ISSN: 2612-2588

MR la Rivista

La Rivista Italiana delle **M**alattie **R**are



review
Atassia di Friedreich: quadro clinico e prospettive terapeutiche

Dieta chetogenica nella gestione delle epilessie farmacoresistenti

il caso clinico
Approccio riabilitativo in un caso pediatrico di encefalopatia da mutazione *CTNNB1*

immagini rare
Edema midollare osseo

pagina dismorfologica
Sindrome associata a *SATB2*

il farmaco
Omaveloxolone: una nuova frontiera nel trattamento dell'atassia di Friedreich

ricerca e innovazione
L'evoluzione della diagnosi in genetica

3 anno IX ottobre 2025

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]

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



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.



sommario

la Rivista
La Rivista Italiana delle Malattie Rare

editoriale
Epilessie rare in un mondo convulsivante *B. Bembi* 5

review
Atassia di Friedreich: quadro clinico e prospettive terapeutiche
C.A. Artusi, S. Gallo, L. Sarro, C. Mariotti 6

Dieta chetogenica: storia, applicazioni e prospettive nella gestione
delle epilessie farmacoresistenti *R. Previtali, P. Veggiotti* 9

l'opinione
COVID-19, cinque anni dopo: lezioni apprese e opportunità mancate *A. Scopinaro, S. Bellagambi* 12

il caso clinico
Approccio riabilitativo personalizzato in un caso pediatrico di encefalopatia
da mutazione *CTNNB1* *F. Paolini, D. Croce, S. Congiu, A.S. Bettoschi Ratti* 14

immagini rare
Edema midollare osseo: facciamo un po' di chiarezza *R. Negrelli, D. Gatti* 17

pagina dismorfologica
Sindrome associata a *SATB2* *M. Disabato, A. Carrer* 19

il farmaco
Omaveloxolone: una nuova frontiera nel trattamento dell'atassia di Friedreich *D. Fassina, R. Tarantini* 22

ricerca e innovazione
L'evoluzione della diagnosi in genetica tra tecnologie e conoscenza *M. Iascone, L. Goisis, L. Pezzoli* 25

dalle reti italiane
Epilessie rare: attività del gruppo di studio LICE ed azioni volte al miglioramento dell'assistenza
A. Coppola, I. Bagnasco 28

letteratura
Epilessie metaboliche: nuovi biomarcatori diagnostici e strategie terapeutiche emergenti
S. Baldovino, R. Parini 30

la voce delle associazioni
SATB2 Italia APS: la forza della rarità *F. Maule, M. Terracciano* 32

direttore scientifico

Bruno Bembi
Medico Pediatra e Genetista, Trieste

comitato di redazione

Simone Baldovino, 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 la Newsletter

Volete richiedere la Newsletter della 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 gratuitamente la Newsletter di MR.

MR la Rivista
La Rivista Italiana delle Malattie Rare





Bruno Bembi
Medico Pediatra
e Genetista, Trieste

Epilessie rare in un mondo convulsivante

Si chiude il 2025 con un numero dedicato alla neurologia, in particolare alle malattie complicate da epilessie rare e farmacoresistenti. Tra le terapie, riscopriamo un approccio antico quanto la medicina stessa: la dieta chetogenica. Roberto Previtali e Pierangelo Veggiotti ricordano come già Ippocrate avesse osservato la relazione tra alimentazione e miglioramento dell'epilessia, concetto poi ripreso da Avicenna e riformulato in termini scientifici all'inizio del Novecento. L'induzione di molecole antiossidanti e antinfiammatorie attraverso la dieta crea un ponte ideale con i farmaci innovativi di ultima generazione. Tra questi, omaveloxolone, descritto da Davide Fassina e Regina Tarantini nella review di apertura come trattamento disease modifying per l'atrofia di Friedreich.

La necessità di promuovere conoscenza e aggiornamento sulle epilessie rare è sottolineata da Antonietta Coppola e Irene Bagnasco (LICE), mentre Baldovino e Parini offrono una disamina della letteratura sulle strategie diagnostiche e terapeutiche nelle epilessie rare metaboliche. I disturbi neurocomportamentali legati all'epilessia emergono anche nella sindrome associata a SATB2 *(Michela Disabato e Alessia Carrer) e nel caso clinico di encefalopatia da mutazione* CTNNB1 *(Fabrizio Paolini et al.).*

Nell'ambito della diagnosi genetica delle malattie rare e ultrarare, Maria Iascone et al. tracciano un percorso dall'antica mappa cromosomica alle moderne tecniche di sequenziamento esonico e genomico. Riccardo Negrelli e Davide Gatti chiudono la sezione clinica con un approfondimento sull'imaging raro dell'edema midollare osseo.

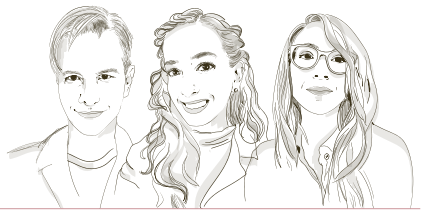
Dalla voce delle Associazioni, Francesco Maule e Monica Terracciano presentano SATB2 Italia APS, nata per sostenere le famiglie di bambini affetti dall'omonima sindrome ultrarara, in cui la diagnosi rappresenta una delle maggiori criticità.

Sono trascorsi solo cinque anni dalla pandemia di COVID-19, ma sembra un'era. Dei postumi, uno dei più persistenti è la paura, radicata nella quotidianità. Pensavamo che la minaccia comune ci avrebbe resi più solidali e razionali e, per un momento, lo siamo stati: abbiamo accettato il sacrificio della chiusura, attivato aiuti economici e snellito procedure istituzionali. Ma cosa resta oggi, in particolare per le persone con malattie rare? Annalisa Scopinaro e Simona Bellagambi (UNIAMO) analizzano i progressi compiuti a partire da quella lezione.

Nel frattempo, un'altra "epidemia" ha invaso il nostro tempo: la guerra, subdola e pervasiva, che tenta di assuefarci alle sue immagini. Eppure, l'educazione alla pace ricevuta dai nostri genitori continua a resistere. Al momento della stampa è stata proclamata la "pace di Gaza": speriamo sia vera!

Bruno Bembi

Atassia di Friedreich: quadro clinico e prospettive terapeutiche



Carlo Alberto Artusi[1,2], Silvia Gallo[1], Lidia Sarro[3], Caterina Mariotti[3]
[1]Dipartimento di Neuroscienze "Rita Levi Montalcini", Università di Torino, Torino; [2]SC Neurologia 2U, AOU Città della Salute e della Scienza, Torino; [3]IRCCS Istituto Neurologico Carlo Besta, Milano

L'atassia di Friedreich (FRDA) è una malattia rara con coinvolgimento cerebellare, del midollo spinale e del sistema nervoso periferico, di tipo progressivo e ad eziologia genetica, con esordio tipico tra l'infanzia e l'adolescenza. Si tratta della più comune tra le atassie ereditarie ad esordio precoce, soprattutto tra le popolazioni di origine europea, araba ed indiana (1,2). La frequenza di portatori sani dell'alterazione genetica è stimata tra 1:50 e 1:100 nella popolazione generale (3).
Alla base della FRDA vi è nella maggior parte dei casi un'espansione biallelica delle triplette GAA nel primo introne del gene *FXN*, con ripetizioni che possono variare da 66 fino a oltre 2000. Esistono anche forme di eterozigosi composta, in cui un allele presenta l'espansione e l'altro una mutazione puntiforme o una delezione del gene (1).
La lunghezza dell'espansione GAA correla inversamente con l'età di esordio e direttamente con la gravità della malattia: più è estesa, più precoce e severo tende ad essere il decorso clinico (4).
L'espansione del gene *FXN* compromette l'espressione della frataxina, una proteina mitocondriale fondamentale nel metabolismo del ferro e nella formazione dei cluster ferro-zolfo (2). La carenza di frataxina espone le cellule a un'elevata vulnerabilità allo stress ossidativo, in particolare in tessuti metabolicamente attivi come il cervelletto, i gangli dorsali spinali, il miocardio e il pancreas, determinando un coinvolgimento multisistemico della malattia (2).

FRDA è una malattia ereditaria neurodegenerativa con atassia progressiva, disartria, disfunzioni motorie, complicanze cardiometaboliche e sensoriali

Quadro clinico

Il sintomo più frequentemente riportato dai pazienti all'esordio di malattia è l'instabilità posturale e la perdita dell'equilibrio durante il cammino. Il quadro neurologico è tipicamente dominato da un'atassia mista a causa della componente cerebellare e sensitiva (quest'ultima correlata sia alla concomitante polineuropatia periferica che alla degenerazione dei gangli dorsali a livello midollare), areflessia osteo-tendinea, e dal segno di Babinski, causato dal coinvolgimento del tratto cortico-spinale (5). Frequentemente vi è alterazione nei movimenti oculari (saccadi ipo/ipermetriche, square wave jerks e nistagmo) secondaria al coinvolgimento cerebellare (2). In alcuni pazienti sono state riscontrate alterazioni delle funzioni esecutive e dell'elaborazione visuospaziale (6). Nelle fasi avanzate di malattia può comparire una debolezza muscolare progressiva, dovuta in parte alla componente neuropatica e in parte al coinvolgimento centrale delle vie motorie. Inoltre, la natura multisistemica della FRDA si manifesta attraverso il coinvolgimento di altri distretti (**Fig.1**):

- **Cardiaco**: cardiomiopatia ipertrofica (oltre il 60% dei casi) e aritmie, con rischio di morte cardiaca improvvisa (3,5)
- **Endocrino**: diabete mellito (10-30%) e intolleranza glucidica

- **Scheletrico**: scoliosi e piede cavo (3)
- **Visivo e uditivo**: degenerazione retinica, atrofia ottica (20% dei casi), ipoacusia neurosensoriale (8–39%) (6).

Decorso clinico e prognosi

FRDA è una patologia ad andamento progressivamente ingravescente. Nei casi a esordio precoce, la perdita della deambulazione autonoma avviene in media entro 10-15 anni dall'inizio dei sintomi (5) ma la variabilità individuale è piuttosto alta, legata almeno in parte all'età di esordio dei sintomi ed alla lunghezza dell'espansione genetica. Le principali cause di morte sono rappresentate dallo scompenso e dall'arresto cardiaco con un'aspettativa di vita media, anche qui molto variabile.

La gestione clinica richiede pertanto un approccio multidisciplinare e un follow-up regolare, con il coinvolgimento di figure specialistiche quali: neurologo, cardiologo, fisiatra e fisioterapista, logopedista, e, quando indicato, endocrinologo e ortopedico. Il monitoraggio cardiologico è di particolare importanza e include controlli regolari di ecocardiogramma ed elettrocardiogramma.

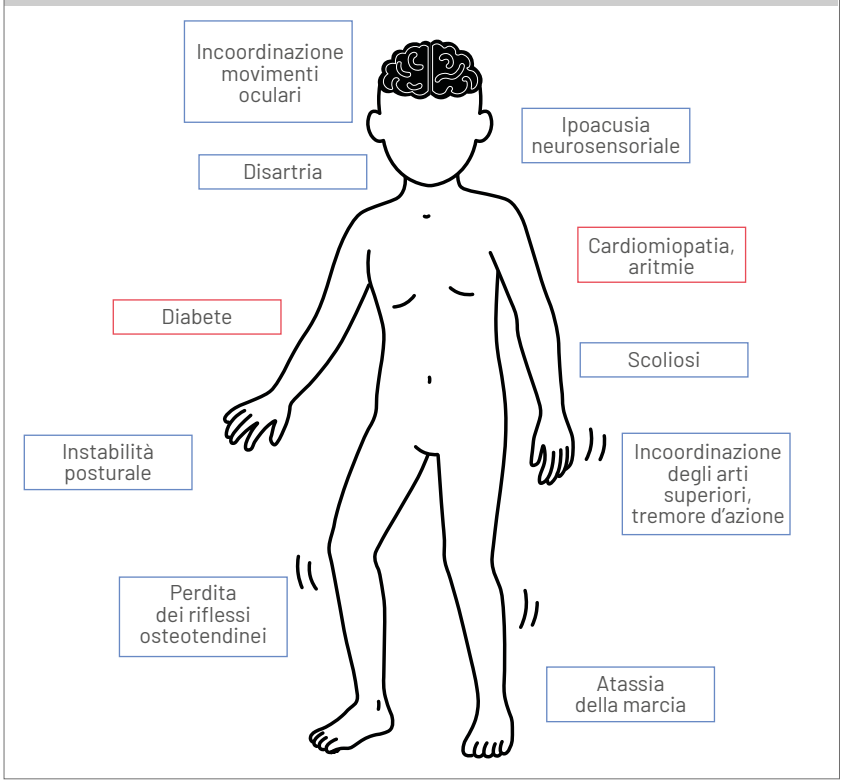
Omaveloxolone: una nuova prospettiva terapeutica

Nel 2024 omaveloxolone è stato approvato in Italia come primo trattamento con effetto *disease modifying* sulla malattia. I criteri per l'avvio della terapia nel nostro paese sono illustrati in **tabella 1**. Omaveloxolone è un potente attivatore di Nrf2, una molecola fondamentale nella difesa antiossidante cellulare e nella soppressione dei geni pro-infiammatori, che risulta meno attiva nei pazienti con FRDA (2).

Lo studio MOXIe, un trial randomizzato e controllato con placebo, ha coinvolto pazienti FRDA tra i 16 e i 40 anni con un punteggio sulla scala mFARS (modified Friedreich's Ataxia Rating Scale), compreso tra i 40 e i 60 punti. Il gruppo trattato con omaveloxolone ha mostrato un miglioramento significativo nel punteggio mFARS rispetto al gruppo placebo che, ad un anno, aveva invece mostrato una lieve progressione dei sintomi (7).

