella popolazione generale. In altri termini, notare IA in una o più articolazioni non significa sempre prendere atto di una "spia" di una patologia sottostante in grado di spiegare una sintomatologia pregressa o concomitante, o capace di associarsi a future complicanze.
Gli attributi "comune", "aspecifico" e "neutro" che sono stati correttamente assegnati al termine IA rendono ragione del fatto che il riscontro di IA deve essere sempre contestualizzato alle ragioni di accertamento, alla storia familiare e personale del soggetto e al resto dell'esame obiettivo, prima di essere dichiarato motivo di ulteriori approfondimenti.

L'ipermobilità articolare è un segno clinico di comune riscontro nella popolazione generale e, di per sé, orienta con poca specificità verso ulteriori approfondimenti

Classificazione

L'IA è un attributo che può essere assegnato ad una articolazione, ad un gruppo di articolazioni o all'intero corredo articolare di un corpo, a seconda di quale sia la prospettiva per cui essa viene valutata. In questo senso, è possibile identificare dei pattern di presentazione dell'IA quando al suo riscontro voglia essere dato un significato in rapporto alla sintomatologia satellite eventualmente osservata. Quando l'IA è limitata ad una singola articolazione o ad un numero ristretto di articolazioni si utilizza il termine **IA localizzata**. Nel caso in cui l'IA sia essenzialmente limitata alle estremità (mani e piedi), il termine preferito è **IA periferica**. Infine, in presenza di una IA coinvolgente più articolazioni appartenenti a segmenti corporei diversi si utilizza l'e-

spressione **IA generalizzata**. Mentre i concetti di IA localizzata e periferica sono di facile intuizione e la loro definizione operativa è tautologica, più difficile è nella pratica distinguere esse da una IA generalizzata.

Valutazione

Ad oggi non esiste uno strumento clinico in grado di valutare con la stessa accuratezza e in tempi ragionevoli tutte le articolazioni del corpo umano e per il quale sia disponibile una "formula" in grado di distinguere tra soggetti con IA generalizzata e coloro che non la posseggono. Ciò che attualmente viene utilizzato è l'**indice di Beighton**. Questo strumento di valutazione clinica consiste in alcune semplici manovre che possono essere eseguite con la collaborazione del paziente e si basa sulla valutazione binaria della mobilità di cinque gruppi articolari, quattro dei quali bilaterali (**Fig. 1**).

Se per ciascuna manovra viene notata una IA, allora viene attribuito 1 punto. Al contrario, se la manovra non mostra IA, viene assegnato punteggio 0. L'indice, quindi, varia da 0 a 9, dove 5 è il valore minimo per assegnare una IA generalizzata in un soggetto adulto, mentre 6 è quello minimo per individui pre-puberi. L'indice di Beighton quindi è positivo nell'IA generalizzata e negativo in quelle localizzata e periferica (**Fig. 2**).

L'indice di Beighton consiste in cinque diverse manovre che possono essere eseguite con la collaborazione del paziente per la valutazione clinica della IA generalizzata

È bene chiarire che l'indice di Beighton è una variabile misurabile, non un punteggio di "gravità". Inoltre, un indice di Beighton "positivo" non attribuisce la diagnosi di IA, che può coesistere in un certo numero di articolazioni anche in presenza di un indice di Beighton "negativo", ma quella di IA generalizzata.

Un fenomeno anatomico complesso

Il fatto che l'IA sia comune nella popolazione generale la rende un riscontro altrettanto frequente in ambulatorio. Pertanto, per il medico è rilevante non già porre attenzione sul suo riscontro, quanto completare la valutazione clinica prima di sollevare sospetti ed inviare il paziente ad ulteriori approfondimenti più specialistici. Questo perché, con una frequenza in popolazione generale che raggiunge il 50% in determinati contesti, l'IA non può essere tout court interpretata in modo allarmistico. È bene quindi chiarire che l'IA è un fenomeno anatomico posto ad un crocevia in cui si intersecano:

- la variabilità umana normale incluso il dimorfismo sessuale (differenze tra sesso femminile e maschile)
- il dolore muscoloscheletrico e

fig. 1 **Metodo per il calcolo dell'indice di Beighton**

POSITIVO (adulti) ≥5
NEGATIVO (adulti) <5

POSITIVO (pre-puberi) ≥6
NEGATIVO (pre-puberi) <6

MANOVRA	METODO	DESCRIZIONE	PUNTI ASSEGNATI
		Iperestensione passiva dorsale oltre i 90° del quinto dito mentre le articolazioni interfalangee sono estese al massimo e il palmo della mano aderisce ad una superficie	0 = assenza bilaterale 1 = presenza monolaterale 2 = presenza bilaterale
		Flessione volare passiva del pollice sull'avambraccio con l'unghia che tocca la superficie della cute	0 = assenza bilaterale 1 = presenza monolaterale 2 = presenza bilaterale
		Iperestensione attiva oltre i 190° del gomito mentre l'arto è esteso ed il soggetto è in piedi	0 = assenza bilaterale 1 = presenza monolaterale 2 = presenza bilaterale
		Iperestensione attiva oltre i 190° del ginocchio mentre il soggetto è in piedi	0 = assenza bilaterale 1 = presenza monolaterale 2 = presenza bilaterale
		Piegamento in avanti del tronco con arti inferiori estesi ed entrambe le mani con i palmi aderenti al pavimento	0 = assenza bilaterale 1 = presenza monolaterale

Nel caso del disturbo dello spettro ipermobile una sintomatologia muscoloscheletrica cronico-ricorrente si associa a varie forme di ipermobilità articolare

- le rare sindromi genetiche distinte da un grado variabile di IA che caratterizza i soggetti affetti.

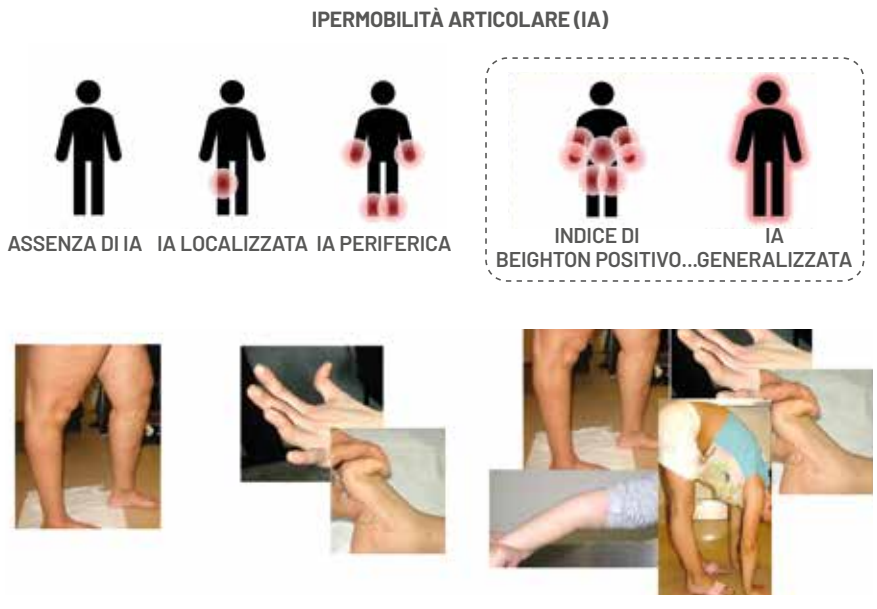
In merito al primo aspetto, è sufficiente ricordare quanto detto: l'IA è comune nella popolazione generale, è più rappresentata nel sesso femminile e in alcune etnie ed è inversamente influenzata dall'età del soggetto (minore è l'età, maggiore è il grado medio di mobilità articolare).

In merito al secondo punto, l'IA, indipendentemente dalla coesistenza o meno di altre problematiche cliniche connesse incluse le patologie sindromiche, può associarsi ad una significativa sintomatologia muscoloscheletrica. In soggetti predisposti, infatti, l'IA può determinare una instabilità articolare a cui sottende un aumento del rischio di micro- e macrotraumi articolari.

I microtraumi si esprimono con un progressivo accumulo di danno articolare che, superata una determinata fase pre-clinica, si manifesta essenzialmente in forma di dolori. Tali dolori, inizialmente occasionali o ricorrenti, corrono il rischio di cronicizzarsi verosimilmente a seguito dell'accumulo del danno articolare, del sopraggiungere di una patologia degenerativa, della limitazione nei movimenti che agevolando l'ipotonia peggiora anche l'instabilità articolare, e della sensibilizzazione al dolore.

I macrotraumi si esprimono con una aumentata tendenza a distorsioni, lesioni legamentose, capsulari e tendinee, sublussazioni e lussazioni articolari.

fig. 2 **Presentazioni cliniche dell'IA e loro relazione con l'indice di Beighton**



Molti soggetti, pur non essendo affetti da una sindrome genetica, riferiscono sintomi muscoloscheletrici di questo tipo che in forma variabile possono a lungo andare determinare anche un certo grado di disabilità. Per questi soggetti, ad oggi classificati come "non sindromici", si assegna la diagnosi di **disturbo dello spettro ipermobile**.

Infine, un piccolo gruppo di individui che presentano IA e, in particolare IA generalizzata, è affetto da sindromi genetiche vere e proprie.

Ipermobilità articolare e sindromi genetiche

In questi casi, l'IA generalizzata può essere intesa come una spia clinica in grado di guidare il medico verso una diagnosi più complessa. Questa eventualità solo in parte è facilitata dalla presenza di sintomi muscoloscheletrici. Infatti, non tutte le sindromi genetiche con IA generalizzata obbligano gli affetti a presentare tale sintomatologia.

Tra le numerose sindromi genetiche con IA generalizzata, le più frequenti sono le patologie ereditarie del tessuto connettivo. Tra queste, le **sindromi di Ehlers-Danlos (EDS)** rappresentano il prototipo di sindrome genetica con IA. Le EDS sono un gruppo di malattie genetiche caratterizzate dalla combinazione di IA, difetti di cicatriz-

Tra le sindromi genetiche con IA generalizzata le più frequenti sono le patologie ereditarie del tessuto connettivo: di queste un gruppo eterogeneo è rappresentato dalle 14 varianti di EDS

La diagnosi della variante ipermobile di EDS può essere posta attraverso specifici criteri diagnostici, mentre le altre 13 forme a gene noto richiedono sempre una conferma con test genetico

zazione, iperelasticità della cute e, in alcuni sottotipi, fragilità vascolare e degli organi interni. Attualmente, esistono 14 varianti diverse di EDS. La **variante ipermobile di sindrome di Ehlers-Danlos** è presumibilmente la più frequente e può essere interpretata fenomenologicamente come un disturbo dello spettro ipermobile associato a segni sistemici minori di natura strutturale e non funzionale (ad es. habitus marfanoide, alterazioni della cute, anomalie non progressive delle valvole cardiache e dell'aorta intratoracica).

La diagnosi di questa variante può essere posta esclusivamente attraverso specifici criteri diagnostici, dal momento che non sono noti i geni causativi. Al contrario, tutte le altre forme di EDS, pur sospettandosi clinicamente, richiedono sempre una conferma diagnostica tramite test genetico. Sono infatti condizioni a trasmissione mendeliana e a gene noto.

Un soggetto affetto da una sindrome genetica con IA necessita di supporto sia a causa delle possibili conseguenze che la seconda può avere a livello muscoloscheletrico che per il monitoraggio delle altre manifestazioni cliniche della prima.

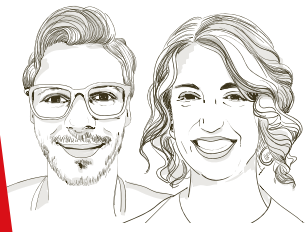
Un esempio estremo è la **variante vascolare di sindrome di Ehlers-Danlos**, nell'ambito della quale talvolta il riscontro di un segno clinico apparentemente benigno come l'IA è l'occasione per raggiungere una diagnosi con un rischio cardiovascolare ben più rilevante.

Conclusioni

L'IA è un tratto comune in popolazione e spesso non ha alcuna rilevanza clinica. Tuttavia, in specifici contesti, il suo riscontro può aiutare nell'interpretazione e, conseguentemente, nel trattamento dei sintomi muscoloscheletrici associati e nella ricerca di una eventuale patologia genetica multisistemica sottostante, il cui riconoscimento può essere rilevante per il futuro del paziente e della sua famiglia.

Bibliografia

- Beighton P, Solomon L, Soskolne CL. Articular mobility in an African population. Ann Rheum Dis. 1973;32(5):413-8.
- Bowen JM, Sobey GJ, Burrows NP, et al. Ehlers-Danlos syndrome, classical type. Am J Med Genet C Semin Med Genet. 2017;175(1):27-39.
- Brady AF, Demirdas S, Fournel-Gigleux S, et al. The Ehlers-Danlos syndromes, rare types. Am J Med Genet C Semin Med Genet. 2017;175(1):70-115.
- Byers PH, Belmont J, Black J, et al. Diagnosis, natural history, and management in vascular Ehlers-Danlos syndrome. Am J Med Genet C Semin Med Genet. 2017;175(1):40-47.
- Castori M, Tinkle B, Levy H, et al. A framework for the classification of joint hypermobility and related conditions. Am J Med Genet C Semin Med Genet. 2017;175(1):148-157.
- Juul-Kristensen B, Schmedling K, Rombaut L, et al. Measurement properties of clinical assessment methods for classifying generalized joint hypermobility-A systematic review. Am J Med Genet C Semin Med Genet. 2017;175(1):116-147.
- Malfait F, Castori M, Francomano CA, et al. The Ehlers-Danlos syndromes. Nat Rev Dis Primers. 2020;6(1):64.
- Malfait F, Francomano C, Byers P, et al. The 2017 international classification of the Ehlers-Danlos syndromes. Am J Med Genet C Semin Med Genet. 2017;175(1):8-26.
- Morlino S, Castori M. Placing joint hypermobility in context: traits, disorders and syndromes. Br Med Bull. 2023;147(1):90-107.
- Tinkle B, Castori M, Berglund B, et al. Hypermobile Ehlers-Danlos syndrome (a.k.a. Ehlers-Danlos syndrome Type III and Ehlers-Danlos syndrome hypermobility type): Clinical description and natural history. Am J Med Genet C Semin Med Genet. 2017;175(1):48-69.



Nicola Tovaglieri, Elena Altieri
UOC di Pediatria, ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda Ca' Granda, Milano

Anemia di Diamond-Blackfan

L'anemia di Diamond-Blackfan (DBA) è una rara aplasia congenita della serie eritroide che provoca una grave anemia normocromica-macrocitica. Descritta per la prima volta nel 1936 da Hugh W. Josephs, fu meglio caratterizzata nel 1938 da Louis K. Diamond e Kennet Blackfan, cui si deve l'eponimo.

Epidemiologia

L'incidenza è 5-7 casi/1.000.000 di nati vivi. L'età media alla diagnosi è di 2-3 mesi, il 90% dei casi è diagnosticato nel primo anno di vita.

Manifestazioni cliniche

Le manifestazioni cliniche possono essere molto eterogenee. Nel 20% dei casi si verifica una nascita prematura con un ritardo di crescita intrauterino.
Nella prima infanzia si manifesta con i segni classici di anemia: pallore mucocutaneo, scarsa crescita, difficoltà nell'alimentazione. Più di un terzo dei pazienti presenta malformazioni tra cui: dismorfismi cranio-facciali (50% dei pazienti), anomalie degli arti superiori e in particolare del pollice (38%), malformazioni cardiache (30%) e urogenitali (39%), anomalie oculari, bassa statura e ritardo mentale (**Tab. 1**).
In circa il 50% dei pazienti sono presenti una o più endocrinopatie (insufficienza surrenalica, ipogonadismo, ipotiroidismo, disfunzione dell'ormone della crescita, diabete mellito e diabete insipido). Gli individui affetti presentano un aumentato rischio di sviluppo di patologie ematologiche (sindromi mielodisplastiche, leucemia acuta mieloide) e tumori solidi (carcinoma del colon, osteosarcoma).

Nel 90% dei casi la DBA viene diagnosticata entro il primo anno di vita ed è associata a un aumentato rischio di sviluppo di patologie ematologiche e tumori solidi

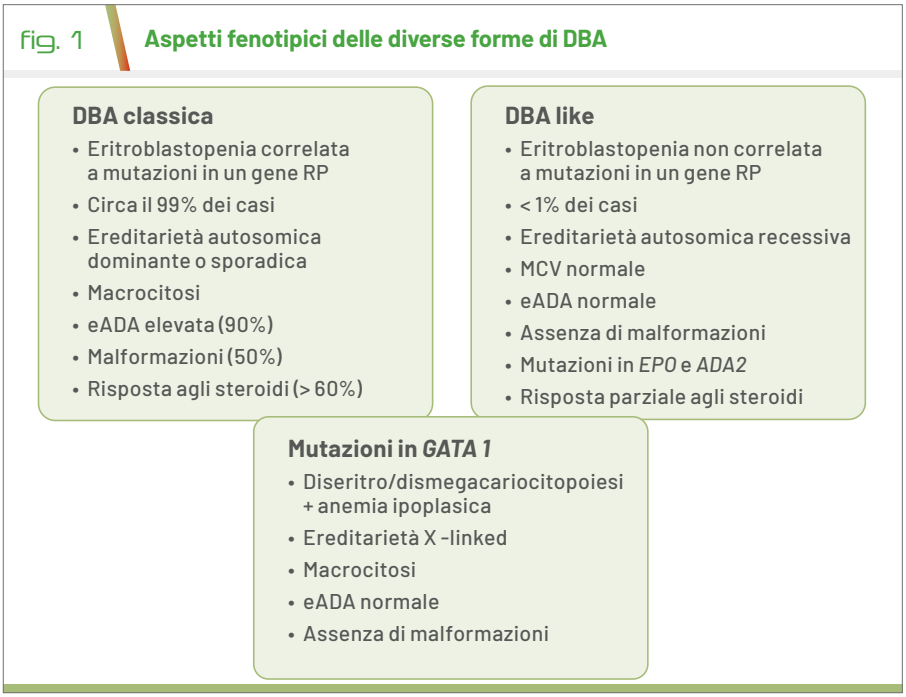
tab. 1 **Anomalie congenite osservate nella DBA**

Craniofacciali	Ipertelorismo Ponte nasale largo e piatto Palatoschisi Palato arcuato alto Microcefalia Micrognazia Microzia Orecchie attaccate basse Attaccatura bassa dei capelli Epicanto Ptosi
Oftalmologiche	Glaucoma congenito Strabismo Cataratta congenita
Collo	Collo corto Collo palmato Deformità di Sprengel Deformità di Klippel-Feil
Pollici	Trifalangeo Duplex o bifido Ipoplastico Eminenza tenar piatta Arteria radiale assente
Urogenitali	Rene assente Rene a ferro di cavallo Ipospadia
Cardiache	Difetto del setto ventricolare Difetto del setto interatriale Coartazione dell'aorta Anomalie cardiache complesse
Altre anomalie muscoloscheletriche	Ritardo della crescita Sindattilia
Neuromotorie	Difficoltà di apprendimento

Genetica e fisiopatologia

La DBA è una ribosomopatia causata da mutazioni loss of function o delezioni che coinvolgono geni che codificano per proteine ribosomiali. Fino ad oggi 23 geni ribosomiali sono stati associati alla DBA, il più frequentemente coinvolto è *RPS19*, mutato nel 25% dei casi; altre mutazioni coinvolgono altri geni che codificano per la subunità grande (*RPS26, RPS10* etc.) e la subunità piccola (*RPL5, RPL11, RPL35A* etc.) dei ribosomi. L'ereditarietà è autosomica dominante, le mutazioni in omozigosi di questi geni sono considerate letali. Molto più raramente sono state identificate mutazioni

fig. 1 **Aspetti fenotipici delle diverse forme di DBA**



in altri geni come *EPO* e *GATA1*, con ereditarietà recessiva o X-linked e responsabili di forme non classiche di DBA (**Fig. 1**). La penetranza della DBA è incompleta e il fenotipo eterogeneo, da forme silenti a quadri moderato-severi.

Pur mancando una precisa correlazione genotipo-fenotipo, la palatoschisi e le anomalie dei pollici sono più frequentemente associate a mutazioni di *RPL5* e *RPL11*; i pazienti con mutazioni di RPS24 e *RPL11* hanno più probabilità di remissione, quelli con mutazioni di *RPL5* e *RPL11* di avere malformazioni congenite associate. I pazienti con DBA dovuta ad ampie delezioni in *RPL35A* hanno un fenotipo di malattia complesso e multisistemico con un'alta frequenza di anemia resistente agli steroidi, neutropenia, anomalie craniofacciali, problemi gastrointestinali cronici e disabilità intellettiva.

Il midollo dei pazienti affetti mostra un'aumentata apoptosi e un'alterata maturazione dei progenitori eritroidi, mentre le altre linee emopoietiche maturano normalmente.

Diagnosi

La presentazione classica dal punto di vista laboratoristico include severa anemia normo-macrocitica (MCV> 100 fl) e reticolocitopenia (<20.000/mmc) che si manifestano entro il primo anno di vita, senza altre significative citopenie (possibile neutropenia, moderata trombocitopenia, occasionalmente trombocitosi), e una assenza o presenza estremamente ridotta (<5%) di precursori eritroidi nel midollo osseo. L'emoglobina fetale è elevata dopo 6 mesi. L'aumento di concentrazione dell'eritropoietina è presente ma non specifico. L'adenosina deaminasi eritrocitaria (eADA) è elevata nel 75-90% dei casi di pazienti non trasfusi, con un valore predittivo negativo del 91%.

Tipicamente la DBA si presenta con anemia macrocitica associata a reticolocitopenia

Sono stati finora identificati 23 geni causativi, quasi tutti codificanti per proteine strutturali del ribosoma

Elementi anamnestici, clinici e di laboratorio contribuiscono alla diagnosi: per la forma classica è necessaria la presenza dei 4 criteri diagnostici (**Tab. 2**).

Per la diagnosi di DBA atipica sono necessari 3 criteri diagnostici e 1 criterio di supporto maggiore, oppure 3 criteri diagnostici e 2 criteri di supporto minori, oppure 2 criteri diagnostici e 3 criteri di supporto minori, oppure 2 criteri di supporto maggiori.

