ISSN: 2612-2588

MR la Rivista

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



review
Tracheomalacia e atresia dell'esofago: una associazione complessa di condizioni rare

Acondroplasia e vosoritide: nuovo paradigma di gestione

l'opinione
Lavoro e disabilità: la gestione delle malattie rare come nuova sfida per una medicina del lavoro inclusiva

il caso clinico
Osteogenesi imperfetta tipo V: diagnosi clinico-radiologica in un giovane adulto

pagina dismorfologica
Epidermolisi bollosa distrofica: elementi clinici, dismorfologici e terapeutici in un caso pediatrico

Il farmaco
Osteogenesi imperfetta: trattamenti farmacologici innovativi

dalle reti europee
TransplantChild: la rete europea di riferimento per i trapianti pediatrici

real-world evidence
Ipoparatiroidismo: esperienza real-life con palopegteriparatide

RARE DISEASE DAY®

1 anno X febbraio 2026

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



L’acondroplasia non è solo una questione di altezza

BioMarin si impegna a migliorare la vita delle persone con acondroplasia e altre condizioni scheletriche

© 2025 BioMarin Intl Limited. Tutti i diritti riservati.
Codice di deposito aziendale: COM-SC-0866
Dicembre 2025

BIOMARIN®



sommario

la Rivista
La Rivista Italiana delle Malattie Rare

editoriale

Conoscenza, rete e comunità per costruire una scienza partecipata *B. Bembi* 5

review

Tracheomalacia e atresia dell'esofago: una associazione complessa di condizioni rare
A. Zanini, S. Mazzoleni, F. Macchini 6

Osteogenesi imperfetta: percorsi riabilitativi
A. Bello, C. Ferrante, A. Di Palma 10

Acondroplasia e vosoritide: nuovo paradigma di gestione *R. Onesimo, M.V. Gonfiantini* 14

l'opinione

Lavoro e disabilità: la gestione delle malattie rare come nuova sfida per una medicina del lavoro inclusiva *V. Crispino, E.M. Garzillo* 18

il caso clinico

Un raro caso di neuromielite di Devic con ritenzione urinaria acuta *F. Accettola, M. De Maria* 20

Osteogenesi imperfetta tipo V: diagnosi clinico-radiologica in un giovane adulto
A. Bello, C. Ferrante, A. Di Palma 23

immagini rare

La linfoscintigrafia nel linfedema primitivo *E. Califaretti, M. Bellò, S.D. Morbelli* 25

pagina dismorfologica

Epidermolisi bollosa distrofica:elementi clinici, dismorfologici e terapeutici in un caso pediatrico *F. Barbato, F. Di Ronza* 27

ricerca e innovazione

Il potenziamento cognitivo precoce come intervento di supporto nella sindrome di Sanfilippo
C. Leoni, L. Pavan, L. Baggio, C. Zuliani, K. Moletta 30

il farmaco

Osteogenesi imperfetta: trattamenti farmacologici innovativi *I. Schimmenti, V. Milone* 34

dalle reti europee

TransplantChild: la rete europea di riferimento per i trapianti pediatrici *E. Benetti, L. Peruzzi* 36

letteratura

AI e comunicazione nelle malattie rare: opportunità e limiti *S. Baldovino* 38

real-world evidence

Palopegteriparatide nell'ipoparatiroidismo: evidenze real-life dall'esperienza francese
G. Del Sindaco 41

la voce delle associazioni

AISA: da oltre 40 anni al fianco delle persone con atassia *M. Litani* 44

direttore scientifico

Bruno Bembi
Medico Pediatra e Genetista, Trieste

comitato di redazione

Simone Baldovino, Dipartimento di Scienze Cliniche e Biologiche, Università di Torino - Centro Regionale Trapianti Piemonte e Valle d'Aosta, AOU Città della Salute e della Scienza 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.

MR la Rivista
La Rivista Italiana delle Malattie Rare

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.





Bruno Bembi
Medico Pediatra
e Genetista, Trieste

Inquadra il **QR code** e guarda il **video Podcast**

Conoscenza, rete e comunità per costruire una scienza partecipata

Un altro anno è andato, come dalla canzone di quel grande poeta che è Francesco Guccini, ma il nuovo entra con forza e ci vede al lavoro sulla Giornata Mondiale delle Malattie Rare. Il tema cardine di quest'anno — "Persone con malattie rare e trattamenti, anche non farmacologici" — ci invita a riflettere sulle risposte che la comunità offre a chi rischia l'invisibilità.