L'estensione open-label del trial a 3 anni ha quindi permesso di stimare l'entità dell'effetto *disease modifying* del farmaco come un rallentamento di circa 2 anni della progressione neurologica dei sintomi rispetto a un gruppo di controllo (8).

fig. 1 | **Quadro clinico caratteristico dell'atassia di Friedreich**



Omaveloxolone, primo farmaco disease-modifying per FRDA, mostra un rallentamento della progressione neurologica dei sintomi di circa due anni

Somministrazione e monitoraggio

La via di somministrazione è orale al dosaggio di 150 mg/die e deve avvenire a stomaco vuoto. Il trattamento è stato associato ad aumenti, tipicamente transitori e nelle fasi iniziali di trattamento, di ALT e AST (≥3 volte l'ULN nel 29.4%

dei pazienti), ad aumenti del colesterolo LDL, riduzione del colesterolo HDL e a un lieve calo ponderale (9). I pazienti hanno presentato talora nausea, cefalea, diarrea e spasmi muscolari (9).

Interazioni e precauzioni

Il farmaco può interagire con le statine, riducendone l'efficacia, per cui può essere indicata l'associazione di altri farmaci ipolipemizzanti come, ad esempio, ezetimibe. Bisogna inoltre segnalare che vi è l'obbligo di contraccezione in età fertile in considerazione del possibile effetto teratogeno riscontrato in alcuni modelli murini (10).

Ulteriori prospettive terapeutiche

In aggiunta alla recente approvazione di omaveloxolone, sono attualmente in corso studi clinici su altri composti ad azione antiossidante e modulatori mitocondriali, come dimetilfumarato e vatiquinone (2). Un altro ambito di ricerca promettente è rappresentato dalla somministrazione di frataxina ricombinante e dalla terapia genica, con trial in fase di avvio che mirano a ripristinare l'espressione della frataxina mediante vettori virali ed editing genetico (2).

tab. 1 | **Criteri per l'avvio della terapia in Italia**

CRITERI DI INCLUSIONE	CRITERI DI ESCLUSIONE
Età ≥16 anni	Compromissione epatica severa (Child-Pugh classe C)
Diagnosi confermata da test genetico	eGFR <30 ml/min
mFARS <80	Compromissione cardiaca severa (NYHA >III)

Conclusioni

FRDA è una patologia rara, progressiva, altamente disabilitante e complessa che colpisce tipicamente persone in giovane età e che richiede una presa in carico multidisciplinare. Il riconoscimento precoce dei sintomi e un attento monitoraggio clinico sono fondamentali per migliorare la qualità della vita dei pazienti, anche alla luce della recente immissione in commercio di un farmaco che ha mostrato efficacia nel rallentare l'accumulo di disabilità per i pazienti.

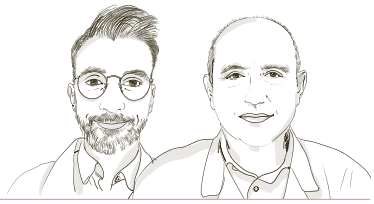
Alla luce delle recenti opzioni terapeutiche capaci di rallentare la progressione della malattia, risultano fondamentali diagnosi precoce, monitoraggio clinico e gestione multidisciplinare

Bibliografia

1. Bidichandani SI, Delatycki MB, Napierala M, et al. Friedreich Ataxia. 1998 Dec 18 [Updated 2025 Jun 26]. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2025. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1281/
2. Indelicato E, Delatycki M B, Farmer J, et al. A global perspective on research advances and future challenges in Friedreich ataxia. Nature Reviews Neurology. 2025; 21(4), 204–215.
3. Parkinson MH, Boesch S, Nachbauer W, et al. Milestones in Friedreich ataxia. Neurogenetics. 2015;16(3), 151–160.
4. Boesch S, et al. Clinical features of Friedreich's ataxia: classical and atypical phenotypes. The Cerebellum. 2013; 12(6), 776–789.
5. Boesch S, Nachbauer W, Giunti P. Neurological features and treatment approaches in Friedreich's ataxia. Current Treatment Options in Neurology. 2014; 16(7), 306.
6. Koeppen AH, Ramirez RL, Becker AB. The cognitive profile of Friedreich ataxia. Journal of Neuropsychology. 2012; 6(2), 306–323.
7. Lynch DR, Chin MP, Delatycki MB, et al. Safety and efficacy of omaveloxolone in Friedreich ataxia (MOXIe study). Annals of Neurology.2021; 89(2), 212–225.
8. Lynch DR, Goldsberry A, Rummey C, et al. Propensity matched comparison of omaveloxolone treatment to Friedreich ataxia natural history data. Annals of Clinical and Translational Neurology. 2024;11(1), 4–16.
9. Naghipour S, Corben LA, Hulme AJ, et al. Omaveloxolone for the treatment of Friedreich ataxia: efficacy, safety, and future perspectives. Movement Disorders. 2025; 40(2), 226–230.
10. Food and Drug Administration (2024). SKYCLARYS (omaveloxolone) – Prescribing Information. Updated December 2024.



Dieta chetogenica: storia, applicazioni e prospettive nella gestione delle epilessie farmacoresistenti



Roberto Previtali[1,2], Pierangelo Veggiotti[1,2]
[1]Dipartimento Scienze Biomediche e Cliniche, Università degli Studi di Milano; [2]UOC Neurologia Pediatrica, Ospedale dei Bambini "V. Buzzi", Milano

L'epilessia è un disturbo neurologico caratterizzato da una persistente predisposizione a generare crisi epilettiche, ovvero episodi parossistici ricorrenti di disfunzione cerebrale dovuti a un'attività neuronale improvvisa, disorganizzata ed eccessiva. Nonostante sia una delle patologie neurologiche più studiate, essa rimane tra le condizioni cliniche più complesse da gestire. Infatti, nonostante l'utilizzo di numerosi farmaci antiepilettici, circa il 25-30% delle epilessie infantili rimane resistente ai trattamenti farmacologici.
In tale contesto, negli ultimi decenni, il panorama terapeutico per le epilessie infantili farmacoresistenti ha visto una rinascita di interesse verso la dieta chetogenica, un regime alimentare che mima gli effetti metabolici del digiuno, un approccio terapeutico con radici antiche.

La genesi storica della dieta chetogenica

Il legame tra alimentazione e controllo delle crisi epilettiche ha origini storiche profonde. Ippocrate, nel V secolo a.C., riportava casi di remissione delle crisi epilettiche grazie all'astinenza da cibo e bevande; riferimenti all'efficacia del digiuno nella gestione delle convulsioni sono riportati anche nella Bibbia. Durante il Medioevo, il medico Avicenna consigliava di evitare determinati alimenti per controllare l'epilessia.
Il primo uso moderno del digiuno come trattamento dell'epilessia è stato registrato da una coppia di medici parigini che, nel 1911, trattarono 20 bambini e adulti con epilessia con riferito miglioramento delle crisi, senza tuttavia essere in grado di individuare come il trattamento fosse in grado di portare a tali benefici.
Un importante incremento nell'utilizzo del digiuno come terapia si ebbe poi negli anni '20, quando Hugh Conklin, un osteopata del Michigan, osservò significativi miglioramenti in pazienti con epilessia sottoposti a una "dieta a base di acqua". I risultati ottenuti da Conklin attirarono l'attenzione di un altro pioniere dello studio dell'epilessia, Henry Rawle Geyelin, endocrinologo del New York Presbyterian Hospital, che per primo documentò il miglioramento cognitivo che poteva verificarsi con il digiuno.
Negli stessi anni, Stanley Cobb e William Gordon Lennox della Harvard Medical School iniziarono a studiare gli effetti del digiuno nel trattamento dell'epilessia, notando che il miglioramento delle crisi si verificava in genere dopo 2-3 giorni. Lennox documentò inoltre che il controllo delle crisi epilettiche avveniva attraverso un cambiamento del metabolismo corporeo e che la semplice assenza di cibo o la scarsità di carboidrati nell'organismo costringeva il corpo a bruciare i grassi.
Contemporaneamente, Russell Morse Wilder della Mayo Clinic propose che i benefici del digiuno potevano essere ottenuti anche se la chetonemia veniva prodotta con altri mezzi differenti dal digiuno. Wilder propose e coniò il termine dieta chetogenica (KD)

Dall'antichità digiuno e restrizione alimentare sono stati usati per controllare l'epilessia, fino alla nascita della dieta chetogenica, ideata come alternativa al digiuno per indurre chetosi e ridurre le crisi

suggerendo che una dieta ricca di grassi e povera di carboidrati avrebbe dovuto essere efficace quanto il digiuno e poteva essere mantenuta più a lungo.
Dopo gli studi iniziali del primo '900 sugli effetti della dieta, la scoperta della difenilidantoina da parte di Hiram Houston Merritt e Tracy Putnam nel 1938 spostò l'attenzione della ricerca verso i nuovi farmaci antiepilettici, ridimensionando l'interesse per la KD. Una nuova fase di attenzione si aprì negli anni '90 grazie a Jim Abrahams, regista americano il cui figlio, affetto da epilessia farmacoresistente (DRE), ottenne la remissione delle crisi con la KD al Johns Hopkins Hospital. Abrahams fondò quindi la Charlie Foundation per promuovere la conoscenza della dieta e ne sostenne la diffusione anche attraverso il film "First Do No Harm", interpretato da Meryl Streep.

Il funzionamento metabolico della dieta chetogenica

La KD classica, formulata nel 1921 da Wilder, si basa su un elevato apporto di grassi e un ridotto consumo di carboidrati e proteine, inducendo uno stato di chetosi cronica che mima il metabolismo del digiuno. In tale condizione metabolica l'organismo utilizza i corpi chetonici (acetoacetato, 3-idrossibutirrato e acetone) come fonte energetica alternativa al glucosio, un processo essenziale per il metabolismo cerebrale quando le riserve di glicogeno si esauriscono. Questo stato metabolico è ottenuto attraverso un rapporto rigoroso tra grassi, proteine e carboidrati (3:1 o 4:1) e richiede una stretta aderenza alla dieta.
Nonostante decenni di applicazione clinica, i meccanismi d'azione della KD rimangono solo parzialmente compresi. Diverse teorie sono state proposte, tuttavia alcune sono in parte superate, altre sembrano far parte di meccanismi complessi che si integrano tra loro nel determinare l'efficacia della dieta.

L'avvio della KD necessita di valutazione clinica per escludere controindicazioni; le sue varianti (classica, MCT, MAD, LGIT) sono state sviluppate per migliorare tollerabilità ed aderenza

Le principali teorie sui meccanismi anticonvulsivanti della KD esplorano diversi approcci metabolici e neuronali. La teoria dell'acidosi metabolica suggerisce che i corpi chetonici, agendo come chetoacidi, possano influenzare l'attività neuronale modificando l'equilibrio acido-base del sangue; tuttavia, la compensazione respiratoria rende improbabile che l'acidosi svolga un ruolo centrale.
La teoria della disidratazione ipotizza che le alterazioni nell'equilibrio idro-elettrolitico causate dalla dieta riducano l'eccitabilità neuronale, ma studi di imaging non evidenziano variazioni significative nei livelli di acqua ed elettroliti cerebrali.
Tra le varie ipotesi, la teoria della chetosi cronica è quella maggiormente supportata: evidenze sperimentali su modelli animali indicano che la chetosi prolungata produce un effetto anticonvulsivo, richiedendo un periodo di adattamento cerebrale di almeno 10 giorni, suggerendo così una riorganizzazione metabolica del sistema nervoso centrale (SNC). Un'altra spiegazione, fornita dalla teoria GABAergica, postula che la KD aumenti la produzione di GABA, un neurotrasmettitore inibitorio. Inoltre, si riconosce un significativo effetto antinfiammatorio, con riduzione dei radicali liberi e modulazione del metabolismo mitocondriale. Questi processi, complessivamente, alterano il microambiente neuronale, contribuendo a modulare l'eccitabilità neuronale e favorendo l'effetto anticonvulsivo.

Gestione clinica

L'efficacia della dieta chetogenica sembra essere massima nei bambini, probabilmente a causa della differente capacità di utilizzare i corpi chetonici come fonte energetica in questo gruppo di pazienti.

tab. 1 | **Caratteristiche principali dei diversi tipi di dieta chetogenica**

	Dieta chetogenica classica	Trigliceridi a catena media (MCT)	Trattamento a basso indice glicemico (LGIT)	Dieta Atkins modificata (MAD)
Grassi	90% delle calorie	Alto intake, olio MCT maggior fonte di grassi	Intake libero	Aumentato intake di cibi grassi; 65% delle calorie
Proteine	Intake moderato	Intake moderato	Intake libero	Intake libero; 30% delle calorie
Carboidrati	<130 g	20-30% delle calorie	Solo cibi con indice glicemico <50	15-20 g/die; 6% delle calorie

Nella sindrome da deficit di GLUT1 la dieta chetogenica fornisce substrato energetico alternativo al SNC ed è il trattamento di riferimento per migliorare crisi, disturbi motori e cognitivi

fig. 1 | **Valutazioni clinico-strumentali**



Da effettuare prima dell'inizio della dieta chetogenica e ad ogni follow-up (3, 6, 12 mesi, poi annuali o secondo necessità clinica)

Prima di avviare una KD è necessaria una valutazione clinica del paziente per escludere controindicazioni metaboliche e considerare la capacità dei familiari di sostenere il percorso. Esistono diverse tipologie di dieta: la tradizionale, basata su alimenti standard (rapporto 4:1 grassi/proteine-carboidrati), è la più diffusa; la variante con trigliceridi a catena media (MCT) risulta essere quella maggiormente gravata da disturbi gastrointestinali; la dieta Atkins modificata (MAD) e il trattamento a basso indice glicemico (LGIT) sono state sviluppate per migliorare la tollerabilità e l'aderenza da parte dei pazienti (**Tab. 1**).