Posta diagnosi di DBA, devono essere eseguiti alcuni esami di completamento diagnostico per identificare eventuali malformazioni associate: ecocardiogramma, ecografia addominale, Rx arti superiori.

tab. 2 **Criteri diagnostici**

Criteri diagnostici principali
• *Anemia macrocitica in assenza di altre citopenie* • *Età < 1 anno di vita (nel 90% dei casi)* • *Bassa conta di reticolociti* • *Cellularità midollare normale con ipoplasia dei precursori eritroidi midollari*
Criteri di supporto
Maggiori: • *Presenza della mutazione di uno dei geni noti* • *Storia familiare positiva*
Minori: • *Anomalie congenite descritte nella DBA* • *Elevata attività dell'enzima adenosin deaminasi eritrocitario-eADA* • *Elevata emoglobina fetale-HbF* • *Non evidenza di altre patologie midollari*

tab. 3 **Diagnosi differenziale tra DBA e TEC**

	DBA	TEC
Età di insorgenza	< 1 anno	> 1 anno
Ereditarietà	Sporadica dominante	Non ereditaria
Anamnesi	Non eventi infettivi precedenti	Spesso recente infezione virale
Anomalie congenite	Presenti	Assenti
Reticolociti	Assenti o molto ridotti	Assenti o molto ridotti
MCV	Aumentato	Normale (aumentato nella fase di recupero)
HbF	Elevata	Normale
Antigene eritrocitario i	Presente	Assente
Attività ADA eritrocitaria	Elevata	Normale
Neutrofili	Normali o ridotti	Normali o ridotti
Piastrine	Possibili alterazioni transitorie	Normali
Prognosi	Necessità di terapia steroidea/ trasfusioni/trapianto di midollo	Guarigione spontanea in alcune settimane/ mesi

MCV, volume corpuscolare medio; HbF, emoglobina fetale

Diagnosi differenziale

La diagnosi differenziale include una vasta gamma di patologie. Fra le forme acquisite, le infezioni virali (in particolare da Parvovirus B19 e HIV) e l'esposizione a farmaci e tossine, oltre ad alcune patologie immunomediate. Fra le forme congenite, devono essere considerate in particolare la sindrome di Shwachman-Diamond, quella di Pearson e l'anemia di Fanconi.

Nei bambini deve essere valutata con attenzione la possibilità dell'eritroblastopenia transitoria dell'infanzia (TEC) (**Tab. 3**).

Trattamento

Le tre principali opzioni terapeutiche per l'anemia nella DBA sono le trasfusioni di globuli rossi concentrati, i glucocorticoidi e il trapianto allogenico di cellule ematopoietiche.

Nel 90% dei pazienti la necessità di trasfusioni si verifica prima del compimento dell'anno di età. La maggior parte dei pazienti necessita di 10-15 ml/kg di emazie ogni 3-5 settimane per mantenere valori di emoglobina compresi tra 8 e 9 mg/dL.

L'utilizzo di glucocorticoidi non è raccomandato prima dell'anno di età, e può essere ulteriormente procrastinato nei pazienti con grave ritardo di crescita.

Nei bambini di età maggiore all'anno i glucocorticoidi (prednisone) vengono avviati alla dose standard di 2 mg/kg per un periodo massimo di 4 settimane. Nei pazienti che rispondono al trattamento, l'aumento dei reticolociti è evidente in circa 10 giorni e il livello di emoglobina raggiunge valori normali in circa 1 mese. Nessuna evidenza supporta il trattamento prolungato a questi dosaggi, pertanto dopo l'aumento dei reticolociti il dosaggio viene gradualmente ridotto fino alla dose minima necessaria per mantenere adeguati livelli di emoglobina. Circa il 60% dei pazienti risponde agli steroidi con una risposta completa (remissione della malattia anche senza terapia) o duratura ma dipendente dalla terapia stessa (steroido-dipendenza), a dosaggio variabile. Nei Paesi con adeguata disponibilità di sangue la massima dose tollerata di steroidi è 0,3 mg/kg/die (0,5 mg/Kg/die invece nei Paesi con scarsa disponibilità di sangue); i pazienti con necessità di dosi maggiori vengono inseriti in programmi di trasfusione periodica.

Le trasfusioni di globuli rossi concentrati, i glucocorticoidi e il trapianto allogenico di cellule ematopoietiche sono le opzioni terapeutiche principali

Durante il trattamento sono raccomandati la supplementazione con vitamina D ed il controllo periodico della densitometria ossea. La sospensione degli steroidi si considera in caso di ritardo di crescita nei pazienti pre-adolescenti, durante la gravidanza e quando si verificano severi effetti collaterali iatrogeni. Il 35% circa dei pazienti è steroido-resistente.

Per i pazienti trasfusione dipendenti il rischio maggiore è il sovraccarico marziale.

In Europa la chelazione viene iniziata prima dei 2 anni con deferoxamina, in genere dopo 10-20 trasfusioni anche in relazione all'accumulo marziale (cut off ferritina > 1000 µg/L e/o saturazione della transferrina > 75%, ferro epatico > 6-7 mg/g). Nei bambini sopra i 2 anni di età può essere invece usato deferasirox, se necessario in associazione con deferoxamina. L'obiettivo è mantenere i livelli di ferritina <500 µg/L e normale il ferro epatico alla risonanza magnetica.

La terapia con glucocorticoidi ed il sovraccarico marziale possono essere una concausa di endocrinopatia in pazienti affetti da DBA.
Il trapianto allogenico di cellule ematopoietiche è l'unica opzione curativa e deve essere considerato precocemente (3-5 anni) nei pazienti trasfusione dipendenti. Le indicazioni sono l'assenza di risposta alla terapia steroidea, la tossicità da steroidi, il fallimento della chelazione e la severa neutropenia associata. Il trapianto deve essere invece considerato con cautela negli adolescenti e negli adulti senza evoluzione clonale, perché, seppur riduca il rischio di sindromi mielodisplastiche e leucemie, può aumentare il rischio di tumori solidi.
La terapia genica è una potenziale opzione terapeutica: vettori lentivirali si sono mostrati promettenti nel trattamento delle DBA da mutazione RPS19 promuovendo una normale ematopoiesi.

Il trapianto di midollo osseo deve essere considerato precocemente nei pazienti trasfusione dipendenti o corticoresistenti

Per il ritardo di crescita la terapia con l'ormone della crescita (GH) si è dimostrata essere efficace, seppur vada considerata la predisposizione allo sviluppo di tumori.

Conclusioni

L'anemia di Diamond-Blackfan è una rara causa di anemia che deve essere sospettata in pazienti con anemia normo-macrocitica iporigenerativa, soprattutto se associata a tratti fenotipici peculiari o a familiarità per anemia.
L'iter diagnostico comprende la valutazione di esame emocromocitometrico con reticolociti e dosaggio dell'emoglobina fetale, successivamente dosaggio di eritropoietina, adenosina deaminasi, esame morfologico di sangue midollare, studio delle subunità ribosomali e ricerca di mutazioni genetiche note. Parallelamente devono essere escluse forme di eritroblastopenia transitoria (per lo più legate ad infezioni virali) ed insufficienza midollare. Nei pazienti trasfusione dipendenti o con elevato fabbisogno di steroidi il trapianto di midollo osseo deve essere considerato precocemente. I pazienti affetti devono essere monitorati nel tempo anche per il rischio di sviluppo di patologie maligne.

In considerazione della estrema variabilità clinica e laboratoristica, è all'esame di un panel di esperti una modifica della denominazione "anemia di Diamond-Blackfan" in "sindrome di Diamond-Blackfan" con una parziale revisione dei criteri diagnostici, che a breve verrà pubblicata.

Bibliografia

- Da Costa L, Leblanc T, Mohandas N. Diamond-Blackfan anemia. Blood. 2020;136(11):1262-1273.
- Liu Y, Karlsson S. Perspectives of current understanding and therapeutics of Diamond-Blackfan anemia. Leukemia. 2024;38(1):1-9. Erratum in: Leukemia. 2023 Dec 13; PMID: 37973818; PMCID: PMC10776401.
- Bhoopalan SV, Suryaprakash S, Sharma A, Wlodarski MW. Hematopoietic cell transplantation and gene therapy for Diamond-Blackfan anemia: state of the art and science. Front Oncol. 2023;13:1236038.
- Vlachos A, Ball S, Dahl N, et al. Diagnosing and treating Diamond Blackfan anaemia: results of an international clinical consensus conference. Br J Haematol. 2008;142(6):859-76.
- Lahoti A, Harris YT, Speiser PW, et al. Endocrine Dysfunction in Diamond-Blackfan Anemia (DBA): A Report from the DBA Registry (DBAR). Pediatr Blood Cancer. 201663(2):306-12.



Vincenzo Silani
Dipartimento di Neuroscienze e Laboratorio di Neuroscienze; IRCCS Istituto Auxologico Italiano - Università degli Studi di Milano

Tofersen: la prima terapia efficace per la SLA

La sclerosi laterale amiotrofica (SLA), malattia neurodegenerativa originariamente considerata di pertinenza neuromuscolare, è divenuta oggi riferimento della neurodegenerazione per la comprovata compromissione anche cognitiva e/o comportamentale e la presenza di segni e sintomi extrapiramidali indicativi di un coinvolgimento dei nuclei della base. Infatti, la primitiva degenerazione del I° e del II° motoneurone con la sintomatogia legata alla ipotrofia ed ipostenia muscolare accompagnata da segni piramidali si è arricchita di espressioni cliniche indicative dell' interessamento di più estese strutture anatomiche.
Le molteplici manifestazioni cliniche della malattia hanno richiesto un aggiornamento continuo delle linee guida sia per la definizione degli aspetti cognitivo/comportamentali (1) che più rigorosamente assistenziali (2).
La ricerca scientifica relativa alla interpretazione patogenetica della malattia ha conosciuto nelle ultime decadi sforzi vigorosi che hanno permesso di raccogliere molti tasselli di un puzzle di inattesa complessità.
Per converso, la neuropatologia della SLA si è semplificata, risultando caratterizzata dagli aggregati patologici nelle cellule motoneuronali di tre proteine: TDP-43, SOD1 e FUS.

La genetica

Una delle pagine sicuramente più rilevanti della ricerca è quella relativa alla genetica: oltre 30 geni sono stati infatti identificati e riconosciuti svolgere un ruolo patogenetico più o meno causale nella consapevolezza che il 15% dei pazienti affetti da SLA presenta una storia familiare di SLA o demenza frontotemporale (FTD).
Questa informazione fornisce il giustificativo che la terapia genica ha un potenziale ruolo nel trattamento della SLA (**Tab. 1** e **Tab. 2**).
Il primo gene identificato nel 1993 quale patogenetico della malattia è stato *SOD1*, gene codificante per la proteina superossidodismutasi 1 (3), che riguarda un numero pur limitato di pazienti che oggi sono divenuti però trattabili. Alla primitiva scoperta del gene è seguito solo un anno dopo lo sviluppo di un modello di topo transgenico (G93A) che ha riprodotto la malattia (4) e fornito informazioni utilissime per definire il processo di degenerazione motoneuronale dipendente dal disfunzionamento della proteina, indicando la sequenza di eventi patogenetici e le prime alterazioni patologiche con formazione di vacuoli e disfunzioni mitocondriali (5).

Grazie alla scoperta di oltre 30 geni coinvolti nella patogenesi della malattia, oggi la terapia genica ha un potenziale ruolo nel trattamento della SLA

La ricerca preclinica relativa al gene *SOD1*

Il topo transgenico G93A ha fornito negli anni un modello di studio pressoché unico e di riferimento per verificare l'efficacia di molecole di potenziale efficacia terapeutica prima di avviare gli studi nell'uomo: vale la pena infatti ricordare che riluzolo è stato dimostrato essere efficace nel topo transgenico incrementando significativamente la sopravvivenza dell'animale (6).
Gli anni successivi sono stati però molto insoddisfacenti perché molecole dimostratesi efficaci nell'animale sperimentale non hanno convalidato l'efficacia nel paziente trattato.
Lo sconforto della comunità scientifica si è concretizzato nella definizione di linee guida per dimostrare la possibile efficacia pre-clinica di una molecola prima di procedere nell'uomo: l'impasse si è sciolta quando si è giunti alla logica conclusione che il topo transgenico *SOD1* può dare il massimo delle informazioni per il paziente mutato *SOD1*.
La pertinace convinzione di un ri-

tab. 1 **SLA: geni causativi**

Locus SLA	Gene	Proteina	Posizione cromosomica	Ereditarietà	Funzione proteica
ALS1	*SOD1*	CU-Zn superoxide dismutase	21q22.11	Autosomica Dominante (Autosomica Recessiva)	Stress ossidativo, aggregazione proteica, disfunzione mitocondriale, difetti di trasporto assonale, compromissione del proteasoma, disfunzione gliale
ALS2	*ALS2*	Alsin	2q33.1	Autosomica Recessiva	Traffico intracellulare
ALS4	*SETX*	Senataxin	9q34.13	Autosomica Dominante	Processamento dell'RNA
ALS5	*SPG11*	Spatacsin	15q21.1	Autosomica Recessiva	Traffico vescicolare, difetti di trasporto assonale
ALS6	*FUS*	Fused in sarcoma RNA binding protein (component of the hnRNP complex)	16p11.2	Autosomica Dominante (Autosomica Recessiva)	Processamento dell'RNA, risposta al danno del DNA, difetto del trasporto nucleocitoplasmatico, aggregazione proteica
ALS8	*VAPB*	Vesicle-associated membrane protein	20q13.32	Autosomica Dominante	Disfunzione proteasoma, traffico intracellulare
ALS10	*TARDBP*	TDP-43	1p36.22	Autosomica Dominante	Processamento dell'RNA, difetto trasporto nucleocitoplasmatico, aggregazione proteica
ALS12	*OPTN*	Optineurin	10p13	Autosomica Dominante (Autosomica Recessiva)	Autofagia, aggregazione proteica, infiammazione, difetti del trasporto trans-membrana, esocitosi, trasporto vescicolare, riorganizzazione dei microtubuli, controllo del ciclo cellulare
ALS14	*VCP*	Valosin-containing protein/Transitional endoplasmic reticulum ATPase	9p13.3	Autosomica Dominante	Autofagia, aggregazione proteica, difetto nella formazione dei granuli di stress, disfunzione proteasoma, del mitocondrio e del reticolo endoplasmico
ALS15	*UBQLN2*	Ubiquilin 2	Xp11.21	Dominante legata al cromosoma X	Disfunzione proteasoma, autofagia, aggregazione proteica, difetti trasporto assonale, stress ossidativo
ALS17	*CHMP2B*	Charged multivesicular body protein 2b	3p11.2	Autosomica Dominante	Autofagia, aggregazione proteica
ALS20	*hnRNPA1*	Heterogeneous nuclear ribonucleoprotein A1	12q13.13	Autosomica Dominante	Processamento dell'RNA
ALS21	*MATR3*	Matrin-3	5q31.2	Autosomica Dominante	Processamento dell'RNA
ALS22	*TUBA4A*	Tubulin α4A chain	2q35	Autosomica Dominante	Citoscheletro
ALS24	*NEK1*	Serine-threonine protein kinase Nek1	4q33	Autosomica Dominante	Traffico intracellulare, risposta al danno al DNA, stabilità dei microtubuli
ALS25	*KIF5A*	Kinesin heavy chain isoform 5A	12q13.3	Autosomica Dominante	Difetti di trasporto assonale, traffico intracellulare
FTD-ALS1	*C9orf72*	Cromosome 9 open reading frame 72	9p21.2	Autosomica Dominante	Processamento dell'RNA, difetto del trasporto nucleocitoplasmatico, aggregazione proteica, infiammazione
FTD-ALS3	*SQSTM1*	Sequestosome-1	5q35.3	Autosomica Dominante	Disfunzione proteasoma, autofagia, aggregazione proteica, difetti trasporto assonale, stress ossidativo
FTD-ALS4	*TBK1*	Serine-threonine protein kinase	12q14.2	Autosomica Dominante	Autofagia, infiammazione, disfunzione mitocondriale

In verde: efficacia terapeutica approvata; in rosso: trial clinico interrotto per peggioramento clinico

cercatore americano, Richard A. Smith, ha condotto al disegno di un antisenso capace di silenziare il gene *SOD1* e ridurre l'espressione della proteina SOD1 mutata con la preliminare dimostrazione di efficacia sia nel modello transgenico di topo che nel primate non umano, dopo introduzione intraventricolare dell'antisenso (ASO9) (7). Il lavoro ha fornito infatti la prova inequivocabile che ha poi avviato la sperimentazione nell'uomo.

I trial clinici con tofersen nell'uomo e l'approvazione istituzionale

I dati preclinici così ottenuti hanno fornito il presupposto per il trattamento nell'uomo con l'oligonucleotide antisenso (ASO) ISIS 333611 (8) con somministrazione intratecale: i promettenti risultati hanno posto le basi per lo studio di fase 1-2 con l'ASO tofersen (BIIB067) vs placebo con dimostrazione della riduzione significativa dei livelli di proteina SOD1 nel liquido cerebrospinale dei pazienti trattati ed un trend positivo nel rallentare il declino funzionale (misurato con la scala ALSFRS-R), la perdita di forza e la riduzione della capacità respiratoria nel braccio trattato del trial

Tofersen è un oligonucleotide antisenso che si lega all'RNA del gene SOD1 favorendone la degradazione e riducendo così l'espressione della proteina mutata

con dose di 100 mg di tofersen (9). Il trattamento aveva anche indotto nel liquor la riduzione del biomarcatore oggi considerato indice della degenerazione motoneuronale, il neurofilamento. Nell'ottobre 2021 sono stati presentati i risultati della fase 3 del trial multicentrico VALOR (233AS101, NCT02623699): l'endpoint primario non è stato raggiunto, ma alcuni endpoint secondari sono stati indicativi di efficacia in particolare nella coorte di pazienti *fast progressor*, autorizzando pertanto l'accesso ad uso nominale al trattamento nell'attesa delle conclusioni di ulteriori analisi. L'analisi successiva dello stesso studio nella fase in aperto (OLE) ha ulteriormente valorizzato l'efficacia clinica del trattamento sulla progressione di malattia e su specifiche funzioni come quella respiratoria e la forza muscolare testata in specifici segmenti corporei ma, soprattutto, dimostrando la riduzione dei livelli plasmatici di neurofilamento a catena leggera (NfL), accanto alla già comprovata riduzione della proteina SOD1 (10). Gli effetti collaterali registrati sono stati giudicati nel complesso non significativi e, tra questi, il più rilevante rimane il possibile risentimento

tab. 2 **SLA: geni di suscettibilità**

Locus SLA	Gene	Proteina	Posizione cromosomica	Ereditarietà	Funzione proteica
ALS9	*ANG*	Angiogenin	14q11.2	Autosomica Dominante	Processamento dell'RNA
ALS11	*FIG4*	Polyphosphoinositide phosphatase	6q21	Autosomica Dominante	Traffico intracellulare
ALS13	*ATXN2*	Ataxin 2	12q24.12	Autosomica Dominante	Processamento dell'RNA
ALS16	*SIGMAR1*	Sigma non-opioid intracellular receptor 1	9p13.3	Autosomica Dominante (Autosomica Recessiva)	Disfunzione proteasoma, traffico intracellulare
ALS18	*PFN1*	Profilin-1	17p13.2k	Autosomica Dominante	Difetti di trasporto assonale
ALS19	*ERBB4*	Receptor tyrosine-protein kinase erb B-4	2q34	Autosomica Dominante	Neurosviluppo
ALS23	*ANXA11*	Annexin A11	10q22.2	Autosomica Dominante	Traffico intracellulare
FTD-ALS2	*CHCHD10*	Coiled-coil-helix-coiled-coil-helix domain-containing protein 10	22q11.23	Autosomica Dominante	Disfunzione mitocondriale e sinaptica
FTD-ALS5	*CCNF*	Cydin F	16p13.3	Autosomica Dominante	Autofagia, difetti di trasporto assonale, aggregazione proteica
/	*GLT8D1*	Glycosyltransferase 8 domain-containing protein 1	3p21.1	Autosomica Dominante	Sintesi di gangliosidi
/	*TIA1*	Cytotoxic granule-associated RNA binding protein	2p13.3	Autosomica Dominante	Disassemblamento dei granuli di stress
/	*C21orf2*	Cilia and flagella-associated protein 410	21q22.3	Autosomica Dominante	Assemblaggio dei microtubuli, risposta al danno al DNA, funzione mitocondriale
/	*DNAJC7*	DNAJ heat shock protein family (Hsp40) member C7	17q21.2	Non nota	Omeostasi proteica, aggregazione proteica
/	*LGALSL*	Galectin-related protein	2p14	Non nota	Funzione non nota
/	*KANK1*	KN motif and ankyrin repeat domain-containing protein 1	9p24.3	Non nota	Citoscheletro, assonopatia
/	*CAV1*	Caveolin 1	7q31.2	Non nota	Via di segnalazione intracellulare
/	*SPTLC1*	Serine palmitoyltransferase, long-chain base subunit 1	9q22.31	Autosomica Dominante	Biosintesi degli sfingolipidi
/	*ACSL5*	Long-chain fatty acid coenzyme A ligase 5	10q25.2	Non nota	Metabolismo acidi grassi a lunga catena
/	*ELP3*	Elongator protein 3	8p21	Non nota	Integrità citoscheletro
/	*DCTN1*	Dynatctin	2p13	Autosomica Dominante	Trasporto assonale
/	*PARK9*	Probable cation-transporting ATPase 13A2	1p36.13	Autosomica Recessiva	Funzionalità lisosomi

I pazienti con mutazione SOD1 possono essere trattati con tofersen: per questo sono necessarie completezza diagnostica e rapida valutazione genetica

radicolare, per altro reversibile dopo iniezione intratecale. I risultati dello studio sono stati comprovanti per l'indicazione alla approvazione formulata in primis dalla FDA statunitense (25 aprile 2023) e successivamente dalla European Medicines Agency (EMA). Centinaia di pazienti affetti da diverse mutazioni nel gene *SOD1*, in diversi momenti di malattia sono stati quindi trattati nel mondo.