Per vincere la sfida delle malattie rare, l'elemento primario è ***conoscere****. In questo ambito, la conoscenza è spesso scarsa e frammentata. Soprattutto, è una risorsa "distribuita": una parte risiede nei laboratori e negli ospedali, l'altra nelle case e nelle routine quotidiane di chi convive con una diagnosi rara. Da questa consapevolezza sta emergendo un nuovo paradigma: la conoscenza condivisa, un sapere co-prodotto da pazienti, caregiver, clinici e ricercatori.*

La creazione di reti — attraverso associazioni, portali e programmi di ricerca — è essenziale per un'interpretazione condivisa ed utile dei risultati scientifici. In questo percorso, le nuove tecnologie e l'uso appropriato dell'intelligenza artificiale giocano un ruolo cruciale nel trasformare il sapere in strumenti concreti: percorsi diagnostici *più rapidi e meno frammentati;* linee guida *e materiali informativi co-creati che riflettano i bisogni reali;* protocolli di ricerca *aderenti alla vita quotidiana dei malati;* criteri di valutazione *che includano qualità della vita, fatica, dolore, impatto sociale.*

In questo percorso un ruolo di rilievo lo riveste anche la ricerca clinica indipendente, supportata dalle agenzie regolatorie come l'AIFA, il Ministero della Salute e le Regioni. Si delinea così una ***rete di comunità*** *dove le persone che vivono con una malattia rara e le loro famiglie non solo sono accolte, ma diventano "maestre" di accettazione. È la costruzione della* ***scienza partecipata****, un ambito in cui i linguaggi si contaminano: gli scienziati recuperano la coscienza sociale del proprio lavoro e i pazienti ottengono informazioni complete e intellegibili.*

Questo circuito genera così idee e soluzioni che migliorano la qualità di vita dei malati rari e contribuiscono a creare una comunità informata e attiva. A questa comunità è orgogliosa di partecipare la Rivista Italiana delle Malattie Rare, contribuendo a quell'amalgama di linguaggi che è proprio della scienza partecipata.

Un buon 28 febbraio a tutti voi!

Bruno Bembi



Tracheomalacia e atresia dell'esofago: una associazione complessa di condizioni rare



Andrea Zanini, Stefano Mazzoleni, Francesco Macchini
SC Chirurgia Pediatrica, ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda, Milano

L'atresia esofagea (AE) è una malformazione congenita in cui l'esofago è interrotto in due segmenti separati. L' incidenza è di 1 su 4000 nati (1). Sebbene la chirurgia possa ripristinare la continuità esofagea, l'AE è un'anomalia che spesso comporta sequele a lungo termine che richiedono follow-up per tutta la vita.

Tracheomalacia

Tra le complicanze più frequenti e significative riscontrate nei pazienti con AE vi è la tracheomalacia (TM), condizione che può avere un impatto profondo sulla qualità della vita (2). La TM è caratterizzata da una eccessiva collassabilità della trachea per una flaccidità della parete posteriore (pars membranacea) oppure una anatomia compromessa delle cartilagini tracheali. Di conseguenza l'apertura del lume si riduce e deforma, in particolare durante l'espirazione. Se sono coinvolti anche i bronchi principali, la condizione viene definita tracheobroncomalacia (TBM), mentre se la collassabilità è limitata solo ai bronchi principali si parla di broncomalacia (BM) (3).

Il quadro clinico è eterogeneo e aspecifico, con esordio variabile; le manifestazioni respiratorie possono peggiorare sotto sforzo, senza chiara correlazione anatomica

Tracheomalacia e atresia esofagea

La TM è un problema respiratorio frequente nei bambini con AE, con una incidenza molto variabile (15-90%). È stato osservato che fino a 3/4 dei bambini sotto i due anni, 1/3 dei bambini sotto i 12 anni e circa il 10% di adolescenti e adulti con storia di AE presentano TM.
Le ragioni di questa associazione sono complesse e ancora non del tutto comprese.
La trachea tende a diventare più rigida con l'età, e la TM a diventare meno problematica con la crescita. Tuttavia, in alcuni bambini può peggiorare con l'età (4).