Come per i farmaci, anche la KD presenta dei possibili effetti collaterali quali iperuricemia, calcolosi renale, costipazione, ipocalcemia e ipercolesterolemia. Tuttavia, tali eventi possono essere controllati attraverso un adeguato follow-up clinico-strumentale (**Fig. 1**), un corretto apporto idrico e l'integrazione dei nutrienti a rischio di carenza in regimi dietetici sbilanciati.

Applicazioni nella sindrome da deficit di GLUT1

La dieta chetogenica può essere utilizzata in tutte le DRE; tuttavia, essa è il gold standard nel trattamento della sindrome da deficit di trasportatore del glucosio tipo 1 (GLUT1-DS), caratterizzata da DRE, microcefalia, deficit cognitivi e motori, disturbi del movimento.

La GLUT1-DS è una malattia metabolica rara causata da mutazioni nel gene *SLC2A1*, che codifica per il trasportatore di glucosio GLUT1 attraverso la barriera ematoencefalica e negli astrociti. Dato l'alterato trasporto di glucosio nel SNC, la GLUT1-DS rappresenta un campo d'applicazione privilegiato per la KD; infatti, i corpi chetonici possono attraversare la barriera ematoencefalica e fornire energia alternativa alle cellule nervose. Studi hanno dimostrato una significativa riduzione delle crisi epilettiche, un miglioramento nei disturbi del movimento e nella funzione cognitiva. L'introduzione precoce della dieta è cruciale per ottimizzare gli esiti clinici.

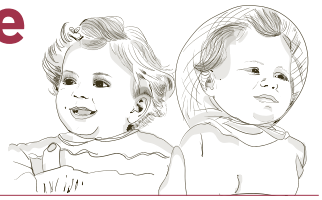
Conclusioni

La dieta chetogenica rappresenta un'opzione terapeutica consolidata per la DRE e la GLUT1-DS, con un profilo di efficacia che dipende dall'età del paziente, dalla tempestività di intervento e dall'aderenza al protocollo dietetico. Sebbene gli studi abbiano chiarito molteplici aspetti del suo funzionamento, permangono interrogativi sul meccanismo d'azione esatto.

Bibliografia

- De Giorgis V, Tagliabue A, Bisulli F, et al. Ketogenic dietary therapies in epilepsy: recommendations of the Italian League against Epilepsy Dietary Therapy Study Group. Front Neurol. 2023;14:1215618
- Olivotto S, Duse A, Bova SM, et al. Glut1 deficiency syndrome throughout life: clinical phenotypes, intelligence, life achievements and quality of life in familial cases. Orphanet J Rare Dis. 2022;17(1):365.
- Klepper J, Akman C, Armeno M, et al. Glut1 Deficiency Syndrome (Glut1DS): State of the art in 2020 and recommendations of the international Glut1DS study group. Epilepsia Open. 2020;5(3):354-365.
- Tang M, Park SH, De Vivo DC, Monani UR. Therapeutic strategies for glucose transporter 1 deficiency syndrome. Ann Clin Transl Neurol. 2019;6(9):1923-1932.
- Veneruzzo GM, Loos MA, Armeno M, et al. Glucose transporter type 1 deficiency syndrome: clinical aspects, diagnosis, and treatment. Arch Argent Pediatr. 2023;121(1):e202202677.

COVID-19, cinque anni dopo: lezioni apprese e opportunità mancate



Annalisa Scopinaro[1], Simona Bellagambi[2]
[1]Presidente UNIAMO - Federazione Italiana Malattie Rare; [2]Vicepresidente EURORDIS e Rappresentante per l'estero di UNIAMO – Federazione Italiana Malattie Rare

Durante la pandemia causata dall'infezione di SARS-CoV-2 l'Istituto Superiore di Sanità e la Federazione UNIAMO hanno lanciato una survey per verificare quali fossero i problemi più sentiti dalla comunità delle persone con malattia rara (PcMR), in seguito ai lockdown ripetuti e alla carenza di personale medico, dirottato nei reparti di emergenza-urgenza.

Il problema principale evidenziato è stato la rinuncia alle terapie ospedaliere (52% dei rispondenti), accompagnato da problematiche sulla continuità assistenziale o terapeutica (46%). La mancanza di consegna a casa o in luoghi più limitrofi alla residenza dei farmaci, l'aumento dello stress e la sospensione pressoché totale di tutti i trattamenti riabilitativi sono stati alcuni degli altri aspetti sottolineati.

Fra gli "effetti" positivi, l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) ha consentito il rinnovo dei piani terapeutici on line, si sono sviluppate spontaneamente modalità di assistenza da remoto (tramite WhatsApp, Zoom o altri sistemi di videoconferenza), altre procedure burocratiche sono state semplificate consentendo una istruttoria a distanza. Buona parte di queste innovazioni è stata però vanificata con il graduale rientro all'ordinarietà, invece di essere mantenuta magari con miglioramenti.

I termini teleassistenza e telemedicina sono stati (ri)scoperti: a questa forma di supporto è stata impressa un'accelerata (1) con una serie di atti formali fino al 2022; questa spinta sembra però essersi attenuata negli ultimi mesi, in attesa della realizzazione di quanto stabilito nei DM che si sono succeduti.

Nel Piano Nazionale Malattie Rare, che era in corso di stesura durante la pandemia di COVID-19, è stata sottolineata l'importanza di queste forme di assistenza per la presa in carico della comunità rara, rivedendo la bozza che era stata fino a quel momento elaborata ed introducendo ex novo *lo strumento.*

La possibilità di contatto a distanza attraverso questi servizi/prestazioni sarebbe assolutamente necessaria, non solo nei casi di una futura pandemia, ma proprio per una continuità assistenziale più agevole ad una popolazione vulnerabile e spesso con diverse difficoltà e come rappresentanti delle PcMR continueremo a chiedere la loro effettiva attuazione. Anche a livello Europeo EURORDIS ha esortato la Commissione Europea a facilitare questo tipo di prestazione, sollecitando in contemporanea la digitalizzazione delle cartelle sanitarie, pur nel rispetto della privacy della persona.

> *La telemedicina è indispensabile per garantire continuità assistenziale alle persone con malattie rare; servono attuazione concreta e digitalizzazione sicura delle cartelle cliniche*

La pandemia ha sottolineato l'importanza della presa in carico territoriale e di vicinanza, per evitare accessi inutili al pronto soccorso e delocalizzare rispetto all'ospedale il setting di trattamento. Non a caso il PNRR ha previsto, con il DM 77/2022, la possibilità di creare le case e gli ospedali di comunità. Il rapporto Agenas (2) evidenzia come ci sia ancora ampio margine di miglioramento per riempire queste strutture. Fondamentale sarebbe poi il loro collegamento con i Centri di Competenza ed Eccellenza per le MR, che invece al momento non è previsto.

Una ulteriore buona pratica utilizzata durante la pandemia è il sistema di acquisto centralizzato dei

vaccini a livello della Comunità Europea, con una centrale unica di committenza (Joint Procurement Agreement). Questo strumento potrebbe essere prezioso se utilizzato per l'acquisto di trattamenti e terapie per le malattie ultrarare, che riguardano poche persone in tutta Europa. Dovrebbe essere migliorato e mantenuto, in alcuni casi anche per poter aver maggior margine di contrattazione con le aziende farmaceutiche e rendere il prezzo di alcune terapie più accessibile anche a paesi con minor potere economico e garantire quindi una maggiore equità di accesso. EURORDIS sta sostenendo da anni questa strategia, che è stata attuata anche in un progetto pilota (Mechanism of Coordinated Access, MoCa) dal Benelux (composto da Stati piccoli): ma è un esempio isolato ancora non sistematizzato.

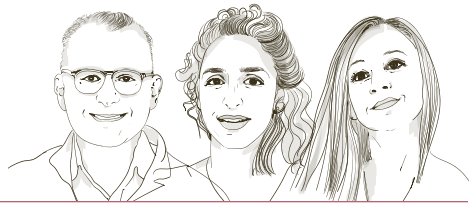
Su questo tema, a livello europeo, figurano una proposta di appalto congiunto, inserita dal Parlamento europeo nella sua posizione sulla legislazione farmaceutica generale, e la proposta di diversi strumenti di appalto collaborativo per medicinali critici e altri medicinali di interesse comune, inclusa nel nuovo Critical Medicines Act. A sostegno di queste misure si collocano anche due rapporti di rilievo: "Molto più di un mercato", redatto da Enrico Letta su incarico del Consiglio europeo, che include l'appalto congiunto per alcuni farmaci, come ad esempio i farmaci orfani; e "Il futuro della competitività europea", elaborato da Mario Draghi, che raccomanda il rafforzamento delle iniziative transnazionali per la determinazione congiunta dei prezzi e il rimborso, nonché la valutazione dell'estensione dell'appalto congiunto ad altri trattamenti ad alto costo. Sarebbe importante quindi che le lezioni apprese durante la pandemia di COVID-19 diventassero una pratica consolidata in grado di sostenere la fluidità dei percorsi delle PcMR e di promuovere un generale miglioramento nell'accesso a competenze, strutture e trattamenti garantendo tempestività ed equità.

> *L'appalto congiunto europeo, già sperimentato con i vaccini, potrebbe favorire accesso equo e prezzi sostenibili per le terapie ultrarare, rafforzando il potere negoziale con le aziende farmaceutiche*

Bibliografia

1. Accordo Stato-Regioni del 17 dicembre 2020, con le indicazioni a livello nazionale per l'erogazione delle prestazioni in telemedicina;
   Decreto Ministeriale del 21 settembre 2022, pubblicato nella Gazzetta Ufficiale il 2 novembre 2022, che definisce i requisiti funzionali e i livelli di servizio per i servizi di telemedicina, fornendo indicazioni alle regioni per l'implementazione;
   Decreto del 29 aprile 2022 del Ministero della Salute, inserito nel Piano Nazionale di Ripresa e Resilienza (PNRR), che stabilisce un modello per l'integrazione della telemedicina nell'assistenza domiciliare.
   Decreto Ministeriale del 1° aprile 2022, che contiene la ripartizione degli investimenti del PNRR per la telemedicina, destinando risorse alla Piattaforma Nazionale di Telemedicina e ai servizi di telemedicina.
2. https://www.agenas.gov.it/images/2025/DM_77/Report_nazionale_II_semestre_2024.pdf

Approccio riabilitativo personalizzato in un caso pediatrico di encefalopatia da mutazione *CTNNB1*



Fabrizio Paolini, Denise Croce, Sara Congiu, Alba Sunshine Bettoschi Ratti
Fondazione Inclusione Salute e Cura Roma Litorale di Ostia ETS, Roma

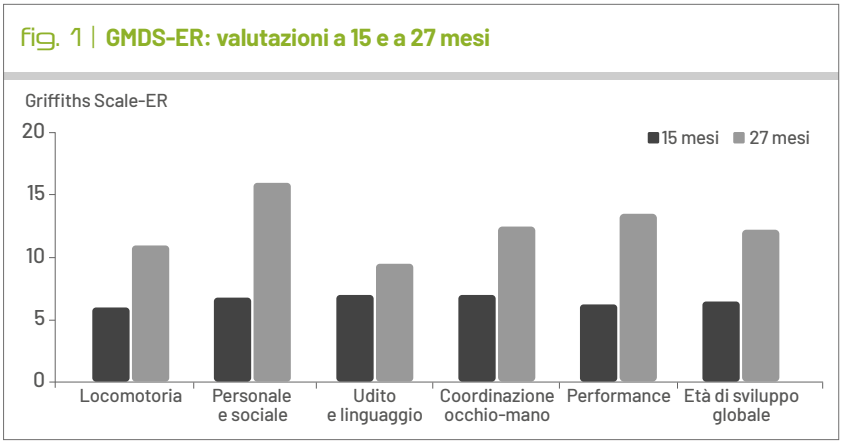
Il paziente è il secondogenito di genitori sani e non consanguinei. L'anamnesi familiare include casi di distrofia muscolare di Duchenne e sclerosi multipla; presente diabete gestazionale.
Il bambino è nato a 38 settimane con taglio cesareo, presentando una modesta riduzione della circonferenza cranica. A 6 mesi, una valutazione neuropsichiatrica infantile (NPI) ha evidenziato motricità scattosa, lieve rigidità e sospetta microcefalia.
L'ecografia transfontanellare ha rivelato una piccola cisti del plesso coroideo e iperecogenicità bilaterale di un vaso talo-striato. A 10 mesi, la RMN ha mostrato una ridotta rappresentazione della sostanza bianca cerebrale bilaterale, in particolare nelle regioni frontali, con un aspetto dismorfico della regione fronto-basale sinistra, ipoplasia del nucleo olfattorio e cisti millimetriche dei plessi coroidei. A 24 mesi è stata posta diagnosi genetica di sindrome *CTNNB1*.
A 15 mesi, il paziente ha intrapreso la riabilitazione neuropsicomotoria intensiva. Le valutazioni iniziali e durante i follow-up sono state condotte tramite l'osservazione diretta e l'uso delle scale standardizzate Griffith Mental Development Scale - Extended Revised (GMDS-ER) (**Fig. 1**) e Gross Motor Function Measure-88 (GMFM-88) (**Fig. 2**).