Un nuovo scenario terapeutico

La possibilità di trattare i pazienti mutati *SOD1* in Italia ha aperto un nuovo scenario terapeutico, assistenziale ma anche diagnostico: il paziente cui viene diagnosticata la SLA deve essere accuratamente interrogato per una possibile familiarità della malattia.
Anche nella ipotesi di una malattia sporadica, l'indagine genetica per i geni più espressi nella popolazione italiana (*SOD1*, *TARDBP*, *C0orf72* e *FUS*) dovrebbe essere velocemente conclusa per ottenere una rapida identificazione dei pazienti portatori di mutazione *SOD1* a cui va velocemente offerta l'opzione terapeutica con ASO.
La nuova popolazione di pazienti SLA ora trattati deve essere accuratamente monitorata nella evoluzione clinica anche perché appare abbastanza comprovato che esiste un periodo generalmente di qualche mese prima che l'efficacia del trattamento con tofersen diventi incisiva.
È di interesse definire la risposta alla terapia ASO delle diverse mutazioni del gene *SOD1* e di altrettanto rilievo diventa il momento in cui la terapia viene iniziata, nel periodo pre- o post-manifestazione dei primi sintomi. Come indicato nella **Tab. 1**, i geni causali di SLA sono molteplici e abbiamo registrato con molta amarezza il fallimento del trattamento con l'ASO per il gene *C9orf72* (BIIB078) conclusasi con l'arresto del trial stesso di fase 1 il 28 marzo 2023. I pazienti progredivano anche meno favorevolmente con il trattamento anche se la riduzione del dipeptide liquorale, biomarcatore specifico della patologia di questo tipo di SLA, è stata raggiunta.
Rilevante appare, invece, l'efficacia dell'antisenso ION363 nel trial clinico in corso per i pazienti con mutazione *FUS* che ha dato risultati clinici nettamente positivi in alcuni pazienti trattati e con risoluzione anche degli aggregati proteici in un paziente giunto allo studio autoptico dopo trattamento.

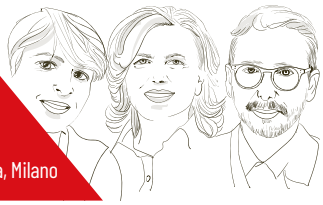
Conclusioni

La SLA, dopo poco più di 30 anni dalla identificazione del primo gene causale (*SOD1*), è divenuta una malattia curabile mediante terapia genica con ASO ad iniezione intratecale. Le ripercussioni assistenziali impongono una maggiore completezza diagnostica arricchita da una veloce valutazione genetica.
Nuovi scenari si aprono per una patologia a lungo considerata incurabile con ripercussione su tutte le malattie neurodegenerative, considerata l'acquisita centralità della SLA per la multi espressione clinica della malattia.

Bibliografia

1. Strong MJ, Abrahams S, Goldstein LH, et al. Amyotrophic lateral sclerosis - frontotemporal spectrum disorder (ALS-FTSD): Revised diagnostic criteria. Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener. 2017;18(3-4):153-174.
2. Van Damme P, Al-Chalabi A, Andersen PM, et al. European Academy of Neurology guideline on the management of amyotrophic lateral sclerosis in collaboration with ERN Euro-NMD. Eur J Neurol. 2024;31(6):e16264.
3. Rosen DR, Siddique T, Patterson D, et al. Mutations in Cu/Zn superoxide dismutase gene are associated with familial amyotrophic lateral sclerosis. Nature. 1993;362(6415):59-62.
4. Gurney ME, Pu H, Chiu AY, et al. Motor neuron degeneration in mice that express a human Cu,Zn superoxide dismutase mutation. Science. 1994; 264(5166):1772-5.
5. Bendotti C, Calvaresi N, Chiveri L, et al. Early vacuolization and mitochondrial damage in motor neurons of FALS mice are not associated with apoptosis or with changes in cytochrome oxidase histochemical reactivity. J Neurol Sci. 2001;191(1-2):25-33.
6. Gurney ME, Cutting FB, Zhai P, et al. Benefit of vitamin E, riluzole, and gabapentin in a transgenic model of familial amyotrophic lateral sclerosis. Ann Neurol. 1996;39(2):147-57.
7. Smith RA, Miller TM, Yamanaka K, et al. Antisense oligonucleotide therapy for neurodegenerative disease. J Clin Invest. 2006;116(8):2290-6.
8. Miller TM, Pestronk A, David W, et al. An antisense oligonucleotide against SOD1 delivered intrathecally for patients with SOD1 familial amyotrophic lateral sclerosis: a phase 1, randomised, first-in-man study. Lancet Neurol. 2013;12(5):435-42.
9. Miller T, Cudkowicz M, Shaw PJ, et al. Phase 1-2 Trial of Antisense Oligonucleotide Tofersen for SOD1 ALS. N Engl J Med 2020;383(2):109-119.
10. Miller TM, Cudkowicz ME, Genge A., et al. Trial of Antisense Oligonucleotide Tofersen for SOD1 ALS. N Engl J Med. 2022;387(12):1099-1110.

Chiara Ambaglio[1,2], Anna Falanga[1,2,3], Luca Barcella[1,2]
[1]Centro Emostasi e Trombosi, Struttura Complessa Immunoematologia e Medicina Trasfusionale (SC SIMT), ASST Papa Giovanni XXIII, Bergamo; [2]ERN-EuroBloodNet, European Reference Network on Rare Hematological Diseases; [3]Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università Milano Bicocca, Milano

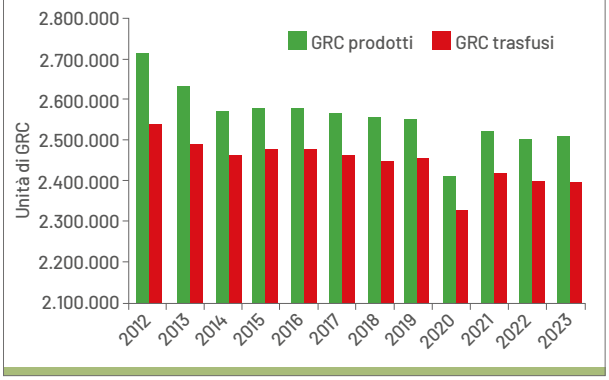


La donazione di sangue e plasma: un gesto semplice ma straordinario

Il Sistema Trasfusionale italiano è organizzato in rete. Il coordinamento nazionale è in capo al Ministero della Salute che si avvale della Sezione Tecnica Trasfusionale del Comitato Tecnico Sanitario e del Centro Nazionale Sangue dell'Istituto Superiore di Sanità.
Il coordinamento regionale viene svolto dalle Strutture Regionali di Coordinamento identificate da ciascuna Regione e Provincia autonoma. I Servizi Trasfusionali, strutture ospedaliere dedicate alla gestione di tutte le attività trasfusionali, dalla donazione alla trasfusione, ne costituiscono gli effettori locali.
Tra i compiti dei Servizi Trasfusionali vi sono la raccolta del sangue intero e del plasma, la produzione degli emocomponenti a uso clinico (globuli rossi, piastrine, plasma) e l'invio del plasma alle industrie per la produzione di medicinali plasmaderivati (MPD). La raccolta di sangue e plasma si avvale della collaborazione delle Associazioni e Federazioni dei donatori volontari del sangue che concorrono ai fini istituzionali del Sistema Trasfusionale (1).

A fronte di un leggero aumento del numero di donatori, risultano ancora pochi i soggetti di giovane età

fig. 1 **Unità di globuli rossi concentrati (GRC) prodotte e trasfuse in Italia dal 2012 al 2023**



La donazione di sangue e plasma in Italia

I dati sull'attività del Sistema Trasfusionale italiano degli ultimi anni restituiscono un quadro sostanzialmente incoraggiante ma non privo di criticità.
I donatori di sangue e plasma sono oltre 1.660.000. Negli ultimi anni a fronte di una crescita lieve del numero complessivo di donatori assistiamo a un progressivo aumento della loro età a cui non corrisponde un adeguato ricambio generazionale.
*Nel 2023 le donazioni di sangue intero hanno consentito la produzione di 2.508.394 unità di globuli rossi concentrati (GRC) di cui 2.393.710 sono quelle trasfuse. Le donazioni stanno mostrando da anni un trend in calo, accompagnato anche da una diminuzione delle trasfusioni (**Fig. 1**).*
Il nostro Sistema Trasfusionale è quindi autosufficiente per quanto riguarda il fabbisogno di GRC. Vanno tuttavia sottolineate alcune criticità:

- *in alcuni periodi dell'anno, in particolare in estate, si verificano squilibri tra la produzione e la domanda di GRC*
- *l'autosufficienza di alcuni Sistemi Trasfusionali regionali dipende dalla produzione eccedente di altre regioni*
- *la trasfusione di GRC si attesta su valori che sono tra i più elevati a livello europeo.*

Nel 2023 è stata conferita alle industrie di plasmaderivazione la quantità record di 880.193 Kg di plasma.

*Pur mostrando un incoraggiante trend in crescita (**Fig. 2**), il plasma non è ancora sufficiente a soddisfare le richieste di MPD. Ciò costituisce un'importante criticità per i pazienti e per il Sistema Sanitario Nazionale, con un costo stimato solo per l'acquisto dei due principali MPD, l'albumina e le immunoglobuline, di circa 180 milioni di euro l'anno (2).*

Uso terapeutico di emocomponenti ed emoderivati nelle malattie rare

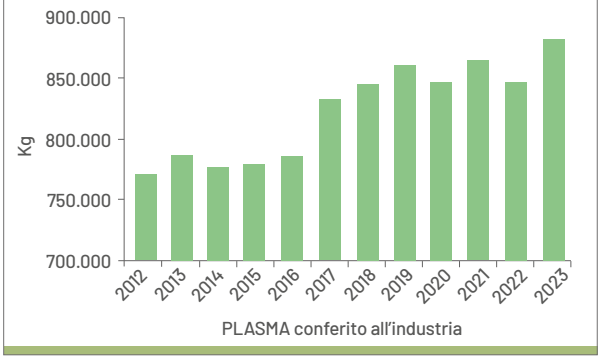
Tra le malattie rare che possono richiedere cronicamente l'utilizzo di emocomponenti e di MPD si annoverano forme ereditarie come le emoglobinopatie, le immunodeficienze congenite e le malattie emorragiche congenite, e forme acquisite come le sindromi mielodisplastiche, le neuropatie disimmuni (quali la sindrome di Guillain-Barré, la polineuropatia cronica infiammatoria demielinizzante e la miastenia grave) e alcune vasculiti sistemiche.

Le malattie oncoematologiche e le emoglobinopatie costituiscono complessivamente le condizioni che comportano il maggior consumo di GRC, pari a circa un quarto di tutte le unità di GRC prodotte dai Servizi Trasfusionali italiani (3) e va inoltre considerato che, in seguito ai flussi migratori, il numero dei pazienti affetti da emoglobinopatia è in continuo incremento (4). Questi ultimi pazienti sono particolarmente esposti al rischio di terapie trasfusionali sottodimensionate rispetto a quanto raccomandato dalle linee guida, in particolare durante i mesi estivi, quando si registra un calo delle donazioni, problema che è stato segnalato più volte dalle Associazioni dei pazienti al Ministero della Salute e al Centro Nazionale Sangue (2).

Per quanto riguarda le malattie rare che necessitano di MPD, la principale criticità è la mancanza di autosufficienza nella produzione di plasma e la conseguente dipendenza dal mercato internazionale.

In caso di carenze globali possono infatti verificarsi difficoltà nel garantire terapie salvavita per molti pazienti affetti da malattia rara. Di ciò risentono meno i pazienti affetti da malattie emorragiche congenite grazie al recente sviluppo di farmaci ricombinanti e di prodotti non sostitutivi.

fig. 2 **Chilogrammi di plasma conferiti all'industria in Italia dal 2012 al 2023**



Sangue e plasma sono doni preziosi di cui c'è sempre bisogno e il contributo di ognuno di noi è fondamentale

La Giornata Mondiale del Donatore di Sangue

Istituita nel 2004 dall'Organizzazione Mondiale della Sanità in collaborazione con la Federazione Internazionale delle Organizzazioni di Donatori di Sangue (FIODS/FBDO), si celebra il 14 giugno, giorno di nascita di Karl Landsteiner, lo scienziato austriaco che nel 1900 descrisse per primo il gruppo sanguigno ABO ponendo le basi per la nascita della medicina trasfusionale (5).

La giornata è un'importante occasione per promuovere la donazione di sangue ed emocomponenti, un gesto semplice ma straordinario che genera terapie salvavita ancora oggi insostituibili, in particolare per molti pazienti affetti da malattia rara.

Bibliografia

1. https://www.centronazionalesangue.it/ (visitato il 06/05/2024)
2. https://www.centronazionalesangue.it/autosufficienza/ (visitato il 06/05/2024)
3. Facco G, Bennardello F, Fiorin F, et al. SIMTI Study Group for Clinical Use of Blood in Italy. A nationwide survey of clinical use of blood in Italy. Blood Transfus. 2021;19(5):384-395.
4. Russo G, De Franceschi L, Colombatti R, et al. Current challenges in the management of patients with sickle cell disease - A report of the Italian experience. Orphanet J Rare Dis. 2019;14(1):120.
5. https://www.who.int/campaigns/world-blood-donor-day (visitato il 06/05/2024)

Alessandra Bassotti
Presidio Regionale Lombardo per la sindrome di Ehlers-Danlos, Fondazione IRCCS
Ca' Granda-Ospedale Maggiore Policlinico di Milano



Le sindromi di Ehlers-Danlos

Uomo di 23 anni in prima visita presso il Centro di riferimento per la sindrome di Ehlers-Danlos nel maggio 2015.
Nato a termine, sviluppo psico-motorio nella norma, pratica attività sportiva regolare (calcio dai 12 ai 17 anni e ballo latino americano a livello agonistico dai 18 ai 22 anni). Riferisce di condurre uno stile di vita normale e di avere riportato una lesione del legamento crociato anteriore all'età di 17 anni durante il gioco del calcio.
Fin da piccolo il paziente presenta la tendenza ad ecchimosi sproporzionate e a lento riassorbimento.
A 17 anni viene riscontrata una iniziale varicosità venosa AAII, per cui all'età di 19 anni esegue una safenectomia dx. Durante l'intervento si verifica la lacerazione della cross safeno-femorale, con difficoltà nella sutura, emorragia importante, e conseguente occlusione della vena femorale. All'esame istologico risultano "focolai di sclerosi ed elastosi della parete della vena, dissociante le fibre muscolari, con focali aree di assottigliamento della parete stessa, dove il tessuto muscolare appare quasi totalmente scomparso". Seguono molteplici visite e consulenze genetiche fino a giungere nel 2014, quando il paziente ha 22 anni di età, alla diagnosi genetica di sindrome di Ehlers-Danlos (EDS) vascolare per presenza in eterozigosi di mutazione c.2284-2A>G del gene *COL3A1*. All'esame obiettivo presenta cute liscia, vellutata, pastosa, elastica, evidenza di reticolo venoso sottocutaneo agli arti superiori e a livello della regione lombare; importante varicosità nell'arto inferiore dx; cicatrici atrofiche, slargate, a carta di sigaretta e papiracee; caduta della volta plantare in ortostatismo; caviglie non lasse; rotule lievemente lasse in senso latero-mediale, accenno recurvato bilaterale. Il paziente presenta inoltre lassità dei polsi, lassità a livello metacarpofalangeo e interfalangeo, opposizione completa dei pollici; gomiti =180 gradi; spalle: segno del cassetto lievemente positivo bilateralmente; rachide in asse. Non flessione completa del busto. Indice di Beighton 6/9.
Da allora esegue controlli seriati ogni 12 mesi comprensivi di studio dell'apparato cardiovascolare (**Tab. 1**)(1).
Durante gli accertamenti viene riscontrata una lieve insufficienza delle valvole mitralica e tricuspi-

La EDS vascolare è data da mutazioni del gene COL3A1, che sintetizza per il collagene tipo III che si trova a livello della cute, dei vasi sanguigni e degli organi interni

tab. 1 **EDS: esami/visite da proporre al paziente durante il follow-up clinico**

• ECG
• Ecocardiogramma
• Ecografia addome completo in clino- e in ortostatismo
• Ecocolordoppler TSA
• Visita oculistica
• Valutazione fisiokinesiterapia
• Angio-TAC torace-addome
• Holter ECG e MAP
• Angio-RMN encefalo

dalica, non significativa a livello emodinamico. Nel 2018, a seguito di una lieve contusione, presenta un ematoma pelvico a cui si associa trombosi venosa profonda della poplitea dx.
Nel corso degli anni il paziente riferisce benessere clinico, pratica palestra 3-4 volte a settimana, solo un peggioramento graduale della dilatazione del lume della vena femorale alla coscia distale, della poplitea e delle vene profonde della gamba (poplitea di 15 mm) che presentano flusso continuo per ipertensione venosa secondaria alla assenza delle vene femorali comuni ed iliache, associato ad incontinenza valvolare.
Sempre in corso di accertamenti viene riscontrata splenomegalia.
Il 21 gennaio 2024 il paziente decede improvvisamente mentre sta rientrando a casa: l'autopsia rivela la rottura dell'aorta dal bulbo aortico fino a tutta l'aorta toracica.
Unica terapia consigliata e assunta: celiprololo 100mg aumentato ogni 6 mesi fino al dosaggio di 400mg/die, terapia preventiva (2).

Le sindromi di Ehlers-Danlos

Con il termine "sindrome di Ehlers-Danlos" si intende un gruppo eterogeneo di disordini ereditari del tessuto connettivo caratterizzati da ipermobilità articolare, iperestensibilità cutanea e fragilità generalizzata dei tessuti (3) (**Tab. 2**). La forma vascolare si trasmette come carattere autosomico dominante, 1/50.000-200.000, data da mutazioni del gene *COL3A1*, che sintetizza per il collagene tipo III, che si trova a livello della cute, dei vasi sanguigni e degli organi interni. Caratterizzata da aneurismi in giovane età, rotture di organi interni, fistole arte-

Ipermobilità articolare, iperestensibilità cutanea e fragilità generalizzata dei tessuti caratterizzano questo gruppo eterogeneo di disordini ereditari del tessuto connettivo

tab. 2 **Classificazione clinica delle sindromi di Ehlers-Danlos, modello di ereditarietà e basi genetiche**

	Sottotipo clinico	Abbreviazione	Ereditarietà	Base genetica	Proteina
1	EDS classico	cEDS	AD	*COL5A1, COL5A1* Raro: *COL1A1* c934C>T, p.(Arg 312Cys)	Collagene tipo V Collagene tipo I
2	EDS simil-classico tipo I	clEDS	AR	*TNXB*	Tenascina X
3	EDS simil-classico tipo II	cl2EDS	AR	*AEBP1*	Proteina legante AE1
4	EDS cardiaco-valvolare	cvEDS	AR	*COL1A2* [mutazioni bialleliche che portano a NMD di *COL1A2* e all'assenza di catene pro α2(I)]	Collagene tipo I
5	EDS vascolare	vEDS	AD	*COL3A1* Raro: *COL1A1* c.934C>T, p.(Arg312Cys) c.1720C>T, p.(Arg574Cys) c.3227C>T, p.(Arg1093Cys)	Collagene tipo III Collagene tipo I
6	EDS ipermobile	hEDS	AD	Sconosciuto	Sconosciuto
7	EDS artrocalasico	aEDS	AD	*COL1A1, COL1A2*	Collagene tipo I
8	EDS dermatosparassi	dEDS	AR	*ADAMTS2*	ADAMTS-2
9	EDS cifoscoliotico	kEDS	AR	*PLOD1* *FKBP14*	LH1 FKBP22
10	Sindrome della cornea fragile	BCS	AR	*ZNF469* *PRDM5*	ZnF469 PRDM5
11	EDS spondilo-displastico	spEDS	AR	*B4GALT7* *B3GALT6* *SLC39A13*	β4GalT7 β3GalT6 ZIP13
12	EDS muscolocontratturale	mcEDS	AR	*CHST14* *DSE*	D4ST1 DSE
13	EDS miopatico	mEDS	AD o AR	*COL12A1*	Collagene tipo XII
14	EDS periodontale	pEDS	AD	*C1R* *C1S*	C1r C1s

AD, autosomica dominante; AR, autosomica recessiva; NMD, decadimento dell'mRNA mediato da nonsense.

ro-venose, pneumotoraci spontanei, ecchimosi spontanee, pelle sottile, reticolo venoso, acrogeria, vene varicose, ipermobilità delle piccole articolazioni, facies tipica.

Diagnosi

La diagnosi differenziale si pone con le altre collagenopatie che coinvolgono i vasi, come la sindrome di Marfan, la sindrome di Loeys-Dietz, lo psudoxantoma elasticum, e la sindrome delle arterie tortuose.

La diagnosi è oggi prevalentemente clinica e si basa sulla presenza di criteri diagnostici maggiori e minori, differenziati per ogni tipo di EDS (4-5).

È possibile anche l'indagine genetica attraverso la ricerca di mutazioni nei diversi geni coinvolti, ma solo nella forma vascolare il test genetico riveste un ruolo significativo.

Per evitare eventi vascolari improvvisi e fatali propri dell'EDS vascolare, occorre prendere in considerazione: familiarità positiva, eventi vascolari nel probando, vene varicose precoci e gli altri criteri diagnostici sopra citati come invece non è stato fatto nel caso descritto durante la valutazione delle varici effettuata nella prima struttura.

In quella occasione andava infatti subito indagato il sospetto di forma vascolare per intervenire nel modo corretto ed evitare eventi emorragici, tramite la genetica e gli esami strumentali per lo studio dei vasi, come l'angioTAC torace addome e l'angio-RMN del circolo cerebrale.

La diagnosi precoce della variante vascolare può permettere di riconoscere prontamente aneurismi o dissecazioni ed essere di importanza rilevante per la vita del paziente

Conclusioni

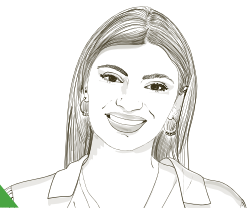
Il riconoscimento precoce di una forma di EDS vascolare può salvare la vita al paziente permettendo di riconoscere prontamente aneurismi o dissecazioni, eventualmente da trattare chirurgicamente, e rappresenta l'opportunità per fornire al paziente importanti indicazioni sullo stile di vita. È infatti necessario che i pazienti, nella vita di tutti i giorni, evitino situazioni potenzialmente pericolose come subire urti e sbalzi pressori o, nel caso pratichino sport ed attività fisiche, scontri o movimenti irregolari come pure accelerazioni/decelerazioni rapide.