Manifestazioni cliniche

La clinica è estremamente varia e non specifica, dipendendo dalla localizzazione, dall'estensione e dalla gravità della TM. In molti pazienti pediatrici le manifestazioni compaiono dopo i 2–3 mesi di vita, mentre nelle forme a segmento lungo l'esordio può avvenire già alla nascita (5).
I sintomi più comuni includono:

- respirazione rumorosa (stridore), sibilante o rantolante
- tosse cronica, "metallica" o "abbaiante"
- infezioni respiratorie ricorrenti o prolungate
- dispnea
- episodi di cianosi o "spells apnoici" (eventi acuti di pericolo di vita – BRUE/ALTE)
- difficoltà nell'alimentazione e scarso aumento di peso
- raucedine.

I sintomi possono peggiorare con qualsiasi attività o condizione che aumenti la pressione intratoracica e lo sforzo respiratorio del paziente (tosse, pianto, alimentazione, posizione supina).
Una stretta correlazione tra gravità anatomica e caratteristiche cliniche non è stata dimostrata (4).

Diagnosi

Non esistono linee guida standardizzate per la diagnosi di TM/TBM. È cruciale escludere altre condi-

zioni che possono causare sintomi simili, come malformazioni cardiache, problemi neurologici, reflusso gastro-esofageo (RGE) o fistole tracheo-esofagee ricorrenti.

La **broncoscopia flessibile e rigida** è il gold standard per la diagnosi (**Fig. 1**), in quanto consente la visualizzazione diretta e dinamica delle vie aeree. Deve essere eseguita in respiro spontaneo e si considera patologica una riduzione del lume delle vie aeree superiore al 50% (6).

Le tecniche di imaging giocano un ruolo supplementare importante:

- Tomografia computerizzata (TC): fornisce informazioni anatomiche sulla localizzazione ed estensione della TM/TBM e sulla relazione tra la trachea e le strutture circostanti, oltre ad evidenziare eventuali malformazioni vascolari (**Fig. 2**).
- Risonanza magnetica dinamica (MRI): il vantaggio principale è l'assenza di radiazioni e l'eccellente imaging dei tessuti molli. Le sequenze ultrafast consentono l'esame delle vie aeree durante manovre di respirazione dinamiche.

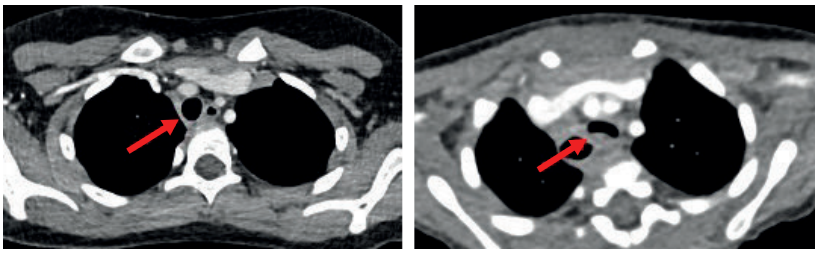
Altri esami preoperatori utili sono l'esofagogramma (per valutare deglutizione, RGE, stenosi e aspirazione), la scintigrafia di ventilazione-perfusione (per valutare la funzione polmonare) e l'ecocardiogramma (per confermare la funzione cardiaca).

fig. 1 | **Visione endoscopica della trachea**



Trachea normale | Trachea affetta da tracheomalacia

fig. 2 | **Visione TC della trachea**



Trachea normale | Trachea affetta da tracheomalacia

Gestione medica

La gestione dei pazienti con TM richiede un approccio multidisciplinare e dovrebbe avvenire in Centri dedicati (Airway Center Pediatrici) (4). La concezione che i sintomi possano migliorare spontaneamente è stata recentemente messa in discussione. Tuttavia, nei casi lievi o moderati le terapie conservative che mirano a ottimizzare la clearance mucociliare delle secrezioni, sono associate a un buon tasso di successo (4):

- Igiene polmonare: fisioterapia toracica, umidificazione dell'aria e agenti mucolitici.
- Antibiotici: terapia delle infezioni batteriche respiratorie.
- Terapia del RGE: il RGE può peggiorare la TM.
- Ventilazione a Pressione Positiva (Continuous Positive Airway Pressure, CPAP): è la modalità più utilizzata, prevenendo il collasso delle vie aeree. Di solito è utilizzata come soluzione ponte in attesa di un miglioramento o di un intervento chirurgico.
- Tracheostomia: oggi utilizzata come ultima risorsa.