Quadro clinico iniziale

Il paziente presentava la maggior parte dei sintomi clinici descritti in letteratura, in particolare: ritardo neuropsicomotorio, iperreattività multisensoriale con *startle response* (una risposta difensiva involontaria e rapida a stimoli improvvisi e intensi). La valutazione con la scala GMDS-ER indicava un'età equivalente di sviluppo di 6.5 mesi. Il punteggio to-

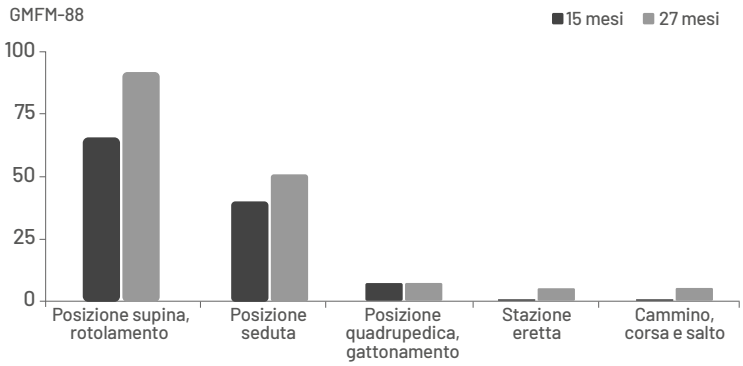
Il caso descrive il percorso diagnostico e riabilitativo di un bambino di 15 mesi affetto da ritardo psicomotorio e microcefalia, giunto alla nostra osservazione per una presa in carico riabilitativa

fig. 1 | **GMDS-ER: valutazioni a 15 e a 27 mesi**



A 27 mesi si rilevano miglioramenti motori e visivi con punteggio GMFM-88 al 32% e ampliamento delle competenze comunicative; permangono deficit linguistici, iperreattività emotivo-sensoriale e disturbi del sonno

fig. 2 | **GMFM-88: confronto dei punteggi a 15 e a 27 mesi**



tale ottenuto dalla somministrazione della scala GMFM-88 è stato del 22.6%.

A livello neuropsicomotorio, si osservavano:

- scarsa iniziativa motoria, schema iperestensorio del tronco e degli arti inferiori, alterazioni del tono muscolare e dei pattern motori, intenzionalità comunicativa solo di tipo non verbale
- iperreattività sensoriale (**Tab. 1**)
- stimoli uditivi e visivi scatenavano *startle response* con perdita di equilibrio posturale, attivazione di sinergia estensoria e pianto
- stimoli tattili e pressori determinavano una mancata esplorazione palmare, sinergia estensoria e grasping plantare, senza adattamento allo stimolo
- la manipolazione del tratto cervicale e le manovre di vestizione/svestizione attivavano il pianto e l'aumento della rigidità muscolare, parziale adattamento allo stimolo.

Dopo 12 mesi di riabilitazione

A 27 mesi, la valutazione ha evidenziato miglioramenti significativi. La GMDS-ER indicava un'età di sviluppo di 12 mesi, con un profilo disomogeneo e una caduta significativa nell'area del linguaggio. Il punteggio GMFM-88 è salito al 32%.

In particolare, sono stati osservati i seguenti aspetti:

- miglioramento delle competenze visive
- ampliamento dei pattern motori con maggiore iniziativa
- espansione del repertorio comunicativo non verbale e verbale (CV>PV)
- *startle response* uditivi persistenti, ma miglior controllo posturale
- esplorazione tattile migliore con modulazione della forza
- riduzione del pianto durante vestizione/svestizione
- in presenza di stimoli sociali intensi, persisteva iperreattività con risposte auto/etero-aggressive, segno di difficoltà nella regolazione emotivo-sensoriale
- disturbi del sonno riferiti da parte dei genitori.

tab. 1 | **Caratteristiche cliniche *startle response***

	Stimoli uditivi/visivi	Stimoli tattili/pressori	Stimoli sociali
15 MESI	Perdita controllo posturale. Sinergia estensoria. Pianto	Pianto nelle manovre di vestizione/svestizione. Grasping. Aumento di tono. Scarsa modulazione della forza	Perdita controllo posturale. Sinergia estensoria
	Habituation Non presente	**Habituation** Emergente per vestizione/svestizione. Assente per superfici tattili	**Habituation** Non presente
27 MESI	Sinergia estensoria con miglior controllo posturale	Lamento nelle manovre di vestizione/svestizione, riduzione del grasping con migliore adattamento palmare, modulazione della forza	Persistenza di iperreattività con risposte auto/etero-aggressive
	Habituation Emergente	**Habituation** Emergente per vestizione/svestizione. Presente se mediato da voce dell'operatore	**Habituation** Emergente

Un intervento riabilitativo precoce e multidisciplinare, mirato alla modulazione dello startle response, ha favorito progressi motori, comunicativi e nella regolazione sensoriale-sociale

Basi genetiche e manifestazioni cliniche della sindrome *CTNNB1*

La sindrome *CTNNB1* è una patologia congenita diagnosticata nella prima infanzia, che ha origine da un disturbo dello sviluppo embrionale. La causa genetica è una mutazione con perdita di funzione del gene *CTNNB1*, situato nel cromosoma 3q22.1, che codifica per la beta-catenina. Questa fa parte del complesso della caderina, essenziale per l'adesione cellulare e cruciale nel sistema nervoso centrale. L'alterazione della beta-catenina causa disfunzioni multisistemiche, con espressione clinica variabile in base alla mutazione.

I sintomi principali includono disabilità intellettiva, ritardo psicomotorio e del linguaggio, anomalie comportamentali (aggressività, disturbi del sonno) e alterazioni del tono muscolare (ipotonia assiale, ipertonia periferica). Frequenti sono anche microcefalia, tratti distintivi del viso (labbro superiore sottile e philtrum lungo e liscio, capelli sottili e chiari e pelle chiara), anomalie visive (strabismo, nistagmo, anisocoria) e *startle response*.

Il trattamento attuale è clinico-riabilitativo, con un focus sulla riabilitazione di precisione data l'ampia eterogeneità clinica.

Conclusioni

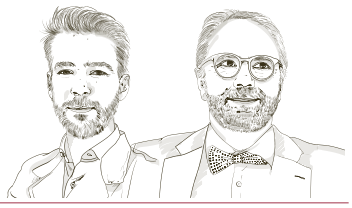
Questo caso clinico illustra la complessità della sindrome *CTNNB1* e l'importanza di un intervento riabilitativo precoce e individualizzato.

Incentrare l'intervento sulla modifica dello *startle response* ha permesso di ottenere progressi nello sviluppo motorio, comunicativo e nella regolazione sensoriale e sociale, evidenziando l'efficacia di un approccio multidisciplinare e personalizzato (scansionando il **QR code** qui accanto è possibile accedere al video di approfondimento).

Bibliografia

- Kayumi S, Pérez-Jurado LA, Palomares M, et al. Genomic and phenotypic characterization of 404 individuals with neurodevelopmental disorders caused by *CTNNB1* variants. Genet Med. 2022;24(11):2351-2366.
- Miroševič Š, Khandelwal S, Sušjan P, et al. Correlation between Phenotype and Genotype in *CTNNB1* Syndrome: A Systematic Review of the Literature. Int J Mol Sci. 2022;23(20):12564.
- Winczewska-Wiktor A, Badura-Stronka M, Monies-Nowicka A, et al. A de novo *CTNNB1* nonsense mutation associated with syndromic atypical hyperekplexia, microcephaly and intellectual disability: a case report. BMC Neurol. 2016;16:35.
- Bulot V, Ramond F, Mauguière F, Mazzola L. Startle Disease: An Overlooked Symptom of *CTNNB1*-Related Neurodevelopmental Disorder With Spastic Diplegia and Visual Defects. Neurol Genet. 2022;8(6):e200039.
- Sun Y, Jiang N, Zhu M, et al. Precise Rehabilitation Strategies for Functional Impairment in Children with Cerebral Palsy. Intelligent Automation & Soft Computing. 2023;36(3): 3191-3202.

Edema midollare osseo: facciamo un po' di chiarezza



Riccardo Negrelli[1], **Davide Gatti**[2]
[1]Dipartimento di Radiologia, Università degli Studi di Verona, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata, Verona;
[2]Unità di Reumatologia, Università degli Studi di Verona

L'introduzione della risonanza magnetica (RM) nella pratica clinica ha permesso di identificare le cosiddette bone marrow lesions (BML), inizialmente interpretate come edema midollare dell'osso (BME) per un presunto accumulo anomalo di liquidi. Studi istologici hanno tuttavia dimostrato che, nella maggior parte dei casi, non vi è una reale presenza di edema, rendendo più corretto parlare di "lesioni del midollo osseo" (1).

Le BML si riscontrano anche in malattie rare dell'osso, come osteogenesi imperfetta, osteoporosi gravidica, ipofosfatasia e ipofosfatemie

tab. 1 | **Possibili cause di BML di cui le sindromi algodistrofiche sono solo una causa e nemmeno la più frequente**

1. MECCANICHE • Frattura (acuta, osteoporotica, da stress) • Alterazioni biomeccaniche (fascite plantare, tendinite/entesite) • Contusione ossea • Lesioni osteocondrali • Ecc.	**5. INFETTIVE** • Osteomielite • Piede diabetico • Piede di Charcot • Ecc.
2. DEGENERATIVE • Osteoartrosi (OA) • Iperostosi scheletrica idiopatica diffusa (DISH)	**6. METABOLICHE/ ENDOCRINE** • Condrocalcinosi • Gotta
3. INFIAMMATORIE • Artrite reumatoide • Spondiloartriti • Artropatia psoriasica • Ecc.	**7. IATROGENE** • Chirurgia locale • Radioterapia
4. ISCHEMICHE/VARIE • Necrosi avascolare • S. algodistrofiche • Anemia falciforme • Ecc.	**8. NEOPLASTICHE (E SIMILI)**

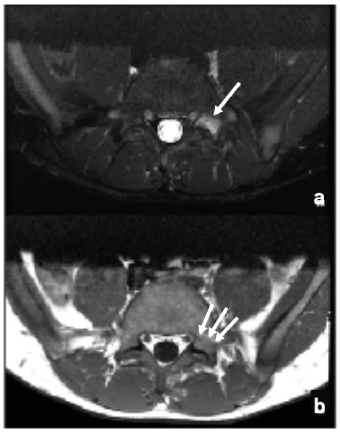
Modificato da Eriksen EF et al. Rheumatol Int. 2012

Le BML si riscontrano frequentemente in condizioni dolorose come le sindromi da edema midollare osseo (BMES), che comprendono l'osteoporosi transitoria (TO), l'osteoporosi migrante regionale (RMO) e le fratture da insufficienza. Alcuni autori vi includono anche la sindrome dolorosa regionale complessa (CRPS), o algodistrofia (2,3). L'associazione tra le BML e la CRPS è ormai così consolidata che nei referti radiologici il termine "edema di tipo algodistrofico" è spesso utilizzato impropriamente. In realtà le BML sono osservabili in molte condizioni patologiche, sia infiammatorie che degenerative (**Tab. 1**), non solo come causa di dolore, ma anche come possibile segno di un coinvolgimento osseo più severo. Esse rappresentano una risposta aspecifica dell'osso a diversi tipi di insulto e non sono patognomoniche (1). Numerose malattie rare dell'osso, come l'osteogenesi imperfetta, l'osteoporosi associata a gravidanza (pregnancy and lactation-associated osteoporosis, PLO), l'ipofosfatasia o le forme di ipofosfatemia, si manifestano con fratture da fragilità o da stress e le BML sono un riscontro tutt'altro che raro.

Nel caso della CRPS, la diagnosi è essenzialmente clinica: dolore sproporzionato all'evento scatenante, associato a un insieme caratteristico di alterazioni sensitive, autonomiche, motorie e trofiche (4) (**Fig.1**).

Si tratta di una patologia disabilitante, con tendenza alla cronicizzazione in almeno un terzo dei pazienti, soprattutto in caso di diagnosi tardiva che ritarda anche l'inizio della terapia con neridronato (5,6). Un'altra condizione rara in cui le BML sono frequenti è la PLO, caratterizzata da fratture da fragilità nell'ultimo trimestre di gravidanza o nel

fig. 1 | **Paziente donna di 16 anni con dolore aspecifico al rachide lombare**

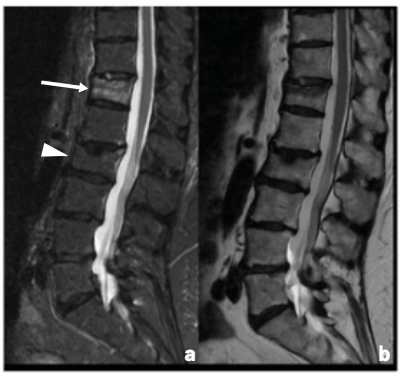


Le immagini RM STIR (**a**) evidenziano edema osseo a livello di peduncolo e del processo trasverso sinistro di L5 (freccia).

Le immagini T1-TSE (**b**) mostrano a tale livello esile rima ipointensa da riferire a frattura trabecolare (frecce).

I reperti sono compatibili con frattura da stress del peduncolo di L5. Ad un successivo approfondimento diagnostico la paziente è risultata celiaca.

fig. 2 | **Paziente donna di 56 anni**



RM rachide lombare: le sequenze STIR (**a**) e T1-TSE (**b**) mostrano riduzione in altezza dei somi L1 (freccia) e L3 (testa di freccia) in quadro di frattura acuta e cronica dei somi vertebrali.