Fondamentale, inoltre, che i pazienti vengano monitorati ogni 12 mesi circa: il follow-up permette infatti, per quanto possibile, il riconoscimento di eventuali condizioni cliniche potenzialmente fatali, riducendo ma purtroppo non eliminando il rischio di evento improvviso.

Bibliografia

1. Sindrome di Ehlers-Danlos, Percorso Diagnostico Terapeutico e Assistenziale della Rete Regionale per le Malattie Rare - Lombardia, revisione del 2023: https://malattierare.marionegri.it/index.php/pdta-schede
2. Baderkhan H, Wanhainen A, Stenborg A, et al. Celiprolol Treatment in Patients with Vascular Ehlers-Danlos Syndrome Eur J Vasc Endovasc Surg. 2021;61(2):326-331.
3. Malfait F, Francomano C, Byers P, et al. The 2017 international classification of the Ehlers-Danlos syndromes. Am J Med Genet C Semin Med Genet. 2017;175(1):8-26.
4. Frank M, Adham S, Seigle S, et al. Vascular Ehlers-Danlos Syndrome: Long-Term Observational Study. J Am Coll Cardiol. 2019;73(15):1948-1957.
5. Pepin M, Schwarze U, Superti-Furga A, Byers PH. Clinical and genetic features of Eh-lers-Danlos syndrome type IV, the vascular type. N Engl J Med. 2000; 342(10):673-80.

Martina Benedetti
Infermiera di area critica – U.O. Terapia Intensiva NOA Massa Carrara. ASL Toscana Nord Ovest.
Core Curriculum in metodologia della ricerca clinica – GIMBE



Sindrome CHOPS: il caso di una paziente con diagnosi tardiva

Il caso prende in esame una paziente (**Fig. 1**), nata il 23/07/2007 da una gravidanza primipara, con peso di 2.940 g ed APGAR score di 8/10. Alla nascita è coperta da uno strato molto alto di vernice caseosa e la crosta lattea permane sino ai due anni di vita circa. La piccola presenta rinorrea. La madre nota subito problemi nello sviluppo della figlia che comprendono ritardo psicomotorio ed ipotonia.
La paziente presenta anche iperflesse, ipotonia del collo e posizione obbligata del collo sulla lateralità DX. È inoltre soggetta a varie infezioni.
Le viene diagnosticata iperlassità legamentosa; non mantiene la postura, cammina male, cade, non ha riflessi di ripararsi durante la caduta. Manifesta inoltre i seguenti sintomi: insonnia, coliche, agitazione psicomotoria, urla, apnee e disfagia. Nel 2009 compare iperfagia con incremento ponderale, edemi (palpebrale e alle mani), sonnolenza, astenia ed enuresi. Nel 2010 ha il primo episodio di perdita di coscienza con accesso, in codice rosso, in ospedale con la diagnosi di carbonarcosi ed acidosi metabolica. Il suo quadro clinico è compatibile con sofferenza cerebrale diffusa. Emerge ipotiroidismo secondario.
Seguono, negli anni, numerosi ricoveri per problemi respiratori e bronchiti croniche. Presenta episodio di exoforia dell'occhio destro associato ad astenia, ptosi palpebrale e disfonia. Il quadro motorio peggiora, la paziente è dispnoica, disfagica, ha sialorrea ed uno strabismo divergente dell'occhio DX. L'elettromiografia evidenzia lievi segni di interessamento muscolare in senso "miopatico". L'analisi FISH (ibridazione *in situ* fluorescente) risulta nella norma. Esegue una polisonnografia ed i valori medi di SpO2 sono nella norma; presenta controfasi respiratorie che evidenziano maggior lavoro respiratorio durante il sonno. La valutazione otorinolaringoiatrica mostra un'ipertrofia, tonsillite di II grado. Le sue condizioni cliniche peggiorano progressivamente (astenia, peggioramento della ptosi palpebrale, disfagia, rinolalia) e dopo consulenza specialistica inizia una terapia con piridostigmina bromuro per la miastenia congenita. In seguito all'introduzione del farmaco il quadro clinico migliora ma il ritardo cognitivo della paziente non viene mai recuperato.
Nel 2014 la paziente effettua una vaccinazione antimeningococcica B, in ambiente ospedaliero protetto, e manifesta un episodio caratterizzato da minore reattività e progressiva ipomotilità dell'emilato sini-

Sin dai primi mesi di vita la paziente presentava anche iperflesse, ipotonia del collo ed iperlassità legamentosa e manifestava agitazione e ritardo psicomotorio

fig. 1 **La paziente a pochi mesi di età**



stro. Viene dimessa con indicazioni per il recupero dell'arto superiore e quello inferiore con fisioterapia. La paziente continua ad essere sottoposta a prelievi e test per capire la causa della sua condizione. Le viene diagnosticata malattia metabolica o mitocondriale. Le vengono effettuati test per escludere la sindrome di Marfan, data la sua altezza. Nel 2015 effettua un ricovero per asportazione delle tonsille e riduzione delle adenoidi. Nel 2017 la famiglia afferisce al Texas Children's Hospital di Houston per una consulenza genetica, dove viene effettuato il prelievo per un esoma. I medici inquadrano un'encefalopatia e l'esoma mostra una variante del gene *AAF4* correlato con sindrome CHOPS. Si ha, dunque, inquadramento diagnostico.

Una malattia genetica estremamente rara

La sindrome CHOPS è una malattia genetica causata da mutazioni missenso in *AAF4* (*ALF Transcription Elongation Factor* 4), un gene codificante proteine. *AAF4* codifica per un componente chiave del complesso di super allungamento (SEC), responsabile dell'allungamento trascrizionale. L'accumulo di SEC causa sovra attivazione trascrizionale per eccesivo allungamento trascrizionale. L'acronimo CHOPS indica le diverse anomalie congenite: *Cognitive impairment and Coarse facies, Heart defects, Obesity, Pulmonary involvement, Short stature and Skeletal dysplasia* (deterioramento cognitivo e facies grossolana, difetti cardiaci, obesità, coinvolgimento polmonare, bassa statura e displasia scheletrica). La malattia ha una trasmissione di tipo autosomico dominante. Tutti i casi attualmente noti risultano da mutazioni *de novo* del gene. Ad oggi non esiste cura.

La sindrome CHOPS presenta bassa statura, disabilità intellettiva, facies grossolana, difetti cardiaci, obesità, anomalie polmonari e scheletriche

Conclusioni

Questo case report vuole essere un apporto alla letteratura scientifica esistente sulla sindrome CHOPS. La storia clinica della paziente viene condivisa con la comunità scientifica per aggiungere elementi potenzialmente significativi nei riguardi di una sindrome estremamente rara, con prevalenza inferiore a 1 individuo ogni 1.000.000. La diffusione di un caso clinico del genere può avere funzione educativa per sensibilizzare i professionisti sanitari, ad ogni livello, sull'approccio alle malattie rare attraverso il riconoscimento precoce di segni e sintomi della sindrome, implementare la cultura degli operatori stessi e migliorare la qualità di vita dei pazienti. Conoscere e diffondere informazioni su questa sindrome rara può evitare ritardi diagnostici. Crediamo che condividere l'iter diagnostico della paziente e la sua esperienza clinica con altri professionisti sanitari sia importante. La paziente, inoltre, presenta una manifestazione fenotipica diversa dagli altri casi CHOPS: i soggetti affetti da questa sindrome presentano infatti bassa statura. Pur sapendo che rispetto al 2007, anno di nascita della paziente, sono stati fatti dei passi avanti a livello diagnostico, resta ancora molto da compiere a livello di ricerca scientifica su questa malattia genetica estremamente rara, sia per indagare i meccanismi di base che per identificare una possibile cura.

Bibliografia

- Raible SE, Mehta D, Bettale C, et al. Clinical and molecular spectrum of CHOPS syndrome. American Journal of Medical genetics. Part A. 2019;179(7):1126-1138.
- Izumi, K., Nakato, R., Zhang, Z., et al. Germline gain-of-function mutations in AFF4 cause a developmental syndrome functionally linking the super elongation complex and cohesion. Nat Genet. 2015 Apr;47(4):338-44.
- Liu J, Krantz ID. Cornelia de Lange syndrome, cohesin, and beyond. Clin Genet. 2009;76(4):303-14.
- Izumi K. Disorders of Transcriptional Regulation: An Emerging Category of Multiple Malformation Syndromes. Mol Syndromol. 2016;7(5):262-273.
- Ring J. Highlights from the Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology in 2022. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2023;37(1):9-11.
- Sindrome CHOPS: MedlinePlus Genetics: https://medlineplus.gov/genetics/condition/chops-syndrome/
- Kim SY, Kim MJ, Kim SJ, et al. A case of CHOPS syndrome accompanied with moyamoya disease and systemic vasculopathy. Brain Dev. 2021;43(3):454-458.

VIVERE CON LA PKU [1]

La PKU non trattata è caratterizzata da elevati livelli di fenilalanina e gravi sintomi cognitivi [2]



* Sintomi più comuni nei bambini e adulti affetti da PKU secondo una survey quantitativa condotta su 631 soggetti nel Regno Unito. [1]

La storia della PKU è ricca di risultati, per un futuro sempre più promettente per la vita dei pazienti. [3]

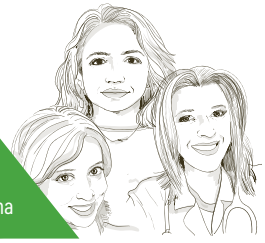
PKU: fenilchetonuria.

Bibliografia: 1. Ford S, et al. Living with Phenylketonuria: Lessons from the PKU community. Mol Genet Metab Rep. 2018;17:57-63. **2.** Sawin EA, et al. Differential effects of low-phenylalanine protein sources on brain neurotransmitters and behavior in C57Bl/6-Pah(enu2) mice. Mol Genet Metab. 2014;111(4):452-61. **3.** Macleod EL, Ney DM. Nutritional Management of Phenylketonuria. Ann Nestle Eng. 2010;68(2):58-69.

© 2024 BioMarin Intl Limited. Tutti i diritti riservati.
Codice di deposito aziendale: EUCAN-PKU-00075

BIOMARIN®

Elena Verrecchia[1,2], Barbara Siri[3], Roberta Taurisano[3]
[1]Centro di Continuità Assistenziale e Fragilità, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS, Roma; [2]Dipartimento di Scienze Geriatriche ed Ortopediche, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma; [3]Unità Operativa Complessa di Malattie Metaboliche ed Epatologia, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù IRCCS, Roma



PKU: gestione del paziente in fase di transizione dall'età pediatrica a quella adulta

Descriviamo il caso di un paziente di 22 anni con screening neonatale positivo per fenilchetonuria (Phe 1.314 µmol/L) confermata geneticamente dalla presenza di un'eterozigosi composta in PAH. Seguito presso il Centro dell'Ospedale Pediatrico Bambino Gesù di Roma (OPBG), sin dalla nascita il paziente ha intrapreso una dietoterapia con apporto di Phe pari a circa 500 mg/die integrata con equivalente proteico mostrando buona compliance e valori di Phe costantemente <600 µmol/L.
Non ha inoltre presentato una risposta al test prolungato con BH4. Tuttavia, a partire dall'età di 20 anni ha iniziato a presentare una scarsa compliance al regime dietetico controllato. Pertanto, dopo il riscontro di valori di Phe persistentemente >1.000 µmol/L per 3 mesi consecutivi, nonostante le raccomandazioni ad una corretta gestione della dieta, veniva posta indicazione alla terapia enzimatica sostitutiva con pegvaliase.
In relazione alle indicazioni, alla prescrivibilità del farmaco riservato a pazienti di età superiore a 16 anni, nonché alla gestione dei potenziali eventi avversi, è stato necessario avviare la transizione del paziente presso un Centro per adulti in grado di accogliere pazienti con patologie metaboliche rare, individuato nella Fondazione Policlinico Gemelli (FPG). È stata quindi instaurata una collaborazione tra l'OPBG e la FPG con incontri formativi per il personale medico del Centro per adulti sulla patologia, sull'approccio dietetico-terapeutico e sulle caratteristiche dei pazienti. Dopo tale periodo, si è attuata la transizione mediante un incontro informativo presso l'OPBG per la presentazione del Centro al paziente, ed un incontro di affidamento del paziente al Centro per adulti.

Il momento ideale per iniziare il processo di transizione è determinato dalla maturità psico-emotiva del paziente, dalla sua autonomia e dalla stabilità metabolica della sua condizione

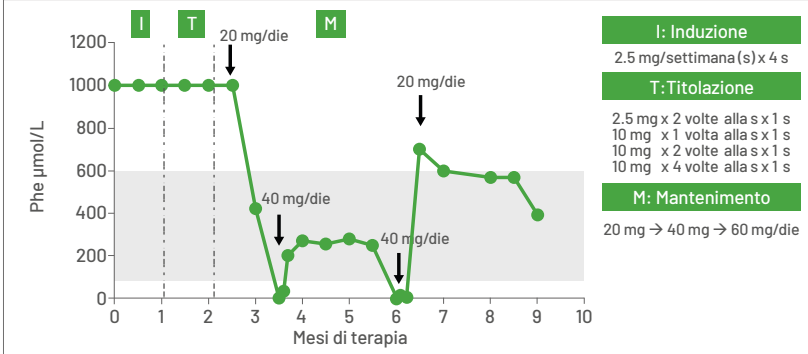
La terapia enzimatica sostitutiva è stata quindi iniziata presso FPG, con aggiornamenti continui tra FPG e OPBG durante la fase di induzione, titolazione e mantenimento (**Fig. 1**). Soprattutto in quest'ultima fase, i due Centri hanno collaborato nel concordare le strategie terapeutiche, regolando la posologia di pegvaliase e la liberalizzazione del regime alimentare in relazione ai valori di Phe raggiunti, dosati periodicamente presso l'OPBG, e responsabilizzando maggiormente il paziente sul suo stato di salute e sulla sua alimentazione.
Ad oggi, il paziente esegue terapia con pegvaliase 20 mg/die con un regime alimentare libero e con valori di Phe costantemente <300 µmol/L.

Il processo di transizione nelle malattie metaboliche ereditarie

Le malattie metaboliche ereditarie (MME) sono un eterogeneo gruppo di patologie genetiche che si manifestano e vengono diagnosticate generalmente in età pediatrica.
Sebbene l'incidenza di ciascuna patologia sia bassa (da 1 su 10.000 a 1 su 1.000.000), l'incidenza cumulativa di tutte le MME è alta, essendo compresa tra 1:800 a 1:2.500 nati vivi (1). Il continuo miglioramento dell'assistenza e l'individuazione di nuove strategie terapeutiche in queste patologie hanno

La terapia enzimatica sostitutiva con pegvaliase è stata avviata presso FPG e condotta con aggiornamenti continui con il Centro pediatrico metabolico dell'OPBG

fig. 1 **Fenilalaninemia durante il trattamento con pegvaliase**



Regime posologico ed andamento dei valori di Phe nel paziente nelle diverse fasi di induzione, titolazione e mantenimento.

condotto negli ultimi decenni ad un aumento della sopravvivenza di questi pazienti: ciò sta ponendo la necessità di definire un programma di transizione dal Centro pediatrico ad uno per adulti. Si tratta di una vera e propria "sfida" che richiede la formazione di figure specialistiche dell'adulto in collaborazione con i Centri pediatrici metabolici. Il processo di transizione è un percorso piuttosto lungo a cui il paziente dovrebbe auspicabilmente essere preparato quanto prima. Il momento "ideale" per l'inizio di tale processo è determinato dalla maturità psico-emotiva del paziente, dalla sua autonomia e dalla stabilità metabolica della sua condizione.

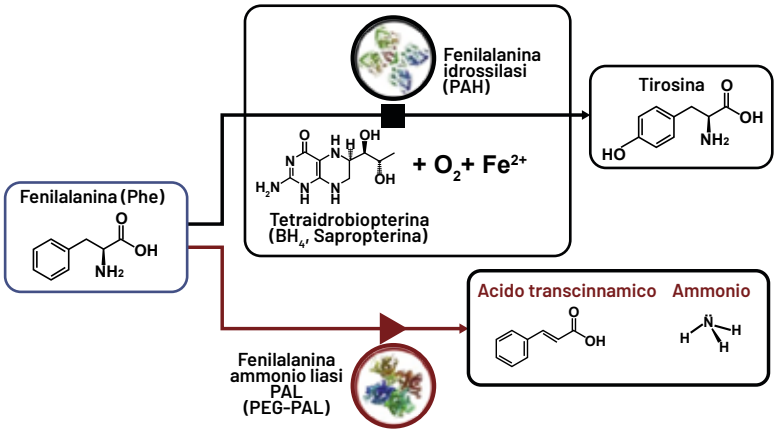
PKU: gestione terapeutica

Con una frequenza di circa 1:10.000 nuovi nati, la fenilchetonuria (PKU) rappresenta la prima MME ad essere sottoposta a screening neonatale e diagnosticata in età pediatrica. La PKU è dovuta ad un difetto dell'enzima fenilalanina idrossilasi (PAH) che converte la fenilalanina (Phe) in tirosina, quest'ultima coinvolta nel metabolismo della melatonina e dei neurotrasmettitori cerebrali (2). Questa conversione necessita del cofattore tetraidrobiopterina (BH4). Tale difetto enzimatico porta ad un accumulo di Phe nel sangue e nel sistema nervoso centrale che comporta sintomi quali disabilità intellettiva, epilessia, microcefalia e ipopigmentazione di cute e capelli (3).

La severità della PKU è storicamente classificata in base ai valori di Phe. La terapia consiste in una dieta ipoproteica a basso contenuto di Phe e di terapia con BH4 in presenza di varianti BH4 responsive (4,5).

Negli ultimi anni la gestione terapeutica della PKU ha fatto dei passi avanti con l'approvazione da parte dell'EMA della terapia con pegvaliase, enzima

fig. 2 **Metabolismo della fenilalanina e ruolo della fenilalanina ammonio liasi**



La Phe viene metabolizzata dalla fenilalanina idrossilasi (PAH) in tirosina tramite il cofattore, la tetraidrobiopterina (BH4). La fenilalanina ammonio liasi (PAL) è un enzima che può ridurre i livelli di Phe nei pazienti con PKU. La PAL rimuove il gruppo amminico (NH2) e un protone (H+) dalla Phe per formare ammonio (NH3) lasciando una forma di Phe deaminata e desaturata, l'acido transcinnamico. Tale acido è poi convertito in acido benzoico che è coniugato in glicina nel fegato ed escreto come acido ippurico (benzoilglicina), mentre l'ammonio è metabolizzato tramite il ciclo dell'urea ed escreto come urea. La forma pegilata è stata creata per ridurre l'immunogenicità.

Adattata da Levy HL. Mol Genet Metab. 2018

ricombinante di fenilalanina ammonio liasi PE-Gilata, che converte la Phe in ammoniaca e acido trans-cinnamico (**Fig. 2**). Tale terapia è stata approvata per i pazienti affetti da PKU con età >16 anni e con valori di Phe persistentemente >600 µmol/L in dietoterapia.
I primi risultati di questa nuova terapia hanno mostrato sicurezza ed efficacia nel controllo dei valori di Phe (6-8). In considerazione della prescrivibilità per pazienti di età superiore a 16 anni, si è reso necessario un processo di transizione dal Centro pediatrico ad uno per adulti.

Conclusioni

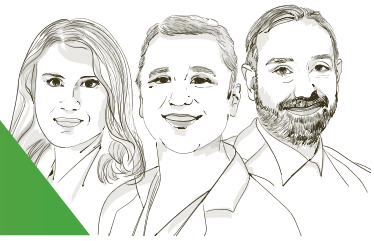
La collaborazione costante tra i due Centri OPBG e FPG ratifica il concetto di transizione come un processo continuo di formazione e responsabilizzazione per la gestione delle diverse problematiche in evoluzione, sia per il paziente e la sua famiglia, sia per i medici. Spesso, infatti, nei Centri per l'adulto, seppure esperti nel gestire le complessità e le comorbidità dell'età adulta, manca l'adeguata esperienza nella gestione di alcune problematiche legate alle malattie rare. L'importanza di una assidua collaborazione tra il Centro pediatrico ed il Centro per gli adulti è pertanto fondamentale per garantire una continuità assistenziale di qualità, adattata alle esigenze del paziente adulto (9).

Una stretta collaborazione tra il Centro pediatrico e quello per gli adulti è fondamentale ai fini di assicurare una continuità assistenziale adeguata alle esigenze del paziente

Bibliografia

1. Stepien KM, Kieć-Wilk B, Lampe C. Challenges in Transition From Childhood to Adulthood Care in Rare Metabolic Diseases: Results From the First Multi-Center European Survey Front Med (Lausanne). 2021;8:652358
2. Blau N, Hennermann JB, Langenbeck U, Lichter-Konecki U. Diagnosis, classification, and genetics of phenylketonuria and tetrahydrobiopterin (BH4) deficiencies. Mol Genet Metab. 2011;104(Suppl):S2–9
3. de Groot MJ, Hoeksma M, Blau N, et al. Pathogenesis of cognitive dysfunction in phenylketonuria: review of hypotheses. Mol Genet Metab. 2010:99 Suppl 1:S86-9.
4. van Wegberg AMJ, MacDonald A, Ahring K, et al. The complete European guidelines on phenylketonuria: diagnosis and treatment. Orphanet J Rare Dis. 2017;12(1):162.
5. Blau N, Belanger-Quintana A, Demirkol M, et al. Management of phenylketonuria in Europe: survey results from 19 countries. Mol Genet Metab. 2010;99(2):109–15.
6. Harding CO, Longo N, Northrup H, et al. Pegvaliase for the treatment of phenylketonuria: Final results of a long-term phase 3 clinical trial program. Mol Genet Metab Rep. 2024;39:101084.
7. Scala I, Brodosi L, Gueraldi D, et al. Pegvaliase therapy for phenylketonuria: Real-world case series and clinical insights. Mol Genet Metab. 2024;142(1):108151.
8. Scala I, Brodosi L, Rovelli V, et al. Management of patients with phenylketonuria (PKU) under enzyme replacement therapy: An Italian model (expert opinion). Mol Genet Metab Rep. 2024;39:101065.
9. American Academy of Pediatrics, American Academy of Family Physicians, American College of Physicians-American Society of Internal Medicine. A consensus statement on health care transitions for young adults with special health care needs. Pediatrics. 2002;110(6 Pt 2):1304-6.