In assenza di linee guida, la diagnosi differenziale è fondamentale e la broncoscopia rappresenta il gold standard per la valutazione dinamica

Trattamento chirurgico

La chiururgia è riservata ai casi più gravi di TM/TBM, che presentano eventi acuti di pericolo di vita, cianosi, difficoltà di alimentazione, impossibilità di estubazione o polmoniti ricorrenti. La scelta della tecnica chirurgica deve essere personalizzata in base al tipo e alla localizzazione della TM/TBM (7).

- **Aortopessi**: è l'opzione chirurgica più comune e consolidata. Consiste nel sollevare anteriormente l'arco aortico e/o l'arteria anonima e nel suturarla alla superficie posteriore dello sterno. Ciò allevia la compressione anteriore e sostiene la parete anteriore della trachea (**Fig. 3**) (8).

Il tasso di successo è dell'85% circa. Tradizionalmente viene eseguita tramite sternotomia o toracotomia. Negli ultimi anni l'approccio toracoscopico ha guadagnato terreno, offrendo i vantaggi della chirurgia mininvasiva e probabilità di successo sovrapponibili agli approcci open tradizionali (9).

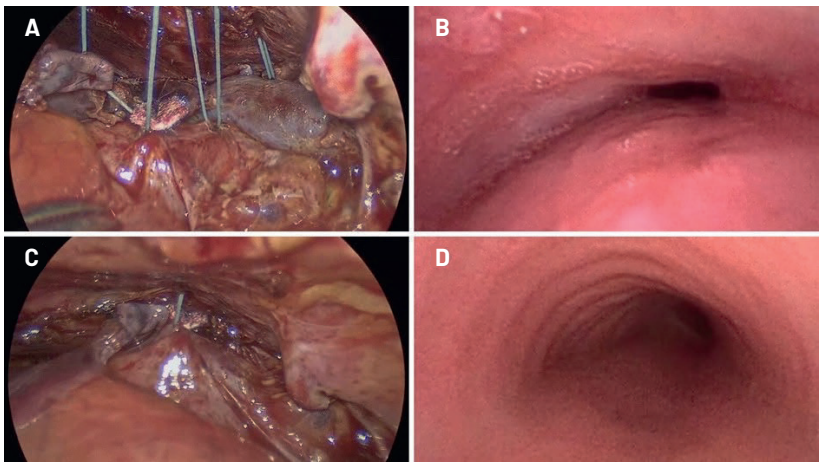
Il tasso di complicanze è del 10-20%, le più comuni sono: pneumotorace, versamento pleurico, atelettasia polmonare, paralisi del nervo frenico, sanguinamento e paralisi delle corde vocali. La mortalità è del 6%. La problematica più frequente rimane la recidiva della TM (30% dei casi), anche se il più delle volte con manifestazioni più lievi. Circa il 20% dei pazienti sottoposti ad aortopessi necessita di un secondo intervento.

- **Tracheopessi**: mira a risolvere direttamente il collasso delle vie aeree.

Posteriore: fissa la membrana tracheale posteriore al legamento longitudinale anteriore della colonna vertebrale, impedendo la protrusione della membrana tracheale ed il conseguente collasso del lume. Alcuni autori propongono di eseguire la tracheopessi posteriore contestualmente alla correzione dell'atresia esofagea (10). Tale approccio sembra ridurre la morbilità respiratoria. Un altro vantaggio della tracheopessi posteriore è che permette di estendere l'intervento anche ai bronchi (**Fig. 4**).