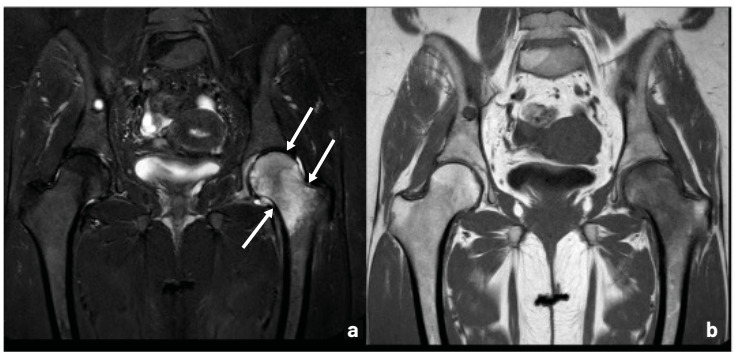
L1: rima di frattura trasversale, ipointensa in tutte le sequenze, con iperintensità STIR del soma per edema midollare, compatibile con lesione recente.

L3: segnale del soma sovrapponibile alle vertebre adiacenti in STIR; non si apprezzano rime di frattura né edema osseo. A livello del piatto somatico superiore è riconoscibile focale avvallamento compatibile con ernia di Schmorl. I reperti sono perciò da riferire a avvallamento cronico del piatto somatico superiore del soma di L3.

post-partum. Il sintomo più comune è il dolore lombare, spesso legato a fratture vertebrali multiple (**Fig. 2**), ma possono essere colpiti anche femore (**Fig. 3**), sacro, omero e coste (7). La RM, sicura in gravidanza, è fondamentale per la diagnosi precoce, in particolare nelle forme che coinvolgono la testa del femore (osteoporosi transitoria dell'anca) o la colonna vertebrale (7).

In conclusione, il riscontro di una BML non equivale a una diagnosi: è un segnale d'allarme che richiede un'attenta integrazione tra imaging, anamnesi e valutazione clinica. La rapidità nel riconoscere la causa sottostante può fare la differenza nel successo terapeutico.

fig. 3 | **Paziente donna di 33 anni in stato post-gravidico con dolore sine trauma all'anca**



La paziente, in stato post-gravidico, lamenta dolore acuto sine trauma all'anca sinistra, per cui esegue RM del bacino. Le immagini STIR (**a**) e T1-TSE (**b**) evidenziano segnale marcatamente iperintenso e ipointenso della testa e del collo femorale di sinistra rispettivamente, da importante edema midollare. Si associano modesta falda di versamento articolare e ispessimento capsulo-sinoviale (frecce). I reperti sono compatibili con quadro di osteoporosi transitoria dell'anca associata a gravidanza.

Bibliografia

1. Eriksen EF, Ringe JD. Bone marrow lesions: a universal bone response to injury? Rheumatol Int. 2012;32(3):575-84.
2. Shabshin G, Shabshin N. Bone marrow lesions related to bone marrow edema syndromes and osteonecrosis. Orthopadie (Heidelb). 2025;54(5):324-331.
3. Benchouk S, Buchard PA, Luthi F. Complex regional pain syndrome and bone marrow oedema syndrome: family ties potentially closer than expected. BMJ Case Rep. 2020;13(8):e234600.
4. Harden RN, McCabe CS, Goebel A, et al. Complex regional pain syndrome: practical diagnostic and treatment guidelines. Pain Med. 2022;23(Suppl 1):S1-S53.
5. Bean DJ, Johnson MH, Heiss-Dunlop W, et al. Extent of recovery in the first 12 months of complex regional pain syndrome type-1: A prospective study. Eur J Pain. 2016;20:884-94.
6. 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.
7. Gak N, Abbara A, Dhillo WS, et al. Current and future perspectives on pregnancy and lactation-associated osteoporosis. Front Endocrinol (Lausanne). 2024 Dec 5;15:1494965.

Sindrome associata a *SATB2*



Michela Disabato[1,2], **Alessia Carrer**[3]
[1]Università degli Studi dell'Insubria, Varese; [2]UOC Pediatria – Centro Fondazione Mariani per il Bambino Fragile, ASST Lariana, Como; [3]SS Genetica Medica, ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda, Milano

A., primogenito di genitori sani non consanguinei, nasce a termine da gravidanza normodecorsa. Il parto è complicato da difficoltà di progressione e inalazione di liquido tinto, per cui è necessario un breve ricovero in Terapia Intensiva Neonatale (TIN) per ossigeno- ed antibioticoterapia. I parametri auxologici sono adeguati e il successivo decorso neonatale è regolare.

A 3 anni, per ritardo nell'acquisizione delle tappe di sviluppo (ipotonia, lallazione a 8 mesi, primi passi a 2 anni, linguaggio verbale assente), viene inviato alla valutazione genetica. La crescita è regolare e non sono presenti malformazioni maggiori. A. non manifesta crisi epilettiche, anche se l'EEG mostra anomalie rolandiche. La RM encefalo evidenzia iperintensità di segnale a carico della sostanza bianca, in assenza di anomalie strutturali. Si osservano anomalie minori del volto: viso allungato, sopracciglia rade, lieve enoftalmo con rime palpebrali rivolte verso il basso, ipoplasia malare, denti spaziati con incisivi centrali superiori prominenti e micrognazia (**Fig. 1**).

Tramite sequenziamento NGS viene riscontrata una variante patogenetica in eterozigosi nel gene *SATB2*. In seguito alla diagnosi molecolare, viene rilevata alterazione del metabolismo calcio/fosforo e i genitori ricordano un ritardo della dentizione.

Il paziente mostra ritardo nell'acquisizione delle tappe di sviluppo, ipoplasia malare, anomalie dentali e micrognazia

fig. 1 | **A. all'età di 4 e 8 anni**



La sindrome associata a *SATB2*

La sindrome associata a *SATB2* (SAS), precedentemente nota come sindrome di Glass, è un raro disordine multisistemico causato da alterazioni del gene *SATB2*. È caratterizzata da significativa compromissione del neurosviluppo, in particolare del linguaggio, disturbi comportamentali, anomalie craniofacciali e scheletriche.

L'acronimo del gene aiuta a ricordare le principali caratteristiche (**Fig. 2**).

L'incidenza stimata è di 3,5 - 4,9 su 100.000 nati vivi.

fig. 2 | ***SATB2*: acronimo e caratteristiche principali della sindrome**

- **S** severe Speech anomalies
- **A** Abnormalities of the palate
- **T** Teeth anomalies
- **B** Behavioural issues with or without Bone or Brain anomalies
- **2** onset before age 2

Elementi clinici di sospetto diagnostico

Ad oggi non sono stati formulati criteri clinici per la diagnosi. Oltre al ritardo psicomotorio con particolare compromissione del linguaggio, elementi di sospetto sono anomalie del palato (palato ogivale, palatoschisi, ugola bifida), anomalie dentali (incisivi superiori prominenti, affollamento dentario, ipodontia, ritardata eruzione), anomalie scheletriche (osteopenia con aumentato rischio di fratture, incurvamento delle ossa lunghe, scoliosi) ed epilessia. Sono frequenti le anomalie minori del volto, sebbene non siano sufficientemente specifiche per consentire una diagnosi gestaltica.

Sviluppo intellettivo e fenotipo comportamentale

Nei bambini affetti è presente ritardo dello sviluppo, soprattutto del linguaggio, spesso associato ad ipotonia e difficoltà nell'alimentazione. In età adulta, la disabilità intellettiva è moderata - grave, spesso con comunicazione verbale assente o limitata a pochi singoli vocaboli. Sono frequenti disturbi comportamentali (tratti autistici, iperattività, aggressività) e disturbi del sonno.

Dati auxologici

I parametri auxologici alla nascita sono generalmente nella norma. Nell'infanzia l'aumento di peso è tendenzialmente più lento rispetto alla popolazione generale. Talvolta si può osservare una restrizione di crescita pre- e post-natale, soprattutto negli individui con ampie delezioni.
Sono state costruite curve di crescita specifiche per i bambini con SAS (scaricabili dall'articolo *Zarate YA et al. Growth in individuals with SATB2-associated syndrome. Am J Med Genet A. 2022;188(10):2952-2957*).

Malformazioni e complicanze

La SAS non si associa a malformazioni maggiori, ad eccezione di palatoschisi (45% dei casi), talvolta con micrognazia. Circa il 70% dei soggetti affetti presenta anomalie aspecifiche al neuroimaging (es. ritardo della mielinizzazione, iperintensità della sostanza bianca), in assenza di anomalie strutturali.
La complicanza medica più frequente è l'epilessia (20% dei casi), ma alterazioni EEG sono spesso presenti anche in assenza di crisi epilettiche clinicamente riconoscibili. Complicanze neurologiche meno comuni sono andatura atassica, spasticità e iperreflessia. L'alterato metabolismo osseo predispone a demineralizzazione e, di conseguenza, a fratture patologiche.
In alcuni casi con ampie delezioni sono state segnalate anche anomalie cardiovascolari (difetti del setto, dilatazione aortica, ipertensione polmonare), genitourinarie (ipospadia, criptorchidismo) ed ectodermiche (cute sottile, tessuto sottocutaneo ridotto, capelli sottili o radi).

L'epilessia è la complicanza più frequente, ma alterazioni elettroencefalografiche possono manifestarsi anche in pazienti che non presentano crisi epilettiche clinicamente evidenti

Prognosi

Ad oggi non è stata descritta un'aspettativa di vita ridotta rispetto alla popolazione generale.

Difetto genetico di base e counselling

Il gene *SATB2* codifica per un fattore di trascrizione che regola, in particolare, lo sviluppo cerebrale, craniofacciale e dentale.
Il meccanismo patogenetico alla base della SAS può comprendere una mutazione intragenica di *SATB2*, o delezioni non ricorrenti in regione 2q33.1 comprendenti *SATB2*. Più rari sono i casi causati da traslocazioni, inversioni cromosomiche o duplicazioni con punti di rottura che interrompono il gene o ne alterano la trascrizione.
La SAS è una condizione a trasmissione autosomica dominante, tipicamente *de novo*. I genitori non presentano generalmente un rischio di ricorrenza aumentato, ad eccezione di riarrangiamenti cromosomici predisponenti. Sono stati segnalati alcuni rari casi di ricorrenza per presenza di mosaicismo germinale.

Sostegno

Nel nostro paese dal 2021 è attiva l'Associazione SATB2 Italia, costituita da famiglie di soggetti affetti da questa malattia rara, presentata a pagina 36 del corrente numero.

Bibliografia

- Zarate YA, Bosanko K, Fish J. SATB2-Associated Syndrome. 2017 Oct 12 [Updated 2024 Jun 20]. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, et al., editors. GeneReviews®.
- Bissell S, Oliver C, Moss J, et al. The behavioural phenotype of SATB2-associated syndrome: a within-group and cross-syndrome analysis. J Neurodev Disord. 2022;14(1):25.
- Zarate YA, Kannan A, Bosanko KA, Caffrey AR. Growth in individuals with SATB2-associated syndrome. Am J Med Genet A. 2022;188(10):2952-2957.
- Thomason A, Pankey E, Nutt B, et al. Speech, language, and feeding phenotypes of SATB2-associated syndrome. Clin Genet. 2019;96(6):485-492.
- Zarate YA, Bosanko KA, Caffrey AR. SATB2-associated syndrome in adolescents and adults. Am J Med Genet A. 2021;185(8):2391-2398.
- Zarate YA, Bosanko K, Andres A, Fish JL. Bone health in SATB2-associated syndrome: Results from a large prospective cohort and recommendations for surveillance. Am J Med Genet A. 2024;194(2):203-210.
- Scott J, Adams C, Beetstra S, Zarate YA. SATB2-associated syndrome (SAS) and associated dental findings. Spec Care Dentist. 2019;39(2):220-224.

“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



Una proposta educazionale a 360°:

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



www.malattierare.eu

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

Omaveloxolone: una nuova frontiera nel trattamento dell'atassia di Friedreich



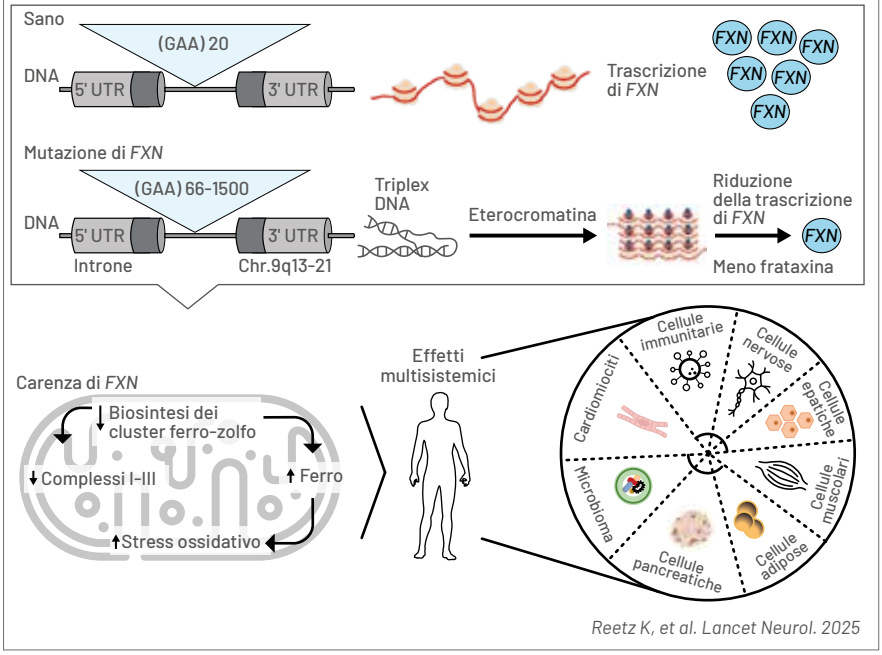
Davide Fassina[1], Regina Tarantini[2]
[1]Dipartimento di Scienza e Tecnologia del Farmaco, Università degli Studi di Torino; [2] SC Farmacie Ospedaliere ASL Città di Torino, P.O. Martini, Torino

L'atassia di Friedreich (FRDA) è una malattia genetica rara autosomica recessiva che interessa principalmente il sistema nervoso centrale e il cuore. Esordisce durante l'infanzia o l'adolescenza, manifestandosi con una perdita progressiva della coordinazione motoria, disturbi dell'equilibrio, disartria, complicanze cardiache e diabete mellito. La patologia è causata da una mutazione del gene *FXN*, responsabile della sintesi della frataxina, una proteina fondamentale per il corretto funzionamento mitocondriale, la cui carenza altera l'omeostasi del ferro, compromette la produzione di ATP mitocondriale e riduce la capacità di risposta allo stress ossidativo (**Fig. 1**). La progressione della malattia porta spesso alla perdita dell'autonomia motoria entro il terzo decennio di vita, mentre le complicanze cardiache rappresentano la principale causa di mortalità (1).