Chiara Cirillo[1], Francesco Natale[2], Giuseppe Limongelli[1]
[1]Unità di Malattie Genetiche e Rare Cardiovascolari, Università della Campania "Luigi Vanvitelli", AORN dei Colli, Ospedale Monaldi, Napoli; [2]UOC Cardiologia Universitaria "Luigi Vanvitelli", AORN dei Colli, Napoli



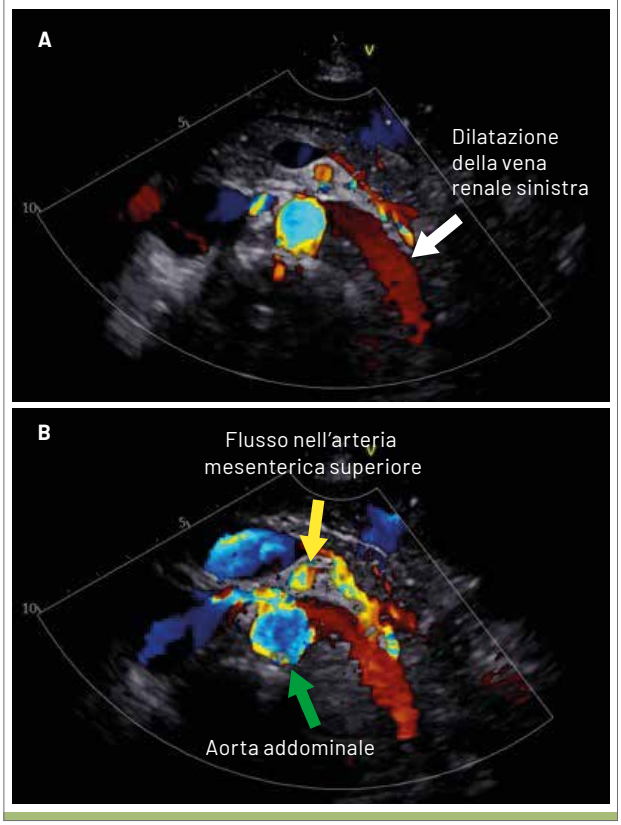
Sindrome nutcracker

La sindrome nutcracker o sindrome dello schiacciacianoci (NCS) è una condizione rara in cui la compressione della vena renale sinistra tra l'aorta e l'arteria mesenterica superiore causa dolore addominale e/o ematuria (1). Per "fenomeno di nutcracker" si intende invece il reperto incidentale della compressione della vena renale sinistra in assenza di sintomatologia.

L'esatta incidenza della NCS non è nota, ma sembra essere maggiormente prevalente nelle donne e negli individui con basso peso corporeo. Il suo nome deriva dall'immagine anatomica della vena renale sinistra schiacciata tra le due arterie (2). La compressione venosa risulta in dilatazione del vaso a valle della zona compressa e può comportare rottura delle piccole vene renali con stravaso di sangue nel sistema collettore con conseguente micro- o macroematuria (3). La sindrome viene diagnosticata in prima istanza attraverso l'ecografia Doppler (DUS), seguita dalla tomografia computerizzata (TC) o dalla risonanza magnetica (MRI). Le **figure 1 A** e **B** mostrano l'ecografia addominale vascolare di una paziente di 36 anni praticata per dolore addominale intermittente. L'esame ecografico mostra una verosimile compressione della vena renale sinistra tra l'aorta addominale e l'arteria mesenterica (1). A valle della zona ristretta si può notare la dilatazione della vena renale sinistra. Data la natura benigna della condizione con una sintomatologia sfumata la paziente non è stata sottoposta a trattamento chirurgico.

Le tecniche diagnostiche comprendono l'ecografia Doppler, la tomografia computerizzata, la risonanza magnetica

fig. 1 **Ecografia Color Doppler addominale**



Bibliografia

1. Natale F, Granato C, Aronne L, et al. Nutcracker syndrome. Eur J Echocardiogr. 2009;10(8):993.
2. Gulleroglu K, Gulleroglu B, Baskin E. Nutcracker syndrome. World J Nephrol. 2014;3(4):277-81.
3. https://www.orpha.net/it/disease/detail/71273

Elisabetta Prada[1], Francesca Vigliani[2]
[1]UOC Pediatria - Centro Fondazione Mariani per il Bambino Fragile, ASST-Lariana, Ospedale Sant'Anna, Como; [2]Università degli Studi di Milano, Scuola di Specializzazione in Genetica Medica



Sindrome di Mowat-Wilson

Elia, secondogenito di genitori sani non consanguinei, nasce da parto eutocico a termine con buon adattamento alla vita extrauterina e parametri auxologici ai limiti inferiori di norma; viene segnalato un criptorchidismo corretto chirurgicamente. L'accrescimento staturo-ponderale procede costante al 3° percentile, a partire dai 4-5 mesi viene rilevata una microcefalia.

A 6 mesi esordisce un'epilessia a crisi focali e generalizzate con RMN negativa per cui attualmente assume valproato con parziale beneficio. Elia ha un ritardo psicomotorio moderato con grave compromissione del linguaggio per cui è inserito in un efficace percorso di comunicazione aumentativa alternativa (CAA). Conosciamo Elia in corso di ricovero per peggioramento delle crisi.

Ci colpiscono una facies peculiare ed una stipsi ostinata riferita dalla madre, non responsiva all'uso di macrogol. Il quadro sembra dunque ben delineato...

La sindrome di Mowat-Wilson

La sindrome di Mowat-Wilson (MWS) è una condizione genetica rara causata da mutazioni o delezioni monoalleliche del gene *ZEB2*, localizzato sul cromosoma 2 (posizione 2q22.3). È caratteristica l'associazione di tratti peculiari del volto, disabilità intellettiva, epilessia e anomalie congenite multiple, in particolare la malattia di Hirschsprung (MH). La prevalenza è stimata tra 1:50.000 e 1:70.000, ma è probabile che sia sottodiagnosticata in assenza di MH.

fig. 1 **Elia all'età di 10 anni**



Il paziente presenta facies tipica della MWS: da notare il caratteristico aspetto del lobo auricolare.

Criteri diagnostici

Ad oggi non sono disponibili criteri per la diagnosi clinica della MWS. Suggestiva è la gestalt: sopracciglia allargate nella porzione mediale, ipertelorismo con occhi infossati, lobi delle orecchie ampi, prominenti e rivolti all'insù con una depressione centrale, punta nasale prominente, bocca aperta con labbro superiore a forma di M e labbro inferiore estroverso, mento appuntito (**Fig. 1**). I tratti tendono a diventare maggiormente evidenti con l'età; durante l'infanzia il viso ha una forma squadrata, mentre tende a essere allungato durante l'adolescenza.

Auxologia

Alla nascita i bambini con MWS hanno parametri auxologici tipicamente nella norma. Con il passare del tempo viene descritta la presenza di peso inferiore al 50° percentile, bassa statura e microcefalia acquisita. Sono disponibili curve di crescita specifiche per la MWS.

Malformazioni e complicanze

Tra le malformazioni congenite, la più caratteristica e orientativa per MWS è la MH, responsabile di un quadro di stipsi che spesso persiste anche dopo correzione chirurgica. La prevalenza di MH tra i pazienti con MWS è del 54-73% e nel 20-30% è presente agangliosi estesa fino al colon destro. Si segnala-

no casi di stipsi ostinata in assenza di MH.
Nei pazienti con MWS possono essere variabilmente presenti: cardiopatie congenite (nel 50% dei casi), malformazioni cerebrali (tipica l'agenesia del corpo calloso nel 46% dei casi), anomalie genito-ureterali (nel 56-37% dei casi) e problematiche muscolo-scheletriche. Molto più rare sono le anomalie oculari, orofaringee e gastrointestinali. È riportata una prevalenza di asplenia congenita maggiore rispetto alla popolazione generale, che comporta un aumentato rischio di infezioni.
La complicanza più importante nei bambini con MWS è l'epilessia. Di solito esordisce verso i 14 mesi con convulsioni febbrili e successivamente è delineato un fenotipo elettroclinico specifico, con crisi focali che evolvono in generalizzate e assenze atipiche. L'epilessia può essere difficile da controllare durante i primi anni di vita anche in politerapia farmacologica, ma in genere l'evoluzione è favorevole nell'età adulta.

Sviluppo psicomotorio

Sono generalmente descritti ritardo nell'acquisizione delle tappe di sviluppo e disabilità cognitiva di gravità variabile, da moderata a grave; prioritario è l'avvio precoce di riabilitazione fisioterapica, psicomotoria e logopedica. Il linguaggio è frequentemente assente, oppure può comparire verso i 5-6 anni ma limitato a poche parole; d'altro canto, si osservano buona comprensione e intento comunicativo, per cui molti bambini con MWS utilizzano con successo metodi di CAA. La maggior parte dei pazienti ha un atteggiamento felice ed una personalità socievole.

Prognosi

In letteratura i dati relativi alla sopravvivenza dei pazienti con MWS sono scarsi: mortalità e morbilità dipendono dalla presenza e gravità delle problematiche correlate alla sindrome, quali epilessia non controllata, cardiopatie severe, occlusione intestinale, gravi infezioni secondarie ad asplenia.
Non esiste un trattamento specifico per la MWS, tuttavia, data la complessità clinica, occorre un approccio multidisciplinare.

La prevalenza è stimata tra 1:50.000 e 1:70.000 ma è probabile che la sindrome sia sottodiagnosticata, soprattutto quando non è associata a MH

Counselling genetico

La diagnosi molecolare può derivare dall'analisi mediante sequenziamento o MLPA (*Multiplex ligation - dependent probe amplification*) del gene *ZEB2* che rilevino rispettivamente la presenza in eterozigosi di mutazioni o delezioni all'interno dello stesso gene, responsabili dell'84% dei casi. Nel 15% dei casi sono presenti ampie delezioni coinvolgenti la regione critica 2q21q23 identificabili tramite array-CGH e nell'1% dei casi arrangiamenti cromosomici complessi valutabili con cariotipo standard.
La delezione e le mutazioni troncanti suggeriscono l'aploinsufficienza come meccanismo patogenetico. Sporadicamente il gene *ZEB2* è interessato da mutazioni missenso, senza una riduzione quantitativa della proteina e con quadro clinico più sfumato (disabilità cognitiva lieve, assenza di epilessia). In ogni caso, i dati sono insufficienti per definire una correlazione genotipo-fenotipo.
L'alterazione genetica avviene generalmente in modo sporadico nell'individuo affetto. Il rischio di ricorrenza della MWS in gravidanze successive per una coppia di genitori sani è basso e stimato del 2%.

Sostegno

In Italia è attiva l'Associazione Italiana Mowat Wilson (AIMW), costituita da famiglie di bambini affetti: www.mowatwilson.it

Bibliografia

- Cordelli DM, Garavelli L, Savasta S, et al. Epilepsy in Mowat-Wilson syndrome: delineation of the electroclinical phenotype. Am J Med Genet A. 2013;161A(2):273-84.
- Ivanovski I, Djuric O, Broccoli S, et al. Mowat-Wilson syndrome: growth charts. Orphanet J Rare Dis. 2020;15(1):151.
- Ivanovski I, Djuric O, Caraffi SG, et al. Phenotype and genotype of 87 patients with Mowat-Wilson syndrome and recommendations for care. Genet Med. 2018;20(9):965-75.
- Zollino M, Garavelli L, Rauch A. Clinical utility gene card for: Mowat-Wilson syndrome. Eur J Hum Genet. 2011;19(8).

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



Evinacumab: una nuova strategia nel trattamento dell'ipercolesterolemia familiare omozigote

L'ipercolesterolemia familiare omozigote (HoFH) è un raro disordine congenito del metabolismo lipidico caratterizzato da livelli estremamente elevati di colesterolo LDL (LDL-C) e malattie cardiovascolari aterosclerotiche premature (ASCVD) già a partire dall'infanzia. La gestione dei pazienti HoFH rappresenta una sfida. La riduzione dell'elevata morbilità e della mortalità nei pazienti HoFH sono infatti fortemente legate al successo della riduzione di LDL-C (1) al fine di rallentare lo sviluppo e la progressione verso la ASCVD (2).

Approcci terapeutici

Per raggiungere i goal di LDL-C contemplati dalle Linee guida internazionali, i pazienti HoFH richiedono globalmente molteplici approcci terapeutici, spesso in associazione all'aferesi lipoproteica. Le statine in combinazione con ezetimibe rimangono il trattamento di prima linea in questi soggetti e devono essere intrapresi al momento della diagnosi, fin dalla prima infanzia (2).
Tuttavia, la terapia di combinazione da sola di solito non è sufficiente a determinare un'adeguata riduzione di LDL-C, pertanto devono essere considerate opzioni terapeutiche aggiuntive. Gli inibitori di PCSK9 si sono dimostrati efficaci e sicuri in molti pazienti HoFH nei Paesi in cui sono disponibili. Altre opzioni terapeutiche prevedono l'aferesi lipoproteica, lomitapide ed evinacumab; la scelta del trattamento dipende in larga misura dalla disponibilità della terapia e dalla preferenza del paziente. Infine, studi preclinici in corso di valutazione relativi al trasferimento e all'editing genomico (trasferimento genico mediato da virus adeno-associato e editing del genoma basato su CRISPR, rispettivamente) sembrano promettenti nel futuro scenario di trattamento dei pazienti HoFH (2).

Recentemente approvato in Europa e negli Stati Uniti, evinacumab inibisce la proteina ANGPTL3, coinvolta nel controllo dei trigliceridi plasmatici e dei livelli di colesterolo LDL e HDL

Un monoclonale per ridurre il colesterolo LDL

Evinacumab, un inibitore della proteina correlata all'angiopoietina 3 (ANGPTL3) è stato recentemente approvato in Europa e negli Stati Uniti e ha mostrato un buon profilo di efficacia e sicurezza nella riduzione di LDL-C (2).
ANGPTL3 è un inibitore endogeno della lipoproteina lipasi, il principale enzima coinvolto nell'idrolisi delle lipoproteine ricche di trigliceridi, nonché della lipasi endoteliale. Di conseguenza, è un modulatore fondamentale dei trigliceridi plasmatici, nonché dei livelli di LDL-C e del colesterolo lipoproteico ad alta densità (HDL-C).
In generale, ANGPTL3 regola la ripartizione dell'energia tra muscolo scheletrico e tessuto adiposo durante il digiuno e l'alimentazione, ma i meccanismi alla base di questi cambiamenti sono complessi e non ancora del tutto chiariti. L'interesse per ANGPTL3 come target terapeutico per prevenire la ASCVD si è basato sull'evidenza che la presenza di varianti di ANGPTL3, con perdita di funzione, non solo è associato a trigliceridi più bassi, ma riduce anche il rischio di eventi coronarici maggiori. Oltre agli studi sperimentali, le analisi funzionali delle varianti *LDLR* in pazienti HoFH hanno suggerito un potenziale di riduzione di LDL-C per evinacumab. A

L'anticorpo monoclonale rappresenta un'opportunità per ridurre il colesterolo LDL nei pazienti HoFH coinvolgendo meccanismi nuovi oltre a quelli che hanno come target il recettore LDL

seguito di uno studio proof-of-concept, evinacumab è stato studiato nel trial di fase III "*Evinacumab Lipid Studies in Patients with Homozygous Familial Hypercholesterolemia*" (ELIPSE) in 65 pazienti affetti da HoFH e livelli elevati di LDL-C nonostante la terapia ipolipemizzante massimamente tollerata (3). A 24 settimane, il trattamento con evinacumab 15 mg/kg per via endovenosa ogni 4 settimane ha ridotto i livelli di LDL-C del 49% ed è stato ugualmente efficace nei pazienti con mutazioni null/null o con mutazioni defective a carico di *LDLR*.
È importante sottolineare che un minor numero di pazienti trattati con evinacumab rispetto al placebo ha richiesto l'aferesi delle lipoproteine (7,0% contro 22,7%, p=0,085). Lo stesso regime di evinacumab è risultato efficace anche per la gestione di pazienti con ASCVD ed ipercolesterolemia refrattaria, dimezzando i livelli di LDL-C in un contesto di terapia ipolipemizzante massimamente tollerata.

Conclusioni e prospettive future

La gestione dei pazienti HoFH rappresenta una sfida importante. Sebbene il trattamento con statina-ezetimibe sia fondamentale, pochi pazienti sono adeguatamente controllati e la terapia con anticorpi monoclonali anti-PCSK9 è meno efficace rispetto al paziente con ipercolesterolemia familiare eterozigote, per cui molti pazienti richiedono l'aferesi invasiva (se disponibile).
La disponibilità di evinacumab offre nuove opportunità per ridurre il colesterolo LDL nei pazienti HoFH, coinvolgendo meccanismi nuovi oltre a quelli che prendono di mira il recettore LDL. Inoltre, gli studi clinici stanno anche studiando il potenziale di evinacumab per la gestione dell'ipertrigliceridemia grave.

Bibliografia

1. Bajaj A, Cuchel M. Advancements in the Treatment of Homozygous Familial Hypercholesterolemia. J Atheroscler Thromb. 2022;29(8):1125-1135.
2. Mainieri F, Tagi VM, Chiarelli F. Recent Advances on Familial Hypercholesterolemia in Children and Adolescents. Biomedicines. 2022;10(5):1043.
3. Raal FJ, Rosenson RS, Reeskamp LF, et al. Evinacumab for homozygous familial hypercholesterolemia. N Engl J Med. 2020;383(8)711-720.

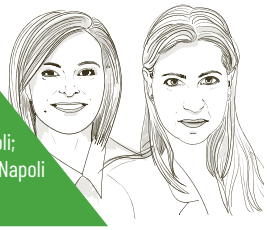


NP-NN-ALL-00050124

Amicus is committed to improving the lives of patients and families affected by rare and orphan disease.

Amicus Therapeutics®

Antonietta Tarallo[1,2], **Simona Fecarotta**[1,3]
[1]Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali (DISMET), Università Federico II, Napoli; [2]Telethon Institute of Genetics and Medicine (TIGEM), Pozzuoli; [2]Dipartimento Materno Infantile, Azienda Ospedaliera Universitaria Federica II, Napoli



Malattia di Pompe: nuove prospettive terapeutiche

La malattia di Pompe (MP) è una rara miopatia metabolica autosomica recessiva, causata dal deficit di alfa-glicosidasi acida lisosomiale (GAA), che determina accumulo di glicogeno in diversi tessuti e organi, particolarmente nel muscolo scheletrico, cardiaco e liscio. In base all'età di esordio della MP e alla gravità dei sintomi, sono riconosciute forme infantili (IOPD) e tardive (LOPD). Le forme infantili, se non trattate, sono fatali nella prima fase della vita, soprattutto quelle classiche con grave cardiomiopatia ipertrofica, mentre i fenotipi tardivi sviluppano disabilità motoria progressiva e necessità di supporto ventilatorio (1).

Strategie terapeutiche

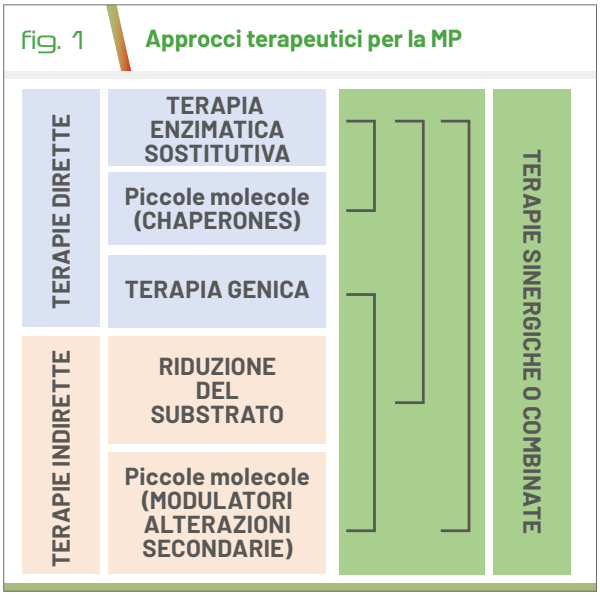
Gli approcci terapeutici proposti negli anni si basano su strategie che mirano alla correzione di diversi aspetti coinvolti nella cascata patogenetica della malattia (**Fig. 1**).

Le **terapie dirette** sono rivolte direttamente alla GAA. Puntano a ripristinare il difetto enzimatico primario e causativo della malattia:

- La **terapia enzimatica sostitutiva (ERT)** che prevede l'infusione periodica endovenosa della GAA ricombinante umana (rhGAA) in sostituzione dell'enzima difettoso. L'alglucosidasi è la prima ERT approvata per la MP (2); dopo oltre 20 anni ne sono chiari i benefici (sopravvivenza prolungata, miglioramento cardiologico e della debolezza muscolare e ridotta necessità di supporto ventilatorio), ma la risposta alla ERT è molto variabile tra diversi tessuti e tra pazienti (3,4). L'assorbimento di rhGAA ed il suo trasporto ai lisosomi sono mediati dal recettore del mannosio-6-fosfato (MPR). Le ERT di nuova generazione puntano a potenziare l'efficacia migliorando l'affinità della rhGAA con MPR in modo indipendente dalla glicosilazione (reveglucosidasi) o dipendente (avalglucosidasi e cipaglucosidasi), grazie alla presenza di un maggior numero di residui di mannosio-6-fosfato. Queste ultime due sono state approvate in seguito a trial clinici di fase III che ne hanno dimostrato la non-inferiorità in pazienti LOPD (5,6) e la migliore stabilizzazione di pazienti IOPD, rispetto alla terapia tradizionale (7).

La ERT ha cambiato la prognosi dei pazienti, migliorando la sintomatologia e rallentando la progressione della MP, ma il suo grado di risposta è molto variabile

fig. 1 **Approcci terapeutici per la MP**



- Le **terapie con piccole molecole chaperones**, che interagiscono direttamente con l'enzima migliorandone la struttura e la stabilità, possono agire sia sull'enzima difettoso endogeno che sull'enzima ricombinante (8).
- La **terapia genica** che prevede l'inserimento della copia normale del gene GAA (veicolata da un virus) che dirige la sintesi dell'enzima normale da parte delle cellule del ricevente. Studi preclinici sono stati condotti nel modello murino, utilizzando diversi approcci e protocolli terapeutici (9).