La tracheopessi corregge il collasso delle vie aeree: quella posteriore, spesso associata alla correzione dell'AE, riduce la morbilità

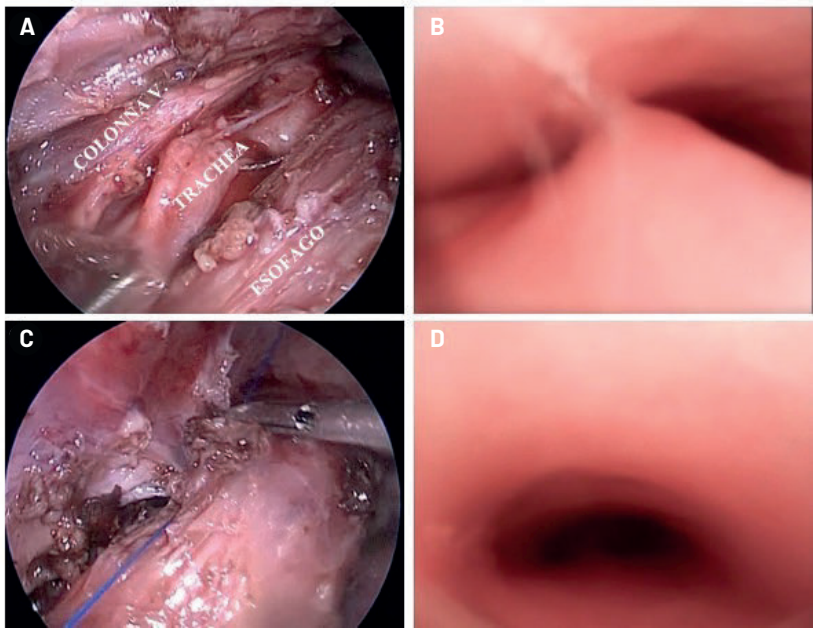
fig. 3 | **Aortopessi: immagini intra-operatorie**



A: posizionamento dei punti di trazione su aorta. B: visione endoscopica della trachea.
C: aortopessi sotto tensione. D: visione endoscopica della trachea con punti in trazione.

Anteriore: sostiene la parete anteriore della trachea allo sterno e alla parete toracica anteriore. La maggior parte delle volte viene eseguita in combinazione all'aortopessi anteriore, con la quale condivide la via di accesso chirurgica. La sola tracheopessi anteriore è raramente applicabile a causa della localizzazione della tracheomalacia, il più

fig. 4 | **Tracheopessi posteriore: immagini intra-operatorie**



A: posizionamento dei punti di trazione su trachea. B: visione endoscopica della trachea.
C: tracheopessi sotto tensione. D: visione endoscopica della trachea con punti in trazione.

delle volte situata posteriormente all'arco aortico.

- **Aortopessi discendente posteriore**: eseguita in caso di broncomalacia sinistra, mira ad alleviare la compressione del bronco principale sinistro tra l'aorta discendente e l'arteria polmonare (11).
- **Resezione tracheale e tracheoplastica**: tecniche invasive non ampiamente utilizzate, riservate a TM a segmento corto non trattabile con gli interventi descritti sopra, oppure in caso di grave deformità cartilaginea.
- **Stent interni**: il loro uso nei bambini è limitato a causa di gravi complicanze come migrazione, frattura, erosione nelle strutture vicine, formazione di tessuto di granulazione e difficoltà di rimozione. Il loro ruolo è solitamente riservato al trattamento di TM residue o recidivanti dopo intervento chirurgico (12).
- **Splint esterni**: offrono supporto esterno per vie aeree gravemente malaciche o deformi, come alternativa agli stent endoluminali. Ci sono preoccupazioni riguardo all'erosione nelle strutture circostanti e agli effetti a lungo termine sulla crescita.

Prognosi e follow-up

Dopo il trattamento, la maggior parte delle persone con TM conduce una vita sana. La TM lieve spesso migliora spontaneamente entro i 3 anni di età, man mano che la cartilagine tracheale si rafforza. Tuttavia, i pazienti con TM necessitano di un attento monitoraggio, soprattutto in caso di complicanze. È essenziale un follow-up multidisciplinare a lungo termine, con una transizione all'età adulta, che includa valutazioni regolari con dietologi, pneumologi pediatrici, neonatologi, gastroenterologi pediatrici, pediatri e altri specialisti secondo indicazione (4).