La FRDA colpisce circa 1 persona ogni 20.000–50.000 nel mondo. In Italia, la prevalenza stimata è di circa 1,07 casi ogni 100.000 abitanti. Classificata come malattia ultrarara e altamente invalidante, la FRDA porta alla perdita dell'autonomia motoria,

Mutazioni del gene FXN riducono la frataxina, causando disfunzione mitocondriale, alterato metabolismo del ferro, deficit di ATP e vulnerabilità allo stress ossidativo

fig. 1 | **Meccanismi patologici nell'atassia di Friedreich**



Reetz K, et al. Lancet Neurol. 2025

Omaveloxolone, attivatore di Nrf2, riduce lo stress ossidativo, migliora la funzione mitocondriale e contrasta la neurodegenerazione

con necessità di ricorrere alla sedia a rotelle entro 10–15 anni dall'esordio: l'aspettativa di vita media è di 37 anni (2).
Fino al 2023, la gestione della FRDA era esclusivamente sintomatica, comprendendo fisioterapia, trattamento delle complicanze cardiache e controllo del diabete mellito associato. Nessuna terapia disponibile era infatti in grado di modificare il decorso della malattia o rallentarne la progressione.

Omaveloxolone: efficacia e sicurezza

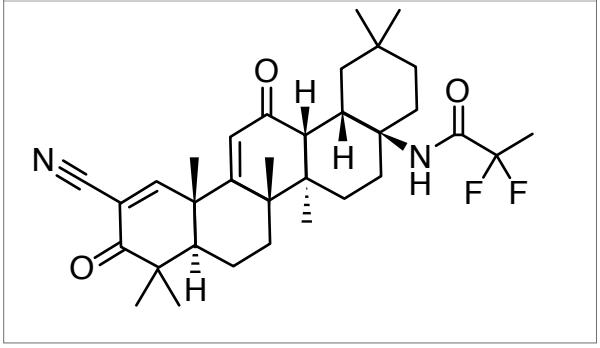
Nel 2023, la Food and Drug Administration (FDA) ha approvato omaveloxolone (**Fig. 2**) come prima terapia specifica per il trattamento dell'atassia di Friedreich. Nel febbraio 2024, il farmaco ha ricevuto l'autorizzazione anche dalla European Medicines Agency (EMA). Di conseguenza, l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) ne ha reso disponibile l'accesso precoce tramite l'inserimento nell'elenco dei medicinali erogabili ai sensi della Legge 648/1996, permettendo la prescrizione a pazienti di età pari o superiore a 16 anni (3).
Omaveloxolone è un attivatore del fattore di trascrizione Nrf2, che svolge un ruolo chiave nella regolazione della risposta cellulare allo stress ossidativo. Il farmaco agisce favorendo la traslocazione di Nrf2 nel nucleo e l'attivazione di geni antiossidanti. Questo meccanismo contribuisce a ridurre lo stress ossidativo, migliorare la funzione mitocondriale e contrastare la neurodegenerazione.
L'efficacia del farmaco è stata dimostrata nello studio randomizzato MOXIe, che ha coinvolto pazienti tra i 16 e i 40 anni. Dopo 48 settimane, i pazienti trattati con omaveloxolone hanno mostrato un miglioramento medio di 2,4 punti nella scala mFARS (Modified Friedreich's Ataxia Rating Scale) rispetto al placebo, indicando un rallentamento della progressione della malattia (4).
Una revisione pubblicata nel 2024 ha evidenziato alcuni limiti dello studio MOXIe, tra cui il basso numero di pazienti (circa 160), dati incompleti a causa della pandemia COVID-19 e scarsa rappresentatività di individui con forme gravi. Inoltre, il beneficio clinico è risultato maggiore nei pazienti più giovani (5).
Omaveloxolone presenta un profilo di sicurezza favorevole; tuttavia, i dati provenienti sia dagli studi clinici sia dai report di farmacovigilanza post-marketing, raccolti nel database EudraVigilance, hanno evidenziato diverse reazioni avverse di rilievo.
Tra gli eventi avversi più comunemente riportati figurano (6):

- incremento delle transaminasi epatiche (ALT e AST), osservato in oltre il 50% dei pazienti nei primi tre mesi di trattamento
- aumento del peptide natriuretico di tipo B (BNP), biomarcatore di stress cardiaco
- disturbi gastrointestinali (nausea, vomito, diarrea), cefalea, astenia e dolore muscolo-scheletrico.

Costo della terapia

Il costo annuale del trattamento con omaveloxolone è stimato intorno ai 340.000 €/paziente, sulla base dei prezzi di riferimento statunitensi attualmente applicati anche in Italia, in attesa della definizione del prezzo rimborsabile da parte di AIFA.
Attraverso la Legge 648/1996, il farmaco è attualmente disponibile tramite un programma di accesso precoce, che consente l'erogazione gratuita ai pazienti eleggibili, con il costo interamente sostenuto dal Servizio Sanitario Nazionale.
Questa modalità di accesso, sebbene cruciale per garantire tempestività terapeutica in patologie rare e ad elevato impatto clinico, può generare criticità in termini di sostenibilità economica, so-

fig. 2 | **Struttura molecolare di omaveloxolone**



In attesa della negoziazione AIFA, omaveloxolone è disponibile in Italia tramite Legge 648/1996, con costo elevato a carico del SSN e criticità in termini di sostenibilità

prattutto in caso di ampliamento della popolazione trattata e in assenza di una rapida conclusione del processo negoziale.
Se negli Stati Uniti i prezzi dei farmaci sono determinati dal mercato e gravano direttamente sui pazienti o sulle compagnie assicurative, il modello italiano prevede una negoziazione centralizzata dei prezzi da parte di AIFA, finalizzata a garantire equità di accesso e sostenibilità del sistema pubblico. Tuttavia, tale processo può richiedere tempi prolungati, talvolta superiori a 12 mesi. In situazioni cliniche urgenti, come nel caso delle malattie rare, si ricorre alla Legge 648/1996, che consente l'immediata disponibilità del farmaco, ma a prezzi non ancora negoziati (3).

Conclusione

Omaveloxolone rappresenta una novità significativa per i pazienti con FRDA, offrendo per la prima volta una possibilità concreta di rallentare la progressione della malattia. L'introduzione di una terapia ad alto costo in una condizione rara richiede una riflessione attenta: sarebbe auspicabile una negoziazione del prezzo più rapida, per garantire un accesso tempestivo al farmaco e migliorare la sostenibilità del sistema sanitario. Inoltre, sono necessarie valutazioni cliniche prospettiche a lungo termine per confermare la durabilità dell'efficacia, monitorare la sicurezza nel tempo e supportare decisioni regolatorie, cliniche ed economiche.

Bibliografia

1. Reetz K, Lischewski SA, Dogan I, et al. Friedreich's ataxia-a rare multisystem disease. Lancet Neurol. 2025;24(7):614-624.
2. https://www.osservatoriomalattierare.it/malattie-rare/atassia-di-friedreich
3. AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO, determina 5 luglio 2024, Inserimento del medicinale «Skyclarys», a base di omaveloxolone, nell'elenco istituito, ai sensi della legge 23 dicembre 1996, n. 648, per il trattamento dell'atassia di Friedreich negli adulti e negli adolescenti di eta' pari o superiore a sedici anni. (Determina n. 186/2024). (24A03525)
4. Lynch DR, Chin MP, Delatycki MB, et al. Safety and Efficacy of Omaveloxolone in Friedreich Ataxia (MOXIe Study). Ann Neurol. 2021;89(2):212-225.
5. Umrao A, Pahuja M, Chatterjee NS. Safety and efficacy of omaveloxolone v/s placebo for the treatment of Friedreich's ataxia in patients aged more than 16 years: a systematic review. Orphanet J Rare Dis. 2024;19(1):495.
6. Banca dati europea di segnalazione di sospette reazioni avverse ai farmaci: https://www.adrreports.eu/it/index.html

L'evoluzione della diagnosi in genetica tra tecnologie e conoscenza



Maria Iascone, Lucrezia Goisis, Laura Pezzoli
Laboratorio di Genetica Medica, ASST Papa Giovanni XXIII, Bergamo

Il percorso diagnostico delle malattie genetiche può richiedere molto tempo, poiché può prevedere un lungo iter di visite, esami e diversi test genetici spesso non conclusivi. Attualmente la diagnosi si basa sull'utilizzo a cascata di diverse tecniche complementari tra loro, che permettono di rilevare diversi tipi di alterazioni genomiche.

La scelta del test genetico da eseguire è basata sulle caratteristiche cliniche del paziente, raccolte durante la visita genetica, e sull'ipotesi diagnostica formulata. A fronte di un fenotipo clinico specifico causato da alterazioni di un singolo gene, la scelta del test è orientata verso un'analisi *focused* che permette l'indagine di un preciso target genetico ad un costo contenuto. Al contrario, con un'indicazione clinica generica ed aspecifica come per condizioni ad elevata eterogeneità genetica, un approccio *wide* è il più indicato.

L'iter diagnostico impatta in modo incisivo sui tempi di raggiungimento di una diagnosi. Spesso, infatti, alcuni pazienti vanno incontro alla cosiddetta "odissea diagnostica" poiché vengono sottoposti a diversi test non conclusivi che, in alcuni casi, portano addirittura a misdiagnosis, fonte di ulteriori disagi per pazienti e famiglie (**Fig. 1**).

La scelta del test genetico dipende dal quadro clinico del paziente: analisi focused per fenotipi specifici, approccio wide per casi ad elevata eterogeneità genetica

Tecnologie disponibili e criteri di scelta

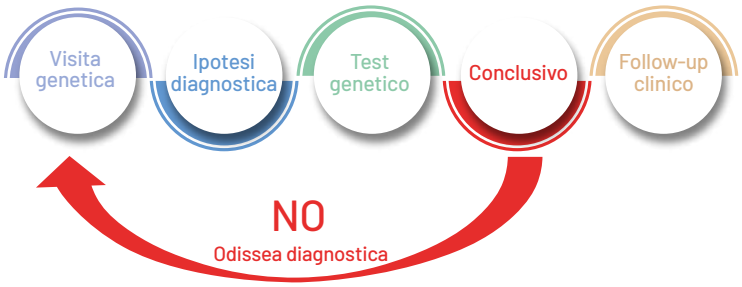
L'armamentario diagnostico disponibile oggi è vasto e spesso è difficile orientarsi (**Tab. 1**).

Le varie tecnologie si distinguono sulla base dell'indicazione clinica (*focused* o *wide*), del tipo di riarrangiamento da indagare (variazioni del numero di copie, CNV; varianti strutturali, SV; varianti a singolo nucleotide, SNV), della risoluzione del test (dalla singola base a megabasi) e dei costi (**Fig. 2**).

Tra le tecniche *wide* la visione tridimensionale del genoma e quindi la valutazione morfologica dei cromosomi è garantita solo dal cariotipo, tecnica citogenetica tradizionale *wide* ma a bassa risoluzione, non ancora superata.