Le **terapie indirette** non agiscono direttamente sulla GAA, ma mirano a correggere aspetti correlati:

- La **riduzione del substrato (SRT)** riduce la quantità di glicogeno sintetizzata al fine di ripristinare l'equilibrio tra l'attività GAA difettosa e glicogeno che arriva ai lisosomi per essere degradato. L'inibizione della glicogeno-sintasi 1 muscolare può essere ottenuta con approcci di terapia genica con oligonucleotidi antisenso (10) o piccole molecole come MZ-101 (11).
- Gli **approcci che agiscono sulle alterazioni cellulari secondarie** al difetto enzimatico sono strategie completamente nuove. Esse mirano alla manipolazione e ripristino di alterazioni cellulari secondarie, come alterato flusso autofagico e/o aumentato stress ossidativo (12).

Terapie sinergiche o combinate

La combinazione di singoli approcci può potenziarne l'efficacia grazie ad un effetto sinergico e additivo. Sono stati proposti diversi approcci combinati. Alcuni esempi possono essere:

- La **combinazione di ERT con piccole molecole chaperones**; già proposta in studi preclinici e clinici con alglucosidasi e miglustat (13, 14) è alla base della nuova rhGAA cipaglucosidasi che va somministrata in associazione a miglustat.
- La **combinazione di SRT con ERT**; in modelli murini, è stata dimostrata la maggiore riduzione dell'accumulo di glicogeno muscolare, quando la ERT è somministrata in combinazione con MZ-101 (11).
- La **combinazione di piccole molecole che agiscono su pathway secondari con ERT**; modulatori di autofagia e stress ossidativo, in studi preclinici hanno dimostrato di migliorare l'efficacia della ERT e la riduzione del glicogeno (12). Tale combinazione può essere studiata anche per potenziare la terapia genica.

Diversi approcci sinergici come ad esempio la combinazione di ERT con piccole molecole chaperones possono potenziare l'efficacia terapeutica

Problemi correlati da risolvere

La valutazione di pazienti trattati a lungo termine ha evidenziato un coinvolgimento neurologico progressivo, prima considerato assente o subclinico (15). Emerge dunque la necessità di raggiungere questo ulteriore target terapeutico con strategie in grado di superare la barriera emato-encefalica, come piccole molecole, ERT di fusione e terapie geniche con transgeni altamente secreti (16).
Parallelamente si è resa necessaria la disponibilità di biomarcatori adeguati e non invasivi per monitorare la risposta alle terapie e la progressione di malattia. Alcuni marcatori sono stati proposti e sono in corso studi per valutarne la potenziale affidabilità ed attendibilità nella pratica clinica (17).

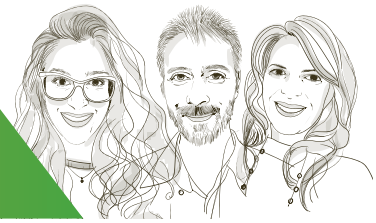
Bibliografia

1. Reuser AJ, Kroos MA, Hermans MM, et al. Glycogenosis type II (acid maltase deficiency). Muscle Nerve Suppl. 1995; 3:S61-9.
2. Fukuda T, Roberts A, Plotz PH, et al. Acid alpha-glucosidase deficiency (Pompe disease). Curr Neurol Neurosci Rep. 2007; 7(1):71-7.
3. Dornelles AD, Junges APP, Krug B, et al. Efficacy and safety of enzyme replacement therapy with alglucosidase alfa for the treatment of patients with infantile-onset Pompe disease: a systematic review and metanalysis. Front Pediatr. 2024; 12:1310317.
4. Dornelles AD, Junges APP, Pereira TV, et al. A Systematic Review and Meta-Analysis of Enzyme Replacement Therapy in Late-Onset Pompe Disease. J Clin Med. 2021; 10(21):4828.
5. Kishnani PS, Diaz-Manera J, Toscano A, et al. COMET Investigator Group. Efficacy and Safety of Avalglucosidase Alfa in Patients With Late-Onset Pompe Disease After 97 Weeks: A Phase 3 Randomized Clinical Trial. JAMA Neurol. 2023; 80(6):558-567.
6. Schoser B, Roberts M, Byrne BJ, et al. PROPEL Study Group. Safety and efficacy of cipaglucosidase alfa plus miglustat versus alglu-

cosidase alfa plus placebo in late-onset Pompe disease (PROPEL): an international, randomised, double-blind, parallel-group, phase 3 trial. Lancet Neurol. 2021; 20(12):1027-1037.

7. Kishnani PS, Kronn D, Brassier A, et al. Mini-COMET Investigators. Safety and efficacy of avalglucosidase alfa in individuals with infantile-onset Pompe disease enrolled in the phase 2, open-label Mini-COMET study: The 6-month primary analysis report. Genet Med. 2023; 25(2):100328.
8. Borie-Guichot M, Tran ML, Génisson Y, et al. Pharmacological Chaperone Therapy for Pompe Disease. Molecules. 2021; 26(23):7223.
9. Unnisa Z, Yoon JK, Schindler JW, et al. Gene Therapy Developments for Pompe Disease. Biomedicines. 2022; 10(2):302.
10. Weiss L, Carrer M, Shmara A, et al. Skeletal muscle effects of antisense oligonucleotides targeting glycogen synthase 1 in a mouse model of Pompe disease. bioRxiv [Preprint]. 2024 Mar 2:2024.02.22.580414.
11. Ullman JC, Mellem KT, Xi Y, et al. Small-molecule inhibition of glycogen synthase 1 for the treatment of Pompe disease and other glycogen storage disorders. Sci Transl Med. 2024; 16(730):eadf1691.
12. Tarallo A, Damiano C, Strollo S, et al. Correction of oxidative stress enhances enzyme replacement therapy in Pompe disease. EMBO Mol Med. 2021; 13(11):e14434.
13. Porto C, Cardone M, Fontana F, et al. The pharmacological chaperone N-butyldeoxynojirimycin enhances enzyme replacement therapy in Pompe disease fibroblasts. Mol Ther. 2009; 17(6):964-71.
14. Parenti G, Fecarotta S, la Marca G, et al. A chaperone enhances blood α-glucosidase activity in Pompe disease patients treated with enzyme replacement therapy. Mol Ther. 2014; 22(11):2004-12.
15. van den Dorpel JJA, Mackenbach MJ, Dremmen MHG, et al. Long term survival in patients with classic infantile Pompe disease reveals a spectrum with progressive brain abnormalities and changes in cognitive functioning. J Inherit Metab Dis. 2024. doi: 10.1002/jimd.12736. Online ahead of print.
16. Puzzo F, Colella P, Biferi MG, et al. Rescue of Pompe disease in mice by AAV-mediated liver delivery of secretable acid α-glucosidase. Sci Transl Med. 2017; 9(418):eaam6375.
17. Tarallo A, Carissimo A, Gatto F, et al. microRNAs as biomarkers in Pompe disease. Genet Med. 2019; 21(3):591-600.

Alessandra Angarano, Stefano Costantino, Paola Crosasso
SC Farmacie Ospedaliere, ASL Città di Torino



Ravulizumab: una nuova opportunità terapeutica nella sindrome emolitico uremica atipica

Una rara microangiopatia trombotica con coinvolgimento renale

La sindrome emolitico uremica atipica (SEUa) è una malattia sistemica rara che si manifesta con anemia emolitica, trombocitopenia e insufficienza renale acuta. La patologia, provocando l'attivazione cronica e incontrollata del sistema del complemento, determina microangiopatia trombotica (MT) con il conseguente danno d'organo e un elevato grado di morbilità e mortalità se non riconosciuta e trattata correttamente (1-2).
Il primo farmaco con indicazione specifica per il trattamento della SEUa è stato eculizimab, un anticorpo monoclonale IgG2/4k ricombinante umanizzato che si lega alla proteina C5 del complemento, inibendo il suo clivaggio in C5a e C5b e prevenendo la formazione del complesso C5b-9 della porzione terminale della cascata del complemento (3).
Prima dell'entrata in commercio di eculizumab, le principali opzioni terapeutiche erano rappresentate da plasmaferesi e infusione di plasma fresco, trattamenti caratterizzati da benefici incerti e da frequenti complicanze (4).

Indicazioni, meccanismo d'azione e farmacocinetica

Ravulizumab è indicato nel trattamento della SEUa in pazienti naive agli inibitori del complemento o già trattati con eculizumab, oltre che per l'emoglobinuria parossistica notturna (EPN). È inoltre autorizzato, ma non rimborsato in Italia, nel trattamento della miastenia gravis generalizzata (MGg) e del disturbo dello spettro della neuromielite ottica (NMOSD). Si tratta di un anticorpo monoclonale IgG2/4k che condivide lo stesso meccanismo d'azione descritto sopra per eculizumab ma presenta alcune modifiche strutturali che ne modificano le proprietà farmacocinetiche (5-6).

Il nuovo anticorpo monoclonale ravulizumab viene sommministrato per via endovenosa ogni 8 settimane nei pazienti adulti, in seguito a una dose di carico

Dopo la somministrazione, esso si lega al C5 nel sangue ed entra nella cellula per endocitosi. Al pH dell'endosoma, si dissocia dal C5 in misura maggiore e si lega in modo più efficiente al recettore FcRn rispetto ad eculizumab. Ciò permette a ravulizumab di essere trasportato nuovamente nel sangue, invece di essere degradato nel lisosoma insieme al C5. Attraverso le sue modifiche, ravulizumab è in grado quindi di fornire una durata d'azione di 8 settimane, rispetto a una somministrazione ogni due settimane con eculizumab (**Fig. 1**)(7).

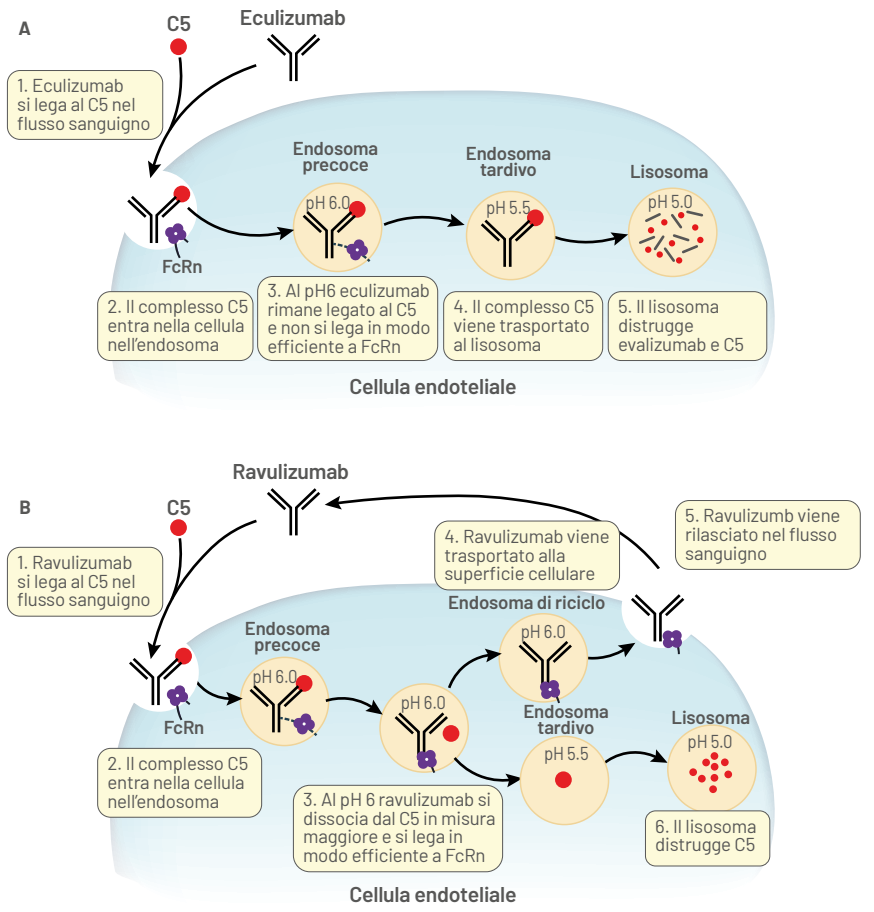
Posologia e somministrazione

Nel trattamento dei pazienti adulti affetti da SEUa, lo schema posologico prevede una dose di carico seguita dopo due settimane da dosi di mantenimento ogni 8 settimane, somministrate tramite infusione endovenosa in base al peso corporeo. L'uso di ravulizumab per risolvere le manifestazioni di MT nella SEUa deve avere una durata minima di 6 mesi, oltre i quali la prosecuzione deve essere valutata per ogni paziente (5).

Efficacia e sicurezza

Ravulizumab è stato approvato per il trattamento della SEUa sulla base di uno studio a braccio singolo

fig. 1 **Endocitosi di eculizumab (A) e ravulizumab (B)**



Dixon BP, Sabus A. J Clin Pharm Ther. 2022

Tra i potenziali effetti indesiderati di ravulizumab è stata segnalata una aumentata sensibilità alle infezioni meningococciche

dove ha mostrato il 53,6% di risposta completa nella MT e il miglioramento di parametri renali ed ematologici. Ulteriori evidenze hanno mostrato una sostanziale equivalenza di efficacia e sicurezza rispetto a eculizumab. A causa del suo meccanismo d'azione, ravulizumab aumenta la suscettibilità alle infezioni, in particolare a *N. meningitidis* e ad altri batteri della specie *Neisseria* e batteri capsulati. Prima di iniziare la terapia con ravulizumab i pazienti devono quindi essere vaccinati contro l'infezione meningococcica, oltre a seguire una profilassi antibiotica qualora non sia possibile attendere due settimane prima di iniziare il trattamento, ed essere istruiti a riconoscere i sintomi rivolgendosi tempestivamente al medico (5-6-8).

Prescrivibilità, aspetti economici e implicazioni per il paziente

Ravulizumab ha ottenuto l'AIC nel 2021 ed è classificato come H-OSP (esclusivo uso ospedaliero). Per l'indicazione SEUa ha ottenuto la rimborsabilità ad aprile 2023 ed è prescrivibile dai centri autorizzati tramite registro di monitoraggio. Il farmaco è disponibile in fiale da 1100 mg/11ml o 300 mg/3 ml; il prezzo ex-factory negoziato è rispettivamente di € 16.606,00 e € 4.528,91 oltre a sconto confidenziale alle strutture SSN. A parità di efficacia e sicurezza, un'analisi farmaco-economica ha mostrato un risparmio di circa il 30% nella SEUa rispetto ad eculizumab originator. Eculizumab biosimilare non è ancora rimborsato per l'indicazione SEUa, i dati di confronto economico potrebbero quindi variare dopo la scadenza brevettuale sull'indicazione (8-9). Un'analisi sulla qualità della vita ha mostrato come i pazienti affetti da SEUa mostrino preferenza per ravulizumab rispetto a eculizumab, principalmente in virtù della frequenza di somministrazioni (9-10).
In conclusione, il trattamento con ravulizumab potrebbe rappresentare un'ottimizzazione della terapia rispetto alle possibilità precedenti per pazienti affetti da SEUa e da altre gravi patologie rare.

Bibliografia

1. Kumar V, Abbas AK, Aster, JC. Robbins e Cotran. Le basi patologiche delle malattie 2022
2. Laurence J, Haller H, Mannucci PM, et al. Atypical hemolytic uremic syndrome (aHUS): essential aspects of an accurate diagnosis. Clin Adv Hematol Oncol. 2016;14 Suppl 11(11): 2-15.
3. Soliris. Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto
4. Azoulay E, Knoebl P, Garnacho-Montero J, et al. Expert Statements on the Standard of Care in Critically Ill Adult Patients With Atypical Hemolytic Uremic Syndrome. Chest. 2017;152(2): 424-434.
5. Ultomiris. Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto
6. Rondeau E, Scully M, Ariceta G, et al. The long-acting C5 inhibitor, Ravulizumab, is effective and safe in adult patients with atypical hemolytic uremic syndrome naïve to complement inhibitor treatment. Kidney Int. 2020;97(6):1287-1296.
7. Dixon BP, Sabus A. Ravulizumab 100 mg/mL formulation reduces infusion time and frequency, improving the patient and caregiver experience in the treatment of atypical haemolytic uraemic syndrome. J Clin Pharm Ther. 2022;47(7): 1081-1087.
8. Shahid K, Qayyum S. Eculizumab Versus Ravulizumab for the Treatment of Atypical Hemolytic Uremic Syndrome: A Systematic Review. Cureus. 2023;15(9):e46185.
9. Williams K, Aggio D, Chen P, et al. Utility Values Associated with Atypical Hemolytic Uremic Syndrome-Related Attributes: A Discrete Choice Experiment in Five Countries. Pharmacoeconomics. 2021;39(8):901-912.
10. Legendre C, Rebecca-Sberro-Soussan, Zuber J. Ravulizumab for the Treatment of aHUS in Adults: Improving Quality of Life. Kidney Int Rep. 2021;6(6):1489-1491.

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

Davide Gatti
UOC Reumatologia, Università di Verona



Neridronato intramuscolare ed algodistrofia: una novità a misura di paziente

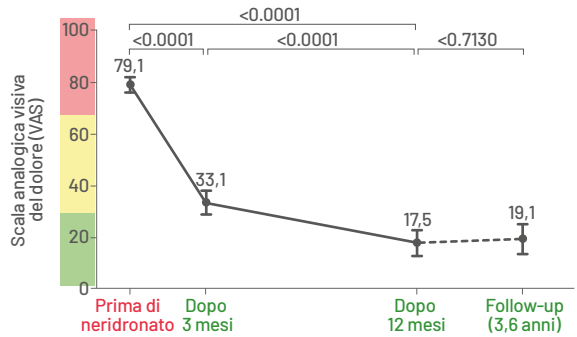
Neridronato (6-amino-1-idrossi-1-idrossi-exilidene-1,1-bisfosfonato) è un aminobisfosfonato ampiamente utilizzato nella terapia di diverse malattie ossee (1), in Italia registrato per il trattamento dell'osteogenesi imperfetta (OI), la malattia ossea di Paget (PDB) e la sindrome algodistrofica. È disponibile in formulazione sia intramuscolare (IM) che endovenosa (EV) e questo permette di evitare le comuni complicanze associate all'uso orale dei bisfosfonati (1).

Algodistrofia: sintomi e terapia

L'algodistrofia, o sindrome dolorosa loco-regionale complessa di tipo I (CRPS-I), riunisce diverse condizioni patologiche che coinvolgono la parte distale di un arto: quello superiore nel 60% dei casi e quello inferiore nel 40% (2,3). Il sintomo cardine è il dolore cronico disabilitante loco-regionale associato ad anomalie sensoriali, motorie, sudomotorie, vasomotorie e/o trofiche del tutto sproporzionato rispetto alla presunta causa (2). Gli eventi scatenanti più frequentemente riportati sono una frattura (circa il 45% dei casi), una distorsione (circa il 18% dei casi) e un intervento chirurgico elettivo (circa il 12% dei casi) ma non sono infrequenti casi di insorgenza spontanea (3,4). I bisfosfonati rappresentano oggi l'unica opzione farmacologica con dati convincenti di efficacia emersi anche da una recente metanalisi (5). La terapia assicura in poche settimane un controllo sul dolore, sull'infiammazione locale e sulla disabilità funzionale con ricadute positive sulla qualità di vita dei pazienti. L'unica molecola approvata per il trattamento della CRPS-I è neridronato, registrato nel 2014 per questa indicazione sulla base di un trial clinico che ne prevedeva la somministrazione EV (100 mg per 4 volte). Lo studio risultò convincente per il rigoroso disegno clinico, il numero di pazienti arruolati, gli endpoint valutati e la durata del follow-up (6). Questi risultati clinici sono poi stati confermati anche nella real-life su 103 pazienti con un follow-up di oltre 3 anni (7) (**Fig. 1**).

Poiché la somministrazione EV del farmaco può avvenire solo in Centri ospedalieri, la disponibilità dell'opzione IM incontra le necessità dei pazienti con CRPS-I gravemente invalidante o che abitano in aree remote

fig. 1 **Neridronato e CRPS-I nella real life**



La risposta è precoce (entro 3 mesi), continua a migliorare fino a 12 mesi dal trattamento senza mostrare tendenza alla recidiva nel follow-up fino ad oltre 3 anni.

Modificato da Adami G, et al. Clin Exp Rheumatol. 2023

La risposta ai bisogni dei pazienti

Purtroppo la somministrazione EV può avvenire solo in ambiente ospedaliero, che non è sempre accessibile ai pazienti affetti da una malattia gravemente invalidante o che abitano in aree con scarsa disponibilità di Centri ospedalieri specializzati. Per su-

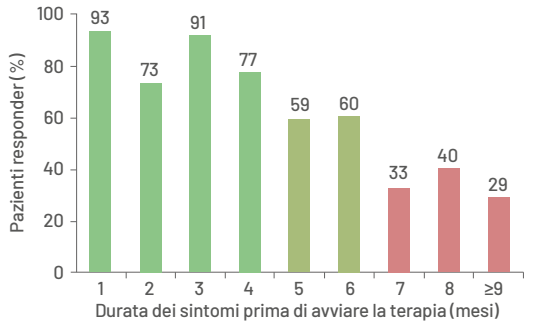
perare queste difficoltà pratiche e andare incontro alle necessità dei pazienti è stato ripetuto lo studio somministrando la stessa dose cumulativa però per via intramuscolare (8). I dati hanno dimostrato che nei pazienti con CRPS-I anche la terapia con neridronato IM (25 mg per 16 giorni) assicura un beneficio clinicamente rilevante (sovrapponibile a quello della somministrazione EV) rispetto ai controlli con placebo.

Dopo 30 giorni dall'inizio del trattamento (e 14 dalla sua conclusione) la proporzione di pazienti che aveva raggiunto una riduzione del dolore (testato mediante scala VAS, *Visual Analogue Scale*) di almeno il 50% è stata del 65,9% nel gruppo trattato vs 29,7% nel gruppo placebo (p=0,0017) con un significativo miglioramento di tutti i segni e sintomi clinici tipici della malattia: edema locale, dolore durante il movimento, allodinia e iperalgesia.