La prospettiva di pazienti e famiglie

Per le famiglie di bambini con tracheomalacia, il percorso è spesso caratterizzato da frustrazione e preoccupazione. Pertanto, è fondamentale che le informazioni siano fornite in modo tempestivo e preciso. L'Associazione Italiana di Famiglie con bambini o adulti affetti dall'Atresia dell'Esofago F.AT.E. (www.atresiaesofagea.it) contribuisce con gli specialisti a fornire tale supporto.

Ricerca

Nonostante i progressi, la TM rimane una condizione che necessita di ulteriori ricerche per stabilire classificazioni standardizzate e studiare la storia naturale della patologia, la relazione tra sintomi e gravità clinica, l'impatto della chirurgia, delle terapie mediche e degli stent. In conclusione, la TM, in particolare quella associata a AE, è una condizione complessa. L'importanza di una gestione in Centri specializzati, un follow-up rigoroso e una ricerca approfondita sono cruciali per migliorare gli esiti e la qualità della vita dei pazienti e delle loro famiglie.

Bibliografia

1. van der Zee DC, van Herwaarden MYA, Hulsker CCC, et al. Esophageal Atresia and Upper Airway Pathology. Clin Perinatol. 2017;44(4):753-762.
2. Okuyama H, Tazuke Y, Uenoa T, et al. Long-term morbidity in adolescents and young adults with surgically treated esophageal atresia. Surg Today. 2017;47(7):872-876.
3. Fraga JC, Jennings RW, Kim PCW. Pediatric tracheomalacia. Semin Pediatr Surg. 2016;25(3):156-164.
4. Wallis C, Alexopoulou E, Antón-Pacheco JL, et al. ERS statement on tracheomalacia and bronchomalacia in children. Eur Respir J. 2019;54(3):1900382.
5. Torre M, Carlucci M, Speggiorin S, Elliott MJ. Aortopexy for the treatment of tracheomalacia in children: review of the literature. Ital J Pediatr. 2012;38:62.
6. Hysinger EB, Hart CK, Burg G, et al. Differences in Flexible and Rigid Bronchoscopy for Assessment of Tracheomalacia. The Laryngoscope. 2021;131(1):201-204.
7. Barreto CG, Rombaldi MC, Holanda FCD, et al. Surgical treatment for severe pediatric tracheobronchomalacia: the 20-year experience of a single center. J Pediatr (Rio J). 2024;100(3):250-255.
8. Zanini A, Mazzoleni S, Arcieri L, et al. Aortopexy for Tracheomalacia in Children: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Clin Med. 2025;14(4):1367.
9. Zanini A, Mazzoleni S, Arcieri L, et al. Thoracoscopic Aortopexy for Pediatric Tracheomalacia: Refining Technique Through Early Experience. Eur J Pediatr Surg. 2025;35(6):475-483.
10. Mohammed S, Kamran A, Izadi S, et al. Primary Posterior Tracheopexy at Time of Esophageal Atresia Repair Significantly Reduces Respiratory Morbidity. J Pediatr Surg. 2024;59(1):10-17.
11. Arcieri L, Serio P, Nenna R, et al. The role of posterior aortopexy in the treatment of left mainstem bronchus compression. Interact Cardiovasc Thorac Surg. 2016;23(5):699-704.
12. Serio P, Fainardi V, Leone R, et al. Tracheobronchial obstruction: follow-up study of 100 children treated with airway stenting. Eur J Cardiothorac Surg. 2014;45(4):e100-9.



Osteogenesi imperfetta: percorsi riabilitativi



Annaiolanda Bello, Cesario Ferrante, Aurelio Di Palma
U.O.C. Medicina Riabilitativa Intensiva, AORN San Pio, Benevento

L'osteogenesi imperfetta (OI) è una malattia genetica rara conosciuta anche come malattia delle ossa fragili (Brittle Bone Disease) perché il difetto molecolare che ne è alla base modifica le caratteristiche biochimiche del connettivo con conseguente riduzione della resistenza delle ossa che diventano più suscettibili a fratture. In realtà, si tratta di un gruppo eterogeneo sia dal punto di vista clinico (5 tipi) che genetico (attualmente 20 geni). L'incidenza, considerando tutti i tipi clinici, è pari a 6-7:100.000 nati. Le forme cliniche tipo II e tipo III hanno un'incidenza di 2:100.000.
I geni più di frequente coinvolti sono *COL1A1* e *COL1A2* che codificano per due proteine catene alfa-1 e alfa-2 che formano l'eterotrimero con rapporto di 2:1, caratteristico del collagene tipo I.