L'array-CGH consente l'identificazione di CNV ma non di SV o SNV. L'Optical Genome Mapping, di re-

fig. 1 | **L'iter diagnostico delle malattie genetiche**



L'iter diagnostico prevede la raccolta delle caratteristiche cliniche del paziente (visita genetica), la formulazione di un'ipotesi diagnostica e la scelta del test genetico appropriato. Se il test scelto non è conclusivo, si può innescare una reiterazione dei test alla base della cosiddetta "odissea diagnostica". Questo percorso ripetuto allunga i tempi e i costi per il raggiungimento di una diagnosi e in alcuni casi può portare a diagnosi non corrette (*misdiagnosis*), fonte di ulteriori disagi per pazienti e famiglie

Le varie tecnologie si distinguono sulla base dell'indicazione clinica, del tipo di riarrangiamento da indagare, della risoluzione del test e dei costi

cente introduzione, fornisce una mappa fisica del DNA grazie alla presenza di tag lungo tutto il genoma, e permette l'identificazione di CNV e SV con una risoluzione maggiore del cariotipo e dell'array-CGH. Il principale limite di questa metodica risiede nella difficoltà di analizzare le regioni ripetute del genoma.

tab. 1 | **Riassunto dell'armamentario diagnostico disponibile**

Test	Descrizione
Cariotipo	Tecnica citogenetica tradizionale che permette la visualizzazione tridimensionale del genoma. Utilizzata per l'identificazione di aneuploidie e riarrangiamenti cromosomici fino a 5 Mb.
FISH	Tecnica mirata di citogenetica classica che, tramite l'utilizzo di 1 o più sonde fluorescenti sequenza-specifiche, consente l'identificazione di riarrangiamenti fino a 100 kb.
Array-CGH	Analisi wide che consente la rilevazione di CNV attraverso l'uso di sonde fluorescenti, con risoluzione fino a 10 kb in tutto il genoma.
MLPA	Analisi mirata basata sull'utilizzo di probes sequenza-specifiche per la rilevazione di delezioni e duplicazioni in un gene.
Espansione di triplette	Test mirato all'identificazione e quantificazione di triplette espanse in una specifica regione genomica, basata su triplet-primed PCR.
WES	Sequenziamento delle regioni codificanti del genoma ad alto coverage. Consente di identificare grosse CNV ma non SV, STR e varianti non codificanti.
Optical Genome Mapping	Assemblaggio di una mappa fisica del genoma basata sull'analisi di molecole di DNA ultralunghe (>150 kb) grazie all'incorporazione di tag fluorescenti in specifiche sequenze presenti lungo tutto il genoma. Utile per l'identificazione di varianti strutturali (CNV e SV).
WGS short-reads	Sequenziamento dell'intero genoma che fornisce dati ad alta qualità con reads di 150-300 bp. Garantisce uniformità di coverage in regioni codificanti, introniche ed intrageniche, migliorando il rilevamento di SNV, STR e indel. Consente la caratterizzazione di varianti strutturali (CNV e SV) in regioni genomiche non ripetute.
WGS long-reads	Sequenziamento dell'intero genoma mediante reads di dimensione maggiore (>10 kb). Migliora l'accuratezza nell'allineamento, superando il limite delle regioni ripetute e/o omologhe nel genoma e consente una miglior caratterizzazione di SV. Possibilità di stabilire la fase di un SNV.
Trascrittomica (RNA-seq)	Analisi di sequenziamento di trascritti (RNA) utilizzata per valutare l'espressione genica ed alterazioni del meccanismo di splicing. Metodica ortogonale a WGS, utile per definire l'effetto di varianti introniche di splicing o di regolazione.
Epigenomica	Analisi del profilo di metilazione (episignature), utilizzata per la valutazione di varianti di significato sconosciuto (VUS) e per la definizione di patologie in cui è noto uno specifico profilo di metilazione.

NGS e WGS: la rivoluzione del sequenziamento

L'avvento della next generation sequencing (NGS) ha rivoluzionato la genetica medica, permettendo di sequenziare contemporaneamente un gran numero di geni con l'impiego di pannelli multigenici, fino all'intero esoma (WES) e genoma (WGS).

Oggi il WGS short-reads è la tecnica *wide* d'elezione: garantendo uniformità di coverage in tutte le regioni genomiche, permette di identificare diversi tipi di alterazioni, da SNV a CNV e SV, seppur con costi apparentemente elevati.

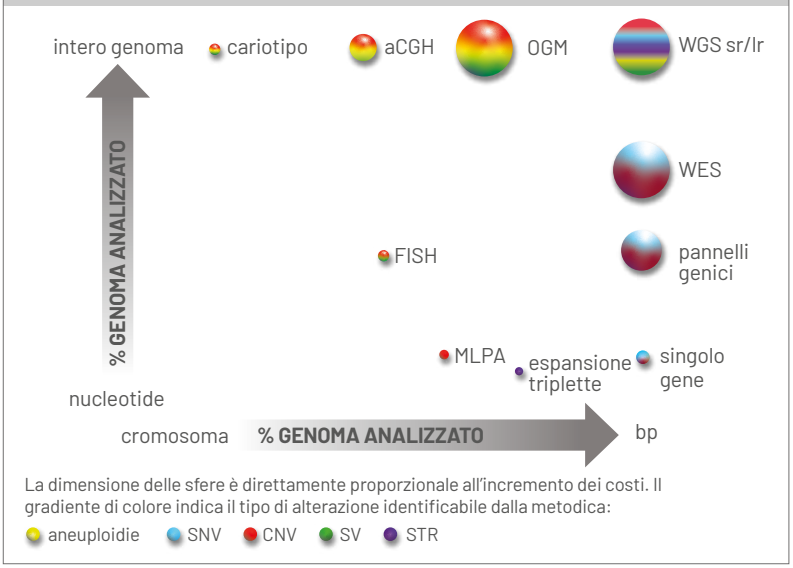
L'analisi del trio probando-genitori, basata sul modello di ereditarietà sospettato e guidata dal fenotipo del paziente, rappresenta l'approccio più efficace per raggiungere rapidamente una diagnosi, con una detection rate che supera il 60% tra i pazienti ricoverati nelle terapie intensive neonatali e pediatriche con sospetta malattia rara.

L'analisi di grossi pannelli multigenici o addirittura di WES e WGS solo sul probando non consente di filtrare e interpretare correttamente il dato, portando all'identificazione di tante varianti a significato incerto che non hanno nessuna utilità per il paziente e anzi, spesso, creano notevoli difficoltà di gestione.

Anche per il WGS short-reads un grosso limite è rappresentato dalle regioni ripetute. Il futuro ormai prossimo della diagnostica genetica è il sequenziamento del genoma long-reads, che consente di caratterizzare anche complessi riarrangiamenti genomici e short tandem repeats, superando i limiti delle short-reads.

Questo strumento sarà in grado di fornire nuove diagnosi in tempi notevolmente ridotti e costi sovrapponibili.

fig. 2 | **Costi ed alterazioni genetiche identificabili: rappresentazione proporzionale**



La dimensione delle sfere è direttamente proporzionale all'incremento dei costi. Il gradiente di colore indica il tipo di alterazione identificabile dalla metodica:
aneuploidie SNV CNV SV STR

Il confine tra diagnostica e ricerca si fa sempre più labile e la cooperazione tra le due realtà risulta indispensabile per il raggiungimento di una diagnosi di malattia rara

Verso una diagnostica integrata e di precisione

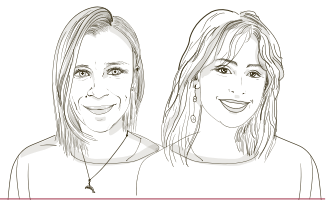
Con le tecnologie oggi disponibili è possibile identificare un numero sempre maggiore di alterazioni sconosciute, non sempre facilmente interpretabili o correlabili al quesito clinico. Per questo in un laboratorio diagnostico dovrebbero essere accessibili strumenti ortogonali all'analisi del genoma, come l'analisi del trascrittoma o del profilo di metilazione del DNA (episignature), che permettono la validazione di alterazioni attraverso approfondimenti funzionali e caratterizzazioni specifiche.

È evidente come il confine tra diagnostica e ricerca si stia assottigliando giorno dopo giorno e quanto la cooperazione tra le due realtà sia indispensabile per il raggiungimento di una diagnosi di malattia rara. Il progresso nella ricerca determina un continuo avanzamento tecnologico che consente nuove conoscenze cliniche e biologiche, ed è su queste fondamenta che si deve appoggiare la diagnostica per fornire sempre più risposte conclusive e accurate.

Bibliografia

- Aref-Eshghi E, Bend EG, Colaiacovo S, et al. Diagnostic Utility of Genome-wide DNA Methylation Testing in Genetically Unsolved Individuals with Suspected Hereditary Conditions. Am J Hum Genet. 2019;104(4):685-700.
- Dremsek P, Schwarz T, Weil B, et al. Optical Genome Mapping in Routine Human Genetic Diagnostics-Its Advantages and Limitations. Genes (Basel). 2021;12(12):1958.
- Durmaz AA, Karaca E, Demkow U, et al. Evolution of genetic techniques: past, present, and beyond. Biomed Res Int. 2015;2015:461524.
- Hartley T, Lemire G, Kernohan KD, et al. New Diagnostic Approaches for Undiagnosed Rare Genetic Diseases. Annu Rev Genomics Hum Genet. 2020;21:351-372.
- Lucca C, Rosina E, Pezzani L, et al. First-Tier Versus Last-Tier Trio Whole-Genome Sequencing for the Diagnosis of Pediatric-Onset Rare Diseases. Clin Genet. 2025;108(4):412-421.
- Marwaha S, Knowles JW, Ashley EA. A guide for the diagnosis of rare and undiagnosed disease: beyond the exome. Genome Med. 2022;14(1):23.
- Miyatake S, Koshimizu E, Fujita A, et al. Rapid and comprehensive diagnostic method for repeat expansion diseases using nanopore sequencing. NPJ Genom Med. 2022;7(1):62.
- Montgomery SB, Bernstein JA, Wheeler MT. Toward transcriptomics as a primary tool for rare disease investigation. Cold Spring Harb Mol Case Stud. 2022;8(2):a006198.
- Rosina E, Pezzani L, Apuril E, et al. Comparison of first-tier whole-exome sequencing with a multi-step traditional approach for diagnosing paediatric outpatients: An Italian prospective study. Mol Genet Genomic Med. 2024;12(1):e2316.

Epilessie rare: attività del gruppo di studio LICE ed azioni volte al miglioramento dell'assistenza



Antonietta Coppola[1], Irene Bagnasco[2]
per conto del Gruppo di Studio "Epilessie Rare" della Lega Italiana contro l'Epilessia (LICE)
[1]U.O.C. Neurologia, DAI Rete Tempo Dipendente: stroke urgenze chirurgiche e trauma, A.O.U. Federico II, Napoli;
[2]Centro per le epilessie in età evolutiva NPI Torino Sud, Ospedale Martini, Asl Città di Torino

Le epilessie rare (ER) costituiscono un gruppo eterogeneo di condizioni con prevalenza <1/2.000 individui (1), ad eziologia spesso genetica, caratterizzate da epilessia con esordio in età pediatrica, solitamente farmacoresistente, e comorbidità neuropsichiatriche. Sebbene ciascuna di esse sia rara, nell'insieme rappresentano un gruppo clinicamente rilevante e ad alto impatto socio-sanitario. Ne sono esempi molte encefalopatie dello sviluppo ed epilettiche (DEE): tra le più note la sindrome di Dravet e quella di Lennox-Gastaut, ma anche altre forme genetiche (es. associate a varianti patogenetiche di *CDKL5, STXBP1, SCN2A, SCN8A, PCDH19*), forme strutturali congenite (es. malformazioni corticali, sclerosi tuberosa), epilessie da errori congeniti del metabolismo, forme autoimmuni ed altre epilessie genetiche come le mioclono-epilessie progressive.

Secondo dati di letteratura e del registro EpiCARE, le ER rappresentano il 20-30% delle epilessie farmacoresistenti pediatriche (2,3). Uno studio italiano stima la prevalenza delle DEE a 1,2 casi ogni 10.000 nati (4). L'impatto delle ER oltrepassa l'aspetto clinico: le famiglie affrontano un carico assistenziale che condiziona la qualità di vita e può provocare stress psicologico, isolamento sociale, difficoltà scolastiche o lavorative. La diagnosi tardiva può aggravare la prognosi e influire negativamente sul sistema famiglia.

Le epilessie rare hanno un impatto che va oltre il quadro clinico, condizionando qualità della vita, accesso alle cure e carico familiare-assistenziale

L'accesso alle cure è spesso ostacolato da burocrazia, disparità regionali, carenza di supporti educativi e riabilitativi. Data la loro complessità clinico-assistenziale, la gestione dei pazienti con ER è spesso relegata a centri specialistici di III livello. Inoltre, trattandosi spesso di forme farmacoresistenti, la loro gestione terapeutica richiede anche l'impiego di farmaci off-label o non ancora registrati per l'indicazione specifica. Esistono strumenti normativi e regolatori specifici, tra cui la Legge 648/96, la Legge 94/98 (ex Di Bella), il Fondo AIFA 5%, il File F (ex Prontuario), e i farmaci orfani riconosciuti per le malattie rare, ma sono spesso poco noti agli specialisti (5).

Il Gruppo di Studio (GdS) "Epilessie Rare" della LICE si propone di:

- promuovere la conoscenza e l'aggiornamento scientifico sulle ER
- favorire la diagnosi precoce attraverso raccomandazioni diagnostiche e protocolli condivisi
- supportare una rete nazionale di centri di riferimento
- collaborare con associazioni di pazienti e reti nazionali (reti IRCCS delle Neuroscienze e Neuroriabilitazione, RIN), ed europee (ERN EpiCARE)
- stimolare la ricerca clinica e traslazionale, anche con registri nazionali.

Uno degli obiettivi principali è la mappatura dei centri italiani dedicati a diagnosi e presa in carico delle ER, attualmente assente. Una mappatura si-

stematica consentirebbe di:

- individuare centri con expertise specifica per singole patologie
- garantire equità nell'accesso a diagnostica avanzata
- organizzare percorsi diagnostico-terapeutici assistenziali (PDTA) su base regionale e nazionale
- migliorare l'assistenza multidisciplinare
- favorire l'accesso a trial terapeutici.

È inoltre fondamentale potenziare i servizi di supporto psicologico, l'orientamento familiare e la continuità assistenziale, promuovere la consapevolezza pubblica, facilitare la comunicazione con i centri clinici e con gli organi istituzionali, anche attraverso le associazioni di pazienti, che svolgono un ruolo fondamentale in tali ambiti.

Questa attività è in linea con le raccomandazioni del Piano Nazionale Malattie Rare (PNMR), che sottolinea la necessità di reti clinico-assistenziali integrate e l'interazione con le reti di riferimento europee (ERN-RND, EpiCARE) ed è coerente con il Piano Nazionale Malattie Rare 2023-2026 e con le politiche dell'AIFA a sostegno della presa in carico integrata.