Conclusioni

La disponibilità della opzione IM è realmente un passo avanti. Si potrà infatti contrastare più efficacemente la problematica maggiore che condiziona l'outcome della terapia: l'intervallo che intercorre tra l'inizio dei sintomi e l'avvio della cura. La terapia assicura probabilità di successo elevatissime (>90%) se avviata precocemente, cioè idealmente entro 1 mese dalla comparsa dei sintomi (9). Successivamente le percentuali di successo si riducono per arrivare ad essere intorno al 30% nei pazienti con una clinica significativa da oltre 6 mesi (**Fig. 2**)(9).

fig. 2 **Relazione tra probabilità di successo clinico e ritardo nell'avvio della terapia**



Modificato da Varenna M, Crotti C. Rheumatol Int. 2018

Il frequente ritardo con cui si riesce ad avviare le terapia è certamente legato alla non sempre puntuale definizione diagnostica e per questo bisognerà migliorare la conoscenza della patologia a tutti i livelli, non solo specialistici ma anche nel territorio.

Tuttavia dopo una diagnosi corretta finora il paziente si scontrava con la necessità di trovare un Centro specializzato in grado di somministrare il farmaco per via endovenosa e con i tempi di attesa per il relativo accesso. La recente autorizzazione all'uso di neridronato anche per via intramuscolare nella CRPS-I fornisce finalmente al clinico che indentifica la patologia la possibilità di avviare in tempi rapidi la terapia più efficace, andando incontro alla vera necessità del paziente: stare meglio e guarire nel più breve tempo possibile.

Bibliografia

1. Gatti D, Rossini M, Viapiana O, et al. Clinical development of neridronate: potential for new applications. Ther Clin Risk Manag. 2013;9:139-47.
2. Gatti D, Rossini M, Adami S. Management of patients with complex regional pain syndrome type I. Osteoporos Int. 2016;27(8):2423-31.
3. de Mos M, de Bruijn AGJ, Huygen FJPM, et al. The incidence of complex regional pain syndrome: a population-based study. Pain. 2007;129(1-2):12-20.
4. Marinus J, Moseley GL, Birklein F, et al. Clinical features and pathophysiology of complex regional pain syndrome. Lancet Neurol. 2011;10(7):637-48.
5. Fassio A, Mantovani A, Gatti D, et al. Pharmacological treatment in adult patients with CRPS-I: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Rheumatology (Oxford). 2022;61(9):3534-3546.
6. Varenna M, Adami S, Rossini M, et al. Treatment of complex regional pain syndrome type I with neridronate: a randomized, doubleblind, placebo-controlled study. Rheumatology (Oxford) 2013; 52: 534-542.
7. Adami G, Fassio A, Rossini M, et al. Long-term effectiveness and predictors of bisphosphonate treatment in type I complex regional pain syndrome. Clin Exp Rheumatol. 2023 Dec 4.
8. Varenna M, Braga V, Gatti D, et al. Intramuscular neridronate for the treatment of complex regional pain syndrome type 1: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. Ther Adv Musculoskelet Dis. 2021 Jun 11:13:1759720X211014020.
9. Varenna M, Crotti C. Bisphosphonates in the treatment of complex regional pain syndrome: is bone the main player at early stage of the disease? Rheumatol Int. 2018;38(11):1959-1962.

Marina Venturini, Vincenzo Maione
Clinica Dermatologia, ASST Spedali Civili di Brescia e Università degli Studi di Brescia



ERN-SKIN: la rete di riferimento per le malattie cutanee rare

ERN-SKIN è la rete europea di riferimento per le malattie cutanee rare, complesse e a bassa prevalenza, e costituisce dal 2017 una delle 24 reti di riferimento europee per le malattie rare.
La rete riunisce in sé i maggiori esperti internazionali europei che operano nel campo delle malattie cutanee rare del bambino e dell'adulto, e ha lo scopo principale di promuovere la condivisione e la diffusione delle conoscenze sulle malattie cutanee rare che richiedono cure altamente specializzate, facilitando l'accesso ai centri d'eccellenza più vicini sul territorio europeo per diagnosi, follow-up e cura della specifica patologia.
Tali obiettivi vengono raggiunti attraverso una serie di azioni promosse da ERN-SKIN quali lo scambio reciproco di conoscenze tra gli specialisti della rete, lo sviluppo e la diffusione di norme di buona pratica clinica, la creazione di linee guida per la diagnosi e la terapia delle specifiche malattie cutanee rare, la promozione di collaborazioni multidisciplinari, l'organizzazione di eventi formativi per i clinici e di meeting di educazione e supporto dedicati ai pazienti.
La costante collaborazione tra il Centro di coordinamento ERN-SKIN (Dipartimento di Dermatologia, Ospedale Necker Enfants Malades di Parigi, coordinatore: Prof.ssa Christine Bodemer) e i 58 Centri di riferimento della rete appartenenti a 21 Stati Europei, ha permesso una crescita continua della rete negli anni facilitata da regolari incontri on-line o corsi/congressi in presenza (**Fig. 1**).
Al fine di poter affrontare efficacemente la complessità delle diverse malattie cutanee rare, la rete si suddivide in 9 gruppi tematici:

La rete promuove la condivisione delle conoscenze sulle malattie cutanee rare ed agevola l'accesso ai Centri più vicini sul territorio per diagnosi, follow-up e cura

fig. 1 **I membri di ERN-SKIN all'ultimo meeting annuale, Parigi, 6 novembre 2023**



- malattie bollose autoimmuni
- malattie cutanee immunologiche acquisite a bassa prevalenza e complesse dell'adulto
- malattie cutanee legate ai disturbi della riparazione del DNA e fotosensibilità
- epidermolisi bollose ereditarie e sindromi da fragilità cutanea
- displasia ectodermica, incontinenza pigmenti e disordini associati alla mutazione p63
- ittiosi e cheratoderma palmo-plantare
- malattie ereditarie del tessuto connettivo
- malattie cutanee a mosaico
- gravi reazioni cutanee a farmaci.

Diversi strumenti sono stati sviluppati in questi anni dai membri di ERN-SKIN per facilitare la diagnosi e il trattamento del paziente con malattia rara, tra cui:

- la stesura di specifiche linee guida per le 9 aree tematiche che vengono aggiornate ogni 5 anni
- lo sviluppo di percorsi diagnostico-gestionali attualmente disponibili per 9 malattie rare/gruppi di malattia
- la creazione di emergency card per il paziente (attualmente disponibili per 5 malattie), ovvero tesserini cartacei disponibili in 6 lingue diverse che descrivono in breve la malattia e le azioni da intraprendere in caso di emergenza.

ERN-SKIN favorisce inoltre lo scambio di conoscenze e l'apprendimento continuo a distanza attraverso l'istituzione di una piattaforma di e-learning che include registrazioni di webinar su approfondimenti specifici, corsi monotematici e videotutorial per i pazienti su come affrontare quelle situazioni della vita quotidiana che possono diventare di difficile gestione in corso di malattia rara (igiene orale, trattamento di ferite cutanee, fotoprotezione, allattamento). La rete offre anche una piattaforma dedicata alla discussione di casi particolarmente complessi in cui gli esperti europei possono confrontarsi sulla gestione più appropriata del singolo caso clinico, garantendo sempre la completa tutela della privacy e la protezione dei dati del paziente.

La registrazione centrale di tutti i casi rappresenta uno strumento utile sia in termini di sorveglianza epidemiologica che per la partecipazione a programmi di ricerca mirati

Da segnalare anche la stretta collaborazione tra i clinici e i rappresentanti delle Associazioni dei pazienti (SKIN ePAG) che contribuisce costantemente a migliorare la qualità di vita dei pazienti, facilitando il patient journey e i contatti con i più vicini Centri altamente specializzati.

Infine, il recente sviluppo di specifici registri di malattia all'interno di ERN-SKIN consentirà la registrazione centrale di tutti i casi di malattie rare dermatologiche fornendo uno strumento utile sia per la sorveglianza epidemiologica sia per la partecipazione a programmi di ricerca mirati.

Grazie a tutte le suddette risorse ERN-SKIN ha agevolato la collaborazione scientifica tra i diversi Centri realizzando oltre 80 pubblicazioni su riviste scientifiche internazionali e numerosi progetti di ricerca.

Per ulteriori informazioni è possibile visitare il sito www.ern-skin.eu o consultare le pubblicazioni di ERN-SKIN presenti su PubMed (https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=ERN-SKIN&sort=date).

Bibliografia

- Hachem ME, Diociaiuti A, Zambruno G, et al. Quality of Life in Epidermolysis Bullosa and Epidermolysis Bullosa Burden of Disease: Italian translation, cultural adaptation, and pilot testing of two disease-specific questionnaires. Ital J Pediatr. 2024; 19;50(1):76.
- Bodemer C, Steijlen P, Mazereeuw-Hautier J, et al. Treatment of Hereditary palmoplantar keratoderma: a review by analysis of the literature. Br J Dermatol. 2021;184(3):393-400.
- Morren MA, Legius E, Giuliano F, et al. Challenges In Treating Genodermatoses: New Therapies at the Horizon. Front Pharmacol. 2022; 5;12:746664.
- Bodemer C, Diociaiuti A, Hadj-Rabia S, et al. Multidisciplinary Consensus recommendations from a European network for the diagnosis and Practical management of patients with incontinentia pigmenti. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2020; 34(7):1415-1424.
- Mellerio JE, El Hachem M, Bellon N, et al. Emergency management in Epidermolysis bullosa: consensus clinical recommendations from the European Reference network for rare skin diseases. Orphanet J Rare Dis. 2020; 6;15(1):142.

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



Il ruolo di lomitapide nel trattamento della sindrome chilomicronemica familiare

Efficacy and safety of lomitapide in familial chylomicronaemia syndrome

Cefalù AB, D'Erasmo L, Iannuzzo G, et al. Atherosclerosis 2022 Oct:359:13-19.

Riassunto

In questo articolo viene descritto lo studio condotto da *Cefalù AB et al.* basato sull'utilizzo di lomitapide nel trattamento della sindrome chilomicronemica familiare (*familial chylomicronaemia syndrome, FCS*), una malattia rara, grave, monogenica a trasmissione autosomica recessiva causata da mutazioni con perdita di funzione di uno o più dei geni che controllano la cascata lipolitica intravascolare dei chilomicroni ricchi di trigliceridi (TG) e delle lipoproteine a densità molto bassa (VLDL). Il fenotipo clinico della FCS è caratterizzato da ipertrigliceridemia severa con livelli plasmatici di TG >10 mmol/L (886 mg/dL) e la presenza di lipemia a causa dell'accumulo di chilomicroni durante il digiuno. I pazienti affetti da FCS sviluppano anche xantomi eruttivi, lipemia retinalis, dolore addominale ricorrente, dolore acuto e/o pancreatite ricorrente, epato-splenomegalia e perdita di memoria.

Tali disturbi influiscono negativamente sulla qualità della vita dei pazienti. L'obiettivo terapeutico nella FCS è, pertanto, quello di ridurre permanentemente i livelli plasmatici di TG al di sotto di 10 mmol/L (<886 mg/dL) al fine di ridurre l'incidenza di pancreatiti e migliorare nel complesso la qualità di vita dei pazienti. Lo standard di cura della FCS si basa su una dieta rigorosa basata su un regime alimentare ipolipidico con <10% di energia proveniente da grassi e con l'integrazione di TG a catena media.

Tuttavia l'aderenza a lungo termine a questa dieta è scarsa. Agenti farmacologici disponibili in grado di ridurre la trigliceridemia, come fibrati e omega-3, non sono efficaci nella FCS monogenica. La proteina di trasferimento microsomiale dei trigliceridi (MTP) è una proteina di trasferimento lipidico essenziale per l'assemblaggio e la secrezione delle lipoproteine contenenti ApoB, quali le lipoproteine a bassissima densità (VLDL) negli epatociti e i chilomicroni negli enterociti. Lomitapide è una piccola molecola inibitore di MTP, che impedisce l'assemblaggio e la secrezione delle lipoproteine contenenti apolipoproteina (apo) B nel fegato e nell'intestino.

Lomitapide è stata approvata dalla Food and Drug Administration (FDA) e dall'Agenzia europea per i medicinali (EMA) per il trattamento dell'ipercolesterolemia familiare omozigote (HoFH) sulla base dei risultati di uno studio clinico registrativo di fase III. La capacità di lomitapide di ridurre l'assemblaggio e la secrezione dei chilomicroni nell'intestino ha suggerito la progettazione dello studio LOCHNES (LOmitapide per il trattamento di pazienti affetti da sindrome CHyloMicroNEmica familiare - EudraCT: 2018-002911-80) per valutare l'efficacia e la sicurezza di lomitapide in 18 pazienti adulti FCS con storia di pancreatiti ricorrenti.

In questo studio multicentrico lomitapide, ad una dose mediana di 35 mg/die, ha dimostrato di ridurre i livelli mediani di trigliceridemia del 70.5% rispetto al valore basale. La maggior parte dei pazienti ha raggiunto livelli di TG <750 mg/dL, che rappresentano i valori individuati al di sotto del cut-off soglia di rischio di pancreatite, sebbene ci sia stata una certa variabilità di risposta interindividuale.

Con lomitapide è previsto un certo grado di accu-

mulo di grasso epatico con conseguente incremento degli indici di funzionalità epatica che comunque sono in linea con il suo stesso meccanismo d'azione basato sulla riduzione della secrezione delle lipoproteine contenenti ApoB nel fegato e nell'intestino tenue. In tal senso, l'imaging epatico ha rivelato un aumento mediano del grasso epatico dal 12,0% al 32,5%, mentre la stiffness epatica mediana è rimasta normale. Inoltre, nessun paziente ha manifestato pancreatiti acute durante il trattamento.
Lomitapide è risultata sicura e generalmente ben tollerata. Gli eventi avversi più comuni sono stati quelli gastrointestinali (diarrea, dispepsia, nausea) di intensità comunque lieve-moderata.
Nessun paziente FCS ha interrotto il trattamento con lomitapide a causa di questi disturbi, che si sono risolti con aggiustamenti posologici ed una maggiore aderenza alla dietoterapia ipolipidica.

Commento

Lomitapide ha dimostrato un elevato livello di efficacia nel ridurre i livelli di TG nei pazienti con FCS nell'arco di 26 settimane. La dose mediana di lomitapide è stata leggermente inferiore a quella osservata nello studio di fase III condotto nei pazienti HoFH. Lomitapide è stata generalmente ben tollerata. I risultati dello studio LOCHNES indicano che l'inibizione dell'MTP giustifica ulteriori studi nella FCS, possibilmente con analisi multivariate per determinare la causa della variabilità interindividuale e nello stesso tempo sarebbe auspicabile condurre anche una valutazione a lungo termine della sicurezza epatica di lomitapide nei pazienti FCS.

Rossella Parini[1], Gioacchino Scarano[2,3]
[1]Consulente medico-scientifico per ASST San Gerardo, Ambulatorio Malattie Rare dell'adulto, Monza e per Ospedale San Raffaele, Milano; [2]Primario Emerito di Genetica Medica, Azienda Ospedaliera Rilievo Nazionale San Pio Benevento; [3]Medico Genetista Clinico responsabile dell'Ambulatorio di Genetica Medica, Ospedale Monaldi, Azienda Ospedaliera Rilievo Nazionale dei Colli, Napoli



Aspetti etici legati allo screening neonatale

Newborn screening for primary carnitine deficiency: who will benefit? – a retrospective cohort study.

Crefcoeur L, Ferdinandusse S, van der Crabben SN, et al. J Med Genet. 2023;60(12):1177–1185.

Riassunto

Lo screening neonatale (NBS) identifica i neonati affetti da deficit primario di carnitina (PCD) e, attraverso i valori bassi di carnitina riscontrati nel neonato, anche madri apparentemente affette, non diagnosticate in precedenza e completamente asintomatiche.

Questo studio ha valutato quali caratteristiche dei pazienti possono essere utilizzate per distinguere i soggetti che possono beneficiare di un trattamento precoce da quelli che invece non richiedono trattamento e hanno una condizione che può essere considerata benigna.

Dal 2007 al 2020 l'NBS in Olanda ha identificato 185 neonati e 112 madri con bassi valori ematici di carnitina libera. Centotrentuno genitori di neonati e 82 madri hanno dato il consenso informato allo studio. La diagnosi di PCD fu confermata in 19/131 neonati e 37/82 madri. Hanno partecipato allo studio anche 5 pazienti affetti da PCD e diagnosticati in precedenza sulla base dei sintomi. Sulla base dei dati clinici raccolti retrospettivamente, e dell'analisi delle varianti di *SLC22A5* (definite *classic variant* se già identificate in pazienti che si erano presentati con sintomi, e *screening variant* se identificate in pazienti dopo diagnosi con NBS) gli autori hanno sviluppato una classificazione di gravità della malattia.

Nove casi sono stati classificati come severi: 6 sulla base dei sintomi di presentazione, tre sul fatto che i pazienti avevano un genotipo precedentemente riportato in un paziente con sintomi severi. Quarantaquattro casi (8 neonati e 36 madri) sono stati classificati come verosimilmente benigni. Per le madri sulla base del decorso della malattia, silente prima della diagnosi per screening, per i neonati sulla base di assenza di severe manifestazioni in adulti con lo stesso genotipo in letteratura o tra i casi visti in questo studio (madri). Otto neonati sono stati classificati come "severità sconosciuta" (gruppo *unknown*) perché le varianti di questi pazienti non erano mai state identificate in pazienti che avevano raggiunto l'età adulta senza trattamento.

La frequenza allelica nei pazienti definiti severi era 100% *classic variant*, nel gruppo "verosimilmente benigno" il 6% *classic* e il 92% *screening variant*, nel gruppo *unknown* il 56% *classic* e il 44% *screening variant*.

La mediana dell'attività di trasporto della carnitina nei fibroblasti coltivati è stata: nel gruppo "severo" 4.0% (range 3.5%-5.0%); nel gruppo "verosimilmente benigno" 26% (range 9.5%-42.5%); nel gruppo *unknown*, 1 solo pz testato, 8.5%. L'attività di trasporto della carnitina differiva in modo significativo ($p<0.001$) tra il gruppo "severo" e quello "verosimilmente benigno".

Gli autori propongono di utilizzare i dati genetici e i risultati dell'attività di trasporto della carnitina per differenziare, dopo uno screening positivo per PCD, i pazienti con una forma severa che devono essere trattati, da quelli con un lieve deficit che potranno essere considerati forme benigne. Questa proposta dovrà essere vagliata sulla base di un database internazionale che raccolga i dati clinici, biochimici e molecolari di un numero molto più ampio di soggetti con PCD.

Commento

Il grande beneficio dell'NBS è che sono riconosciuti e trattati precocemente, prima dell'esordio di possibili sintomi, neonati che altrimenti potrebbero mostrare gravi segni di malattia. Alcuni di questi neonati hanno genotipi classici, cioè già identificati in pazienti diagnosticati per sintomi, e altri hanno genotipi diversi, non precedentemente segnalati per i quali non sappiamo predire l'andamento clinico in caso non fossero trattati.

PCD (OMIM #212140), è dovuto a un difetto del gene *SLC22A5* che codifica la proteina di trasporto OCTN2 (*Organic Cation Transporter Novel* 2). La prevalenza riportata è variabile, da 1:20.000 a 1:380.000.

L'NBS permette di identificare i neonati affetti da PCD e, attraverso il riscontro di bassi valori ematici di carnitina nel neonato, identifica anche le madri affette, ma completamente asintomatiche. È ragionevole il dubbio che buona parte di queste madri sarebbero restate asintomatiche per il resto della loro vita ed è verosimile che, a causa dello screening, si siano verificati casi di eccesso di medicalizzazione. Questo è un aspetto etico dello screening che non va sottovalutato, la diagnosi genera ansia e insicurezza e il trattamento con carnitina può dare disturbi gastrointestinali e produrre uno spiacevole odore di pesce delle secrezioni corporee. Non potendo completamente soppesare i benefici dello screening contro i danni prodotti dalla medicalizzazione di individui asintomatici, la Nuova Zelanda ha sospeso lo screening per PCD. La proposta di questo studio è ragionevole: raccogliendo un numero maggiore di casi si potrà meglio verificare se i casi severi e quelli benigni potranno essere differenziati sulla base di genotipo e attività percentuale di trasporto, indicando così due vie diverse di presa in carico. Questo tipo di approccio potrebbe essere utilizzato anche per altri deficit individuati con NBS.

Bibliografia

- Loeber JG, Burgard P. Cornel MC et al. Newborn screening programmes in Europe; arguments and efforts regarding harmonization. Part 1. From blood spot to screening result. J Inherit Metab Dis. 2012; 35(4):603-611.
- Parini R, Corbetta C. Metabolic screening for the newborn. J Matern Fetal Neonatal Med. 2011;24 (Suppl 2):6-8.
- Schiergens KA, Weiss KJ, Röschinger W, et al. Newborn screening for carnitine transporter defect in Bavaria and the long-term follow-up of the identified newborns and mothers: Assessing the benefit and possible harm based on 19 ½ years of experience. Mol Genet Metab Rep. 2021;28:100776.
- Wilcken B. Expanded newborn screening: reducing harm, assessing benefit. J Inherit Metab Dis. 2010;33(Suppl 2):S205-10.

Newborn screening in Italy: it is time for a deep reflection.

Pession A. JIM. 2024; 1(1): e462

Riassunto

In un editoriale della nuova rivista Journal of Innate Metabolism, il prof. Andrea Pession, presidente della Società Italiana per le Malattie Metaboliche e lo Screening Neonatale (SIMMESN), esamina alcuni aspetti critici dello screening neonatale in Italia sui quali la SIMMESN dovrebbe cercare di intervenire.

Dovrebbe essere verificata l'efficienza dell'attuale organizzazione dello screening neonatale per indicare eventualmente azioni correttive. L'efficienza può essere definita come il rapporto tra risorse usate e servizi prodotti ed è misurata da indicatori di performance. Questa valutazione, fatta per singola patologia o per centro, potrebbe permettere di individuare azioni correttive a riguardo.

Equità a livello nazionale: c'è disparità tra le varie Regioni per quanto riguarda sia l'organizzazione dello screening, che la disponibilità di laboratori di conferma diagnostica e di centri di cura.