Il GdS "Epilessie Rare" della LICE promuove conoscenza, diagnosi precoce, mappatura dei centri, ricerca e PDTA, in linea con PNMR e reti europee

Conclusioni

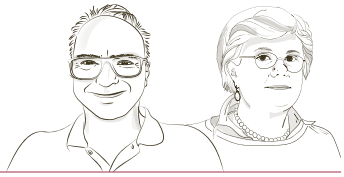
Le epilessie rare, nonostante la bassa prevalenza di ciascuna di loro, costituiscono una sfida importante per il sistema sanitario in termini di diagnosi, trattamento e presa in carico. La creazione di una rete nazionale di centri esperti, sostenuta da una mappatura dettagliata delle competenze, è essenziale per garantire percorsi di cura efficaci ed equi. Il GdS "Epilessie Rare" della LICE si propone come promotore di questa strategia, implementando una rete solida e ben organizzata che risponda adeguatamente alle esigenze dei pazienti e delle loro famiglie.

Bibliografia

1. Regolamento (CE) n. 141/2000 del Parlamento Europeo e del Consiglio sulle malattie rare.
2. Scheffer IE, et al. "ILAE classification of the epilepsies: Position paper." Epilepsia, 2017.
3. ILAE/EpiCARE. "Rare and Complex Epilepsies: Overview and Epidemiological Data." (2023).
4. Grosso S, et al. "Developmental and epileptic encephalopathies: prevalence, clinical features and diagnostic challenges." Italian Journal of Pediatrics, 2020; 46:1-8.
5. AIFA – Elenco L.648/96, Fondo 5%, Farmaci Orfani – www.aifa.gov.it
6. Ministero della Salute – Piano Nazionale Malattie Rare 2023-2026

Epilessie metaboliche: nuovi biomarcatori diagnostici e strategie terapeutiche emergenti

Simone Baldovino[1], Rossella Parini[2]
[1]Scuola di Specializzazione in Patologia Clinica e Biochimica Clinica, Dipartimento di Scienze Cliniche e Biologiche, Università di Torino; SC Centro Regionale Trapianti, AOU Città della Salute e della Scienza di Torino
[2]Consulente medico-scientifico per ASST San Gerardo, Ambulatorio Malattie Rare dell'adulto, Monza e per Ospedale San Raffaele, Milano



Inherited metabolic epilepsies-established diseases, new approaches

Tokatly Latzer I, Pearl PL. Epilepsia Open. 2024 Dec 27. doi: 10.1002/epi4.13121

Riassunto

Questa recente review analizza l'approccio diagnostico e terapeutico alle epilessie metaboliche ereditarie (EME), un gruppo eterogeneo di malattie genetiche rare che provocano crisi epilettiche e che possono influenzare pesantemente il futuro neuroevolutivo dei pazienti.

La diagnosi delle EME è un percorso complesso. Alcuni elementi di sospetto sono la presenza di crisi epilettiche precoci, anche se l'insorgenza più tardiva non esclude la diagnosi, la resistenza ai farmaci, la storia familiare e i segni multisistemici.

L'approccio diagnostico richiede, oltre a una rigorosa valutazione clinica, una serie di indagini strumentali che includono l'elettroencefalogramma, la risonanza magnetica e approcci di imaging avanzato come la spettroscopia di risonanza magnetica, utile per identificare metaboliti specifici in differenti aree cerebrali. Il percorso si completa con l'analisi dei metaboliti su campioni di sangue e urine e con approfondite indagini genetiche tra cui il Whole Exome Sequencing (WES), il Whole Genome Sequencing (WGS) o pannelli di WES specifici per le epilessie.

Le EME possono essere classificate in cinque gruppi:

- disordini delle piccole molecole (es. aminoacidemie, acidurie organiche, difetti del ciclo dell'urea)
- disordini delle grandi molecole (malattie da deposito lisosomiale e disturbi perossisomiali)
- alterazioni del metabolismo energetico (malattie mitocondriali e deficit del trasportatore del glucosio GLUT-1)
- disordini vitaminici (es. epilessia dipendente da piridossina)
- disordini dei neurotrasmettitori.

Il trattamento delle EME si sta evolvendo rapidamente: accanto ai farmaci antiepilettici, si utilizzano terapie mirate tra cui diete specifiche, supplementazioni di vitamine o di cofattori, terapie sostitutive enzimatiche e, per alcune condizioni, terapie geniche.

Commento

Una diagnosi precoce e un intervento mirato possono migliorare il controllo delle crisi epilettiche, la qualità di vita e lo sviluppo del paziente. Un elevato indice di sospetto con *red flags* (tipo di attacchi epilettici, età di insorgenza, risposta a trattamenti specifici) e un approccio interdisciplinare che coinvolga neuropsichiatri infantili ed esperti di malattie metaboliche possono cambiare positivamente la storia clinica dei pazienti affetti da EME.

Determination of new biomarkers for diagnosis of pyridoxine dependent epilepsy in human plasma and urine by liquid chromatography-mass spectrometry

Damiano R, Della Bona M, Procopio E, et al. Clin Chim Acta. 2025 Feb 1;567:120111. doi: 10.1016/j.cca.2024.120111.

Riassunto

In questo articolo, squisitamente tecnico, gli autori mostrano come hanno impostato e validato un nuovo metodo analitico per la quantificazione in spettrometria di massa di due biomarcatori dell'epilessia piridossino-dipendente (PDE), presenti in plasma e urine (2-OPP e 6-oxo-PIP) e recentemente identificati.

Come affermano gli autori, i biomarcatori già noti non sono specifici della malattia, si degradano facilmente a qualunque temperatura di stoccaggio/trasporto, lo standard interno è di difficile sintesi o reperimento e spesso si può ottenere solo un dosaggio semiquantitativo. Questo dosaggio è inoltre lungo, costoso e pericoloso (per la necessità di derivatizzazione).

Il dosaggio dei marcatori 2-OPP e 6-oxo-PIP in plasma e urine è risultato affidabile con buona possibilità di distinzione tra pazienti e controlli sani. Questo permetterà di avere uno strumento più sicuro, più semplice e più veloce per la diagnosi biochimica di PDE.

Commento

Gli stessi autori hanno pubblicato più o meno contemporaneamente un altro articolo dove dimostravano anche la possibilità di effettuare la stessa analisi partendo dal cartoncino dello screening neonatale. Ci si può augurare quindi che in tempi brevi lo screening neonatale della PDE sia operativo in tutte le regioni d'Italia.

È noto, infatti, che la PDE è una delle rare cause metaboliche di epilessia e che spesso la diagnosi clinica è molto difficile. Infatti, il quadro clinico può essere molto variabile, con crisi di diverso tipo da un paziente all'altro, esordio ad età variabile e risposta alla piridossina a volte non immediata ma lenta e ritardata.

Gli errori diagnostici sono frequenti e producono un grave danno al paziente perché non gli permettono di accedere alla terapia etiologica. Sono noti pazienti che hanno avuto un ritardo diagnostico di anni e verosimilmente esistono pazienti non diagnosticati. Segnaliamo questo articolo proprio per favorire la diffusione della consapevolezza che è possibile in Italia una diagnosi biochimica semplice e veloce di PDE.

SATB2 Italia APS: la forza della rarità



Francesco Maule[1], Monica Terracciano[2,3]
[1]Presidente Satb2 Italia APS; [2]Vicepresidente Satb2 Italia APS; [3]Dipartimento di Farmacia, Università degli studi di Napoli Federico II

Nel 2020, in concomitanza con l'inizio della pandemia di COVID-19, ad alcune famiglie italiane è stata comunicata la diagnosi di sindrome associata a *SATB2* (SAS), una patologia genetica ultrarara e ancora scarsamente caratterizzata. Per tutte l'impatto iniziale è stato caratterizzato da disponibilità limitata di informazioni, assenza di linee guida cliniche e mancanza di centri di riferimento nazionali. I primi contatti instaurati attraverso piattaforme online, insieme al collegamento con la rete internazionale SATB2 Gene Foundation, hanno contribuito a superare l'isolamento, favorendo la nascita di un piccolo gruppo di genitori uniti dall'esigenza di condividere esperienze, strategie terapeutiche e percorsi assistenziali. In questa fase cruciale un supporto determinante è stato offerto da Angelo Selicorni, specialista in Pediatria e Genetica Medica, Direttore della UOC di Pediatria dell'Ospedale Sant'Anna di Como, che per primo ha affiancato le famiglie nella comprensione della sindrome. Grazie alla sua competenza scientifica e alla capacità di instaurare una relazione empatica, il dottor Selicorni ha fornito non soltanto risposte concrete, ma anche la rassicurante consapevolezza di non essere più soli di fronte a una diagnosi rara e complessa. Nel giugno 2021 è nata a Roma l'Associazione SATB2 Italia APS (**Fig. 1**), fondata da dodici genitori.

La sindrome associata a SATB2 limita comunicazione, mobilità, autonomia e socialità, e richiede interventi multidisciplinari; in assenza di linee guida, la diagnosi porta spesso con sé un forte smarrimento

Tra i promotori figurano Francesco Maule, attuale presidente, sua moglie Erica Portinari, Alessandro Spirito, Fabio Onori (entrambi membri del Direttivo) e Annarita Manzi (segretario). A partire dal 2022, l'Associazione ha avviato campagne di sensibilizzazione e raccolta fondi, grazie all'impegno di Maria Di Meo e Michele Indolfi, e ha consolidato le attività di networking a livello nazionale e internazionale. In particolare, sotto il coordinamento di Monica Terracciano, vicepresidente e direttore del Comitato Scientifico, sono stati promossi progetti in ambito di ricerca e lo sviluppo di linee guida cliniche. Ad oggi, i casi di SAS segnalati in Italia sono circa 25,

fig. 1 | **Francesco Maule e Monica Terracciano, rispettivamente presidente e direttore del Comitato Scientifico dell'Associazione**



L'Associazione, insieme ad esperti nazionali e internazionali, lavora allo sviluppo di protocolli e programmi di supporto per migliorare dignità, inclusione e qualità della vita di pazienti e famiglie

mentre a livello globale se ne stimano oltre 900. SATB2 Italia rappresenta ormai un punto di riferimento per pazienti e famiglie, contribuendo ad attenuare il senso di smarrimento che accompagna la diagnosi e impegnandosi a dare visibilità e voce a una sindrome ancora troppo poco conosciuta.

Vivere con la sindrome associata a *SATB2*

La SAS è un disturbo genetico raro e multisistemico, causato da alterazioni del gene omonimo. Si caratterizza principalmente per una compromissione significativa del linguaggio, che in molti casi rimane assente o limitato a poche parole, associata a ritardo globale dello sviluppo e a una disabilità intellettiva di grado variabile. I pazienti presentano frequentemente ipotonia muscolare, difficoltà motorie, caratteristiche craniofacciali come palatoschisi, anomalie dentali e scialorrea, oltre a problemi metabolici che possono comparire in diverse fasi della crescita. Con l'età possono manifestarsi epilessia, disturbi del sonno, comportamenti ripetitivi, tratti dello spettro autistico, ansia e iperattività. In molti casi emergono anche anomalie scheletriche, tra cui scoliosi e fragilità ossea, che richiedono cure mirate e continue. Vivere con la SAS significa confrontarsi con sfide complesse, ma anche sviluppare modalità di comunicazione alternative e percorsi personalizzati che permettono a ciascun paziente di esprimere la propria unicità.

Dalle raccolte fondi alla prima ricerca italiana

Grazie all'impegno dei membri dell'Associazione e alle iniziative di raccolta fondi, SATB2 Italia ha raggiunto un traguardo storico con il finanziamento, grazie al supporto di Fondazione Telethon, del primo Seed Grant interamente dedicato alla SAS nel nostro paese. Un risultato che segna l'avvio di un percorso concreto verso una migliore comprensione della malattia e l'apertura a future prospettive terapeutiche.

L'Associazione continua a crescere con lo stesso spirito che l'ha accompagnata fin dall'inizio: ogni nuova famiglia trova oggi una comunità pronta ad accogliere, condividere e trasformare la rarità in forza. Il motto "**La forza della rarità**" non è soltanto uno slogan, ma la dimostrazione di come la condivisione possa diventare resilienza, speranza e progresso scientifico.

SATB2 Italia guarda avanti, passo dopo passo, per garantire ai pazienti una vita il più possibile serena, dignitosa e indipendente, con la certezza che la rarità non debba mai tradursi in invisibilità.

Per conoscere meglio le attività dell'Associazione è possibile visitare il sito www.satb2italia.org e le relative pagine Facebook e Instagram.

La Rivista Italiana delle Malattie Rare

ANNO IX - N. 3 OTTOBRE 2025
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.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)

@ 2025 **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.

Inquadra
il **QR code** per accedere
rapidamente al sito
www.malattierare.eu



At Sobi, we're dedicated to transforming the lives of people with rare diseases. This is why we specialise in rare diseases, in developing ground-breaking treatments, and in strong partnerships with patients and other stakeholders.

sobi.com

sobi
rare strength

Sobi and Rare Strength are trademarks of Swedish Orphan Biovitrum AB (publ). © 2022 Swedish Orphan Biovitrum AB (publ) – All rights reserved
Swedish Orphan Biovitrum AB (publ) SE-112 76 Stockholm, Sweden +46(0)8 697 20 00
Date of preparation: January 2025 NP-39309

www.malattierare.eu

Questo numero è stato realizzato con il contributo non condizionato di

ABIOGEN PHARMA

sobi