C'è un problema di sostenibilità del programma di screening neonatale in Italia che recentemente è stato allargato a 59 malattie. Ricorda il prof. Pession

che sviluppo sostenibile è quello che soddisfa i bisogni del presente senza compromettere la possibilità per le future generazioni di soddisfare i propri bisogni.
L'attuale programma NBS è sostenibile per il nostro Paese in modo equo a livello nazionale senza sacrificare i suoi livelli di qualità? Potremmo anche essere a rischio di una carenza di risorse, da parte del Servizio Sanitario Nazionale, per mantenere questa organizzazione a tempo illimitato e anche per implementare altri screening malattia (già altre 8 malattie hanno ricevuto una prima approvazione) e per mettere in atto registri di malattie, fondamentali per comprendere l'efficacia dello screening.

Commento

Lo screening neonatale in tutta Europa ha avuto un importante ampliamento negli ultimi 15 anni, sulla base sia della disponibilità di tecniche di laboratorio che permettono di identificare un numero enorme di metaboliti su una sola goccia di sangue, sia della comparsa di nuove terapie o miglioramento delle esistenti.
Sulle decisioni di quante malattie testare con screening sono sicuramente intervenuti anche gruppi e associazioni di famiglie e sono state effettuate valutazioni politico-sanitarie di vario tipo. Ogni Paese europeo ha preso decisioni autonome, con risultati ben diversi da un Paese all'altro: il Paese in Europa che ha in atto attualmente il maggior numero di screening neonatali è l'Italia con oltre 45 malattie, Portogallo e Austria hanno nel pannello 30 e 31 malattie rispettivamente, per contrasto la Svizzera ne ha solo 10 e il Regno Unito 9.
È lecito chiedersi perché le scelte siano state così differenti e, come dice il prof. Pession, se i costi siano sostenibili a lungo termine. Altre domande possono essere poste: l'identificazione per screening e la conseguente terapia precoce permette di ottenere una modifica della prognosi per tutte le condizioni testate dal pannello? Non è ovvia la risposta.
Per alcune malattie come ad esempio fenilchetonuria, ipotiroidismo congenito e il deficit di MCAD si può verosimilmente concludere che il miglioramento della prognosi è stato ottenuto.
Per altre è possibile ma non è dimostrato. Ci sono anche condizioni che fanno parte dello screening, come il deficit di acil-CoA deidrogenasi a corta catena (SCAD), o il deficit di 3-metil-crotonil CoA carbossilasi (3MCCC) delle quali è incerto se si tratti di malattia o solo di un fenotipo biochimico. Condizioni quindi che dovrebbero essere prese in considerazione dalla ricerca, ma ragionevolmente non dovrebbero essere mantenute nel pannello di screening nazionale.

Bibliografia

- Breilyn MS, Kenny EE, Abul-Husn NS. Diverse and unselected adults with clinically relevant ACADS variants lack evidence of metabolic disease. Mol Genet Metab. 2023; 138(1):106971.
- Cornel MC, Rigter T, Weinreich SS, et al. Newborn screening in Europe; expert opinion document. Eur J Hum Genet. 2014; 22(1):12-7.
- Rips J, Almashanu S, Mandel H, et al. Primary and maternal 3-methylcrotonyl-CoA carboxylase deficiency: insights from the Israel newborn screening program. J Inherit Metab Dis. 2016 ;39(2):211-7.
- Wang H, Liu S, Wang B, et al. 3-Methylcrotonyl-CoA carboxylase deficiency newborn screening in a population of 536,008: is routine screening necessary? J Pediatr Endocrinol Metab. 2019;32(12):1321-1326.
- Wilson T and Ferguson M. A Landscape Assessment of Newborn Screening (NBS) in Europe. CRA Insights: Life Sciences pg 1-12 Feb 2024.
- World Health Organization. Screening programmes: a short guide. Increase effectiveness, maximize benefits and minimize harm. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2020.

Fulvia Massimelli
Presidente Nazionale AISLA Associazione Italiana Sclerosi Laterale Amiotrofica

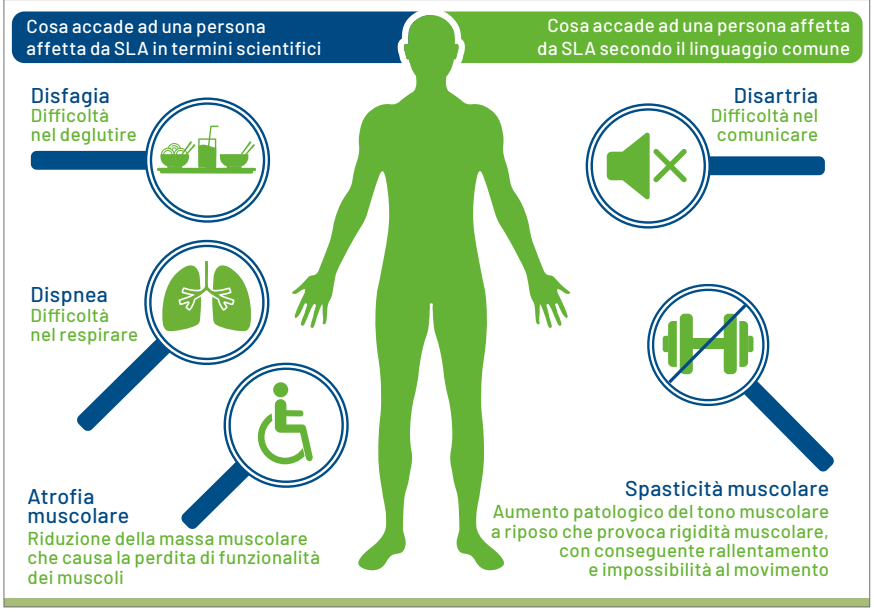


Tofersen: un nuovo spiraglio nella lotta contro la SLA

Patologia neurodegenerativa progressiva che colpisce i motoneuroni, le cellule nervose cerebrali e del midollo spinale responsabili dei movimenti della muscolatura volontaria danneggiando gradualmente le cellule nervose coinvolte, la sclerosi laterale amiotrofica (SLA) è una malattia rara devastante, per la quale attualmente non esiste una cura definitiva (**Fig. 1**).
Recenti sviluppi terapeutici hanno tuttavia offerto la speranza di poter rallentare la progressione della malattia migliorando la qualità della vita dei pazienti.
Lo scorso 29 febbraio, in occasione della Giornata Mondiale delle Malattie Rare, la comunità scientifica ha accolto con un minuto di applausi una notizia di grande rilevanza nella lotta contro la SLA. Tofersen, un farmaco innovativo indicato per i pazienti adulti con SLA che presentano una mutazione del gene della superossido-dismutasi1 (*SOD1*), ha ottenuto il parere favorevole del Comitato per l'uso umano dei medicinali (CHMP) dell'European Medicines Agency (EMA). Ora è necessario attendere l'approvazione finale di EMA e poi di AIFA. Fortunatamente, grazie ad un apposito programma di uso compassionevole, già da due anni i pazienti italiani hanno accesso a questo farmaco. Purtroppo, nel nostro Paese si rilevano forti disuguaglianze nell'accesso alle terapie, così come molti sono i pazienti non ancora consapevoli della loro condizione genetica.
La disponibilità di tofersen rappresenta una svolta nella storia della SLA e segna un cambiamento di prospettiva terapeutica. Nell'aprile 2022, il farmaco aveva ricevuto l'approvazione della Food and Drug Administration (FDA) come nuova opzione terapeu-

Da due anni, grazie a un programma d'uso compassionevole, i pazienti con SLA correlata a mutazione del gene SOD1 hanno accesso a tofersen

fig. 1 **Vivere con la SLA**



È fondamentale che ogni paziente abbia la possibilità di conoscere la propria condizione genetica così da poter accedere tempestivamente al trattamento

tica per le persone affette da SLA con la mutazione nel gene *SOD1*, una forma rara che coinvolge solo circa il 2-3% dei pazienti, ovvero circa 120-150 persone in Italia. Fino ad ora, solo poco più della metà di queste persone sono state trattate con tofersen.

Accesso ai test genetici e riduzione dei tempi di attesa per il trattamento

AISLA rivolge un appello alle Istituzioni e alle Autorità sanitarie e regolatorie affinché si adoperino al fine di promuovere una collaborazione più stretta tra i laboratori di genetica e i Centri specializzati in modo da ridurre i tempi di attesa per i test genetici. È infatti di fondamentale importanza che ogni paziente abbia la possibilità di conoscere la propria mutazione genetica così da poter accedere tempestivamente all'eventuale trattamento.

Esistono disuguaglianze nell'accesso ed i lunghi tempi di attesa per i risultati dei test genetici rappresentano un ulteriore ostacolo all'efficacia del trattamento (4-10 mesi per la diagnosi; 1-3 mesi per il risultato genetico; 2 mesi per ottenere il farmaco). È importante sottolineare che il test genetico rientra nelle competenze del Servizio Sanitario Nazionale (SSN) ed è gratuito per i pazienti. La diagnosi genetica in Italia è limitata a pochi Centri specializzati e non vi è un'omogeneità nella copertura territoriale. Mancano linee guida nazionali per standardizzare i metodi di analisi genetica e i tempi di consegna dei risultati.

"*È importante considerare che gli studi scientifici dimostrano che l'efficacia di tofersen nel trattamento delle persone con la mutazione* SOD1 *è maggiore se somministrato tempestivamente*", afferma il Prof. Mario Sabatelli, direttore clinico dell'area adulti del Centro NeMO di Roma e presidente della Commissione Medico Scientifica di AISLA, che continua: "*È fondamentale individuare la mutazione* SOD1, *ma la ricerca di altre mutazioni di altri geni come* C9ORF72, FUS e TARDBP *è altrettanto importante perché sono in corso studi promettenti.*"



Il Professore Mario Sabatelli

Oggi più che mai, con l'approvazione di tofersen, è fondamentale accedere alle terapie nel minor tempo possibile per salvaguardare la salute, migliorare la qualità della vita e combattere la progressione della SLA.

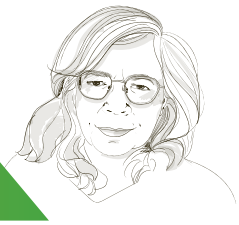
Lo studio dei Centri NeMO pubblicato su Journal of Neurology

È stato pubblicato il 3 giugno sulla rivista ufficiale della Società Europea di Neurologia il primo studio (1) che affronta l'efficacia clinica del farmaco nel lungo termine, condotto grazie all'esperienza clinica sulla malattia dei Centri Clinici NeMO. Lo studio, che ha analizzato il più alto numero di persone con SLA con mutazione *SOD-1* nel nostro Paese e per il più lungo periodo di tempo, dimostra la stabilizzazione o addirittura un lieve miglioramento clinico dei pazienti coinvolti (il 53% dei casi). Non solo, il farmaco ha un effetto positivo sul piano biologico nel processo di degenerazione dei motoneuroni, come confermato dalla significativa riduzione dei neurofilamenti, proteine indicatrici di tale processo, nell'82% dei pazienti coinvolti. Segni concreti di speranza, dunque, che confermano quanto dall'esperienza clinica sulla malattia si possa arrivare ad un concreto sviluppo della ricerca scientifica.

Bibliografia

1. Sabatelli M, Cerri F, Zuccarino R, et al. Long-term treatment of SOD1 ALS with tofersen: a multicentre experience in 17 patients. J Neurol. 2024 Jun 3. doi: 10.1007/s00415-024-12437-7. Online ahead of print.

Tommasina Iorno
Fondazione Italiana "Leonardo Giambrone" per la Guarigione dalla Talassemia e Drepanocitosi



La donazione di sangue, un atto di solidarietà e altruismo

La Giornata Mondiale del Donatore di Sangue è una celebrazione annuale di grande importanza, il fondamento ed il significato della quale risultano chiari se tutti noi pensiamo all'intero "sistema sangue" funzionale e vitale per chi, come la nostra comunità di pazienti, direttamente ne beneficia.

Cenni storici

Per comprendere l'importanza della terapia trasfusionale per i pazienti affetti da talassemia bisogna ripercorrere la storia naturale della malattia.
Nel 1925 Thomas Benton Cooley, professore di pediatria alla Wayne University, individuò per primo la talassemia, oggi nota anche come anemia mediterranea o morbo di Cooley, i cui pazienti presentavano tipiche alterazioni ossee ovvero un aumento del volume del capo (cranio a spazzola), la deformazione della faccia con zigomi sporgenti e naso insellato, splenomegalia e cute pallida (**Fig. 1**).
In Italia le principali zone di insorgenza furono individuate presso le foci del Po, le regioni centro-meridionali e le isole.
La manifestazione della malattia avveniva durante il 1° e il 2° anno di vita e, almeno inizialmente, con esito infausto prima della pubertà.
Le prime ipotesi attribuirono le cause della malattia ora ad un difetto dell'emopoiesi, ora all'alterazione dei globuli rossi, ma molte altre seguirono nel tempo.
Furono tempi difficili se consideriamo il contesto storico a cui si fa risalire la scoperta. Sappiamo inoltre che, nonostante la sua identificazione risalga solo ai primi anni del nostro secolo, la malattia è compagna dell'uomo da almeno 10.000 anni. Dove sorsero le più fiorenti civiltà del passato, quasi sempre vi era la talassemia, tramandata da quelle civiltà al pari della loro cultura, e insieme al loro patrimonio genetico. Così come la cultura occidentale, anche la talassemia nacque, con grande probabilità, sulle sponde del Mediterraneo e, grazie alle migrazioni e agli scambi fra diverse popolazioni, è

fig. 1 **Piccoli pazienti talassemici in una foto d'epoca**



Identificata da TB Cooley nel 1925 la talassemia accompagna l'uomo da almeno 10.000 anni: nel nostro Paese era principalmente diffusa presso le foci del Po, le regioni centro-meridionali e le isole

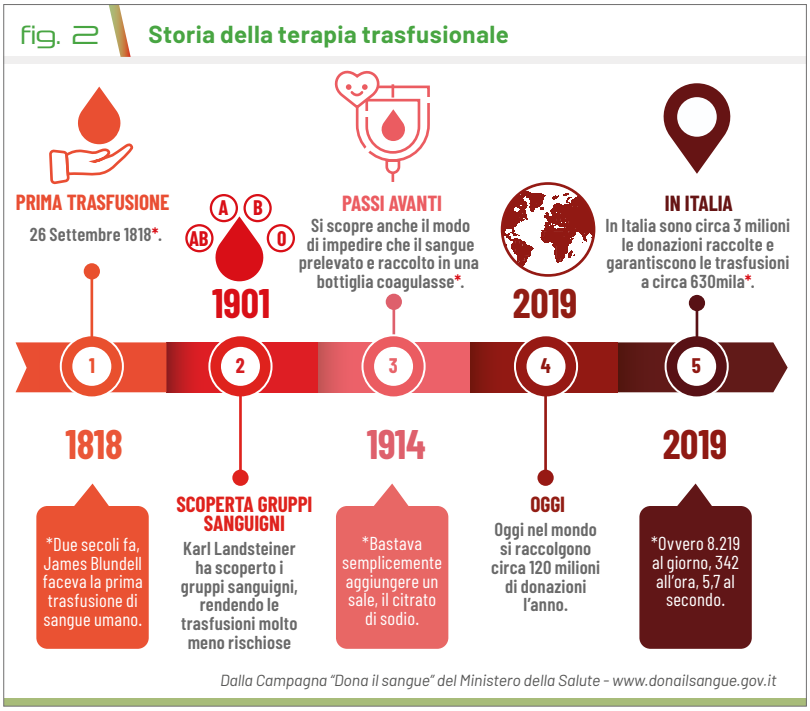
giunta ai giorni nostri a interessare più di 200 milioni di persone sparse in tutto il mondo.
Volendo ricostruire la nascita e la diffusione della talassemia nel tempo e nello spazio, è importante prendere in esame la stretta relazione tra questa malattia e la malaria. Per anni si ipotizzò che la malaria potesse essere responsabile in un qualche modo, ancora sconosciuto, di alterazioni permanenti di elementi primordiali del sangue, definiti blastoftoria, da cui avrebbe origine la malattia.

La terapia trasfusionale dal 1900 ai giorni nostri

Nei primi decenni del 1900 le terapie praticate su bambini affetti dalle misteriose anemie spleniche sono presenti in alcuni lavori clinici. La splenectomia doveva essere praticata precocemente per alcuni clinici, mentre era considerata inutile da altri. (1) Oggi nel nostro Paese viene praticata solo in casi estremi, ma in altri Paesi è ancora in uso. Intorno al 2018 viaggiando in treno conobbi un chirurgo che, per motivi umanitari nelle sue missioni in villaggi del sud-asiatico, ove vivevano bambini affetti dall'anemia mediterranea, interveniva chirurgicamente per asportare loro la milza.
Molto frequente era l'uso di composti a base di ferro o arsenico, colesterina, triptofano e istidina, la somministrazione di midollo osseo crudo di vitello o di estratto di fegato fresco.
Tra le terapie in uso vi era anche l'iniezione ripetuta di 50 cm cubici di sangue paterno citratato, così trattato per impedirne la coagulazione. La trasfusione di sangue paterno fu considerata particolarmente efficace in due dei primi casi trattati, giunti all'osservazione presso l'Ospedale di Ferrara.
La terapia trasfusionale, per i suoi positivi e temporanei effetti sullo stato generale del piccolo paziente, fu da alcuni consigliata e in particolar modo indicata prima della splenectomia.
Il sangue paterno, se compatibile, veniva somministrato puro o dopo l'aggiunta di un centimetro cubico di citrato di sodio al 5% ogni dieci centimetri cubici di sangue.
La scelta del sangue paterno è singolare: alla trasfusione di sangue materno veniva da taluni attribuita la comparsa di frequenti complicanze come l'aumento di temperatura, l'inappetenza e lo stato di shock nel piccolo paziente. Altri donatori potevano essere scelti in caso di malattia grave o età avanzata dei genitori.
Da notare che non esisteva alcun consenso circa le quantità di sangue da somministrare!
Le frequenti reazioni trasfusionali ed altri effetti secondari, in aggiunta ad una scarsa conoscenza della tecnica, ancora così rudimentale, pare ne scoraggiassero l'uso frequente nei bambini.
Mentre i ricercatori avanzavano ipotesi sull'origine e sulle cause dell'anemia, la guerra imminente avrebbe ostacolato e ritardato per molti anni la comunicazione scientifica e la ricerca sulla malattia.
Negli anni abbiamo assistito ad una implementazione della terapia trasfusionale ed al progressivo

La sopravvivenza dei pazienti è migliorata grazie all'evoluzione delle cure e al più ampio accesso alla terapia trasfusionale

fig. 2 **Storia della terapia trasfusionale**



Dalla Campagna "Dona il sangue" del Ministero della Salute - www.donailsangue.gov.it

Il 14 giugno si celebra la Giornata Mondiale del Donatore di Sangue per ricordare l'importanza di un atto di solidarietà e umanità nei confronti del prossimo

sviluppo di tecniche sempre più sicure ed efficaci per la conservazione del sangue (**Fig. 2**).
La sopravvivenza dei pazienti affetti da talassemia è migliorata perché sono migliorate le cure, in particolar modo l'accesso alla terapia trasfusionale, grazie alla disponibilità di persone volontarie che, periodicamente, donano il sangue. Nessun altro dono può essere considerato più prezioso per la nostra comunità.
Nel 1927 nasce a Milano l'AVIS, per iniziativa del medico Vittorio Formentano che, per primo, comprese il valore di sviluppare un'offerta di sangue libera, volontaria e gratuita.
Il 15 marzo 1937 Bernard Fantus realizzò presso il Cook Country Hospital di Chicago la prima banca del sangue.
La pratica della terapia trasfusionale periodica, anziché al bisogno, ha completamente cambiato lo scenario. In aggiunta, i pazienti che hanno sviluppato alloimmunizzazioni possono disporre attualmente di una rosa di donatori selezionati *ad hoc* per non incorrere in reazioni avverse ed emolitiche.
Tra gli anni Cinquanta e Sessanta, grazie a Ida Bianchi ed Ezio Silvestroni, nelle località maggiormente interessate dalla malattia furono creati i primi Centri per la cura e la diagnosi della microcitemia (il difetto ereditario dell'emoglobina, che comporta alterazioni dei globuli rossi che risultano più piccoli e più pallidi rispetto a quelli normali). La prima Associazione Nazionale per le Microcitemie fu istituita a Roma nel 1961.

L'importanza della donazione di sangue

Le organizzazioni dei donatori (attualmente ne esistono molte, tra le principali AVIS, Croce Rossa, Fidas, Frates) e quelle dei pazienti collaborano costantemente nell'attuare campagne di sensibilizzazione volte a raggiungere l'autosufficienza regionale e nazionale delle emazie. La Fondazione "Leonardo Giambrone" stipula periodicamente protocolli di intesa con il Comando Forze Operative Sud dell'Esercito Italiano con l'obiettivo di sensibilizzare i militari della propria area di responsabilità verso l'atto volontario della donazione di sangue, organizzando delle raccolte.
La Fondazione inoltre partecipa alle riunioni indette dal Centro Nazionale Sangue per il monitoraggio dell'autosufficienza delle emazie nelle varie regioni.
Il 14 giugno di ogni anno, giorno di nascita di Karl Landsteiner, scopritore dei gruppi sanguigni e co-scopritore del fattore RH, la comunità dei pazienti affianca con grande senso di gratitudine e riconoscimento quella dei donatori per celebrare la Giornata Mondiale del Donatore di Sangue, istituita dall'OMS nel 2005.
La vita dei pazienti affetti da emoglobinopatie è una prova tangibile di quanto sia importante la donazione, atto di solidarietà e di umanità verso il prossimo.

GRAZIE DONATORI!

Bibliografia

1. Martini M, Tornali C, Bragazzi NL, et al. La storia della beta talassemia in Sardegna: Il Contributo delle scuole italiane di pediatria. Acta Med Hist Adriat. 2019; 17(1);65-90.

la Rivista
La Rivista Italiana delle Malattie Rare

ANNO VIII - N. 2 GIUGNO 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, 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 accedere rapidamente al sito

la Rivista
La Rivista Italiana delle Malattie Rare

seguici su