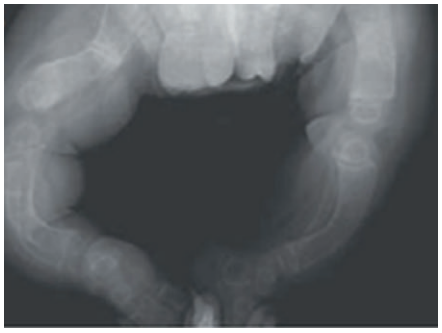
L'osteogenesi imperfetta è caratterizzata da fragilità ossea con fratture ricorrenti e manifestazioni multisistemiche, con quadri clinici e prognosi altamente variabili

La trasmissione delle varianti patogenetiche ha modalità autosomica dominante nel 90% circa dei casi e autosomica recessiva nel 10%. Nel primo caso i geni coinvolti sono esclusivamente *COL1A1* e *COL1A2* a cui si aggiunge *IFITM5*.
La variante patogenetica può essere ereditaria o insorgere *de novo*; in quest'ultimo caso il soggetto affetto presenta un rischio del 50% di trasmettere la malattia alla prole, mentre per i genitori che non presentano la variante il rischio è estremamente basso salvo le rare condizioni di mosaicismo gonadico (uno dei due genitori presenta la variante soltanto nelle cellule sessuali). In quest'ultimo caso il rischio è relativo alla percentuale delle cellule gonadiche con la variante.
Gli altri 16 geni hanno modalità di trasmissione autosomica recessiva e in questo caso entrambi i genitori sono portatori sani con rischio del 25% di generare un figlio affetto per ogni gravidanza. Un ulteriore gene si trasmette con modalità recessiva ma legata al cromosoma X materno, rischio del 50% di generare maschi affetti e 50% di generare figlie eterozigoti e quindi portatrici.

Manifestazioni cliniche

Il segno clinicamente più rilevante della OI è la fragilità ossea, che si manifesta con fratture ricorrenti. Queste si realizzano anche spontaneamente, cioè in assenza di eventi traumatici ma più spesso in seguito a traumi lievi, comunque non sufficienti a determinare una lesione ossea (fratture patologiche). Sono spesso presenti altre anomalie o segni clinici: alterazione del colore e della struttura dei denti (dentinogenesi imperfetta), iperlassità delle articolazioni (riduzione abnorme della tensione dei legamenti), ridotta crescita con bassa statura, progressive deformità ossee, alterazioni dell'udito (soprattutto tra la seconda e la quarta decade di vita), alterazioni del colore delle sclere (sclere blu).
Lo sviluppo cognitivo è normale.
Le manifestazioni cliniche e le alterazioni anatomo-patologiche sono presenti in maniera differente e assai variabile, determinando dei quadri sindromici di differente gravità e prognosi assai diversa da caso a caso. Tale variabilità può essere presente anche nell'ambito dello stesso nucleo familiare che condivide la

fig. 1 | **Rx bacino e ossa arti inferiori in paziente lattante con OI tipo III**



Evidenza di ossa lunghe curve con rima di frattura nel femore dx e di fratture multiple consolidate più evidenti nella tibia dx

fig. 2 | **Rx bacino e arti inferiori in paziente adulto con OI tipo III**



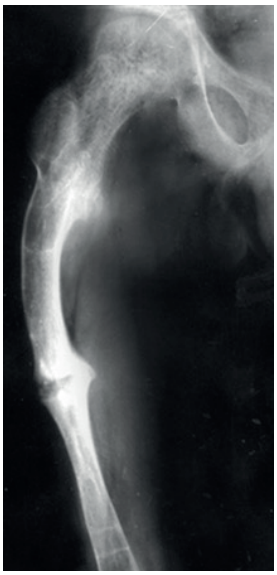
Presenza di coxa vara dx e femore sx curvo

medesima variante genetica. Sulla base delle caratteristiche cliniche e radiologiche sono stati definiti 4 tipi clinici di OI secondo Sillence, determinati da varianti patogenetiche dei geni *COL1A1* e *COL1A2* e in tempi più recenti un 5° tipo causato da varianti del gene *IFITM5*:

- **Tipo I: forma lieve non deformante con sclere blu** (Sillence 1). Le fratture iniziano con il raggiungimento dell'ortostasi e con la deambulazione ma si riducono dopo la pubertà. La statura è quasi normale.
- **Tipo II: forma congenita o letale perinatale** (Sillence 2). Già alla nascita i neonati presentano alterazioni ossee che appaiono corte e deformate dalle numerose fratture che si sono realizzate spontaneamente durante la gravidanza. Alle deformità ossee si associano la colorazione bluastra delle sclere. La morte è causata dall'insufficienza respiratoria.
- **Tipo III: forma grave, ma non letale, progressivamente deformante** (Sillence 3). Caratterizzata da deformità ossee, dentinogenesi imperfetta, alterazioni vertebrali con deformità scoliotiche, bassa statura e fratture multiple (**Fig. 1, 2**).
- **Tipo IV: forma comune moderata con sclere normali** (Sillence 4). Gravità lieve-moderata (più grave del tipo I, ma meno grave dei tipi II e III), bassa statura, dentinogenesi imperfetta (**Fig. 3**).
- **Tipo V: forma moderata con sclere normali e dislocazione della testa del radio e calcificazioni delle membrane interossee**. Statura moderatamente compromessa, assenza di dentinogenesi imperfetta, presenza di calli ossei iperplasici. È secondaria a varianti del gene *IFITM5*.

Gli altri 17 geni causativi hanno trasmissione ereditaria di tipo autosomico recessivo tranne *MBTPS2* che ha ereditarietà recessiva legata al cromosoma X. Quadri clinici tipo II

fig. 3 | **Rx arto inferiore dx in paziente con OI tipo IV**



Osteopenia del femore con evidenza di curvatura al terzo superiore per esito di frattura e rima di frattura al terzo medio in fase di consolidazione

Nel 90% dei casi l'OI è causata da mutazioni dei geni COL1A1 e COL1A2: queste mutazioni sono responsabili dei tipi I-IV. La tipo V è causata da varianti in IFITM5

sono causati soltanto da varianti dei geni *CRTAP*, *P3H1* e *PPIB*. Questi ultimi con i successivi 12 possono essere causa di quadro clinico tipo III: *SERPINF1*, *SERPINH1*, *TMEM38B*, *BMP1*, *CREB3L1*, *SPARC*, *TENT5A*, *MESD*, *KDELR2*, *CCDC134*, *FKBP10*, *WNT*. Il tipo IV è dovuto a varianti di *CRTAP*, *PPIB*, *SP7*, *WNT1* e *FKB10*.

Diagnosi

L'OI deve essere sospettata in caso di fratture ricorrenti traumatiche nella stessa sede, o nel caso di frat-

ture non traumatiche o per traumi lievi in cui la noxa traumatica non sarebbe sufficiente da sola a spiegare la frattura.
Le radiografie possono evidenziare alcuni elementi caratteristici che possono indirizzare il sospetto diagnostico come una osteopenia/osteoporosi o presenza di ossa wormiane. La mineralometria ossea computerizzata (MOC-DEXA) permette di valutare la densità minerale ossea, documentando la diminuzione della massa ossea, ed è indicata nel follow-up con cadenza annuale.
Si esegue dai tre anni in poi a cadenza all'incirca annuale.
La conferma diagnostica deve essere ottenuta ricercando le varianti dei geni *COL1A1* e *COL1A2* che sono le più frequenti (circa 90% dei casi). Se non vengono rilevate varianti in questi due geni ma il sospetto clinico è particolarmente fondato, l'analisi viene estesa agli altri geni potenzialmente implicati. La diagnosi del tipo II e III può essere sospettata anche in epoca prenatale mediante ultrasonografia e/o confermata dalle analisi molecolari sugli amniociti o sui villi coriali. Lo stesso percorso è disponibile nei casi familiari quando è nota la variante patogenetica.

Intervento terapeutico

L'intervento terapeutico è multidisciplinare e coinvolge il medico genetista e il bone specialist nell'inquadrare il paziente avviandolo a un puntuale follow-up terapeutico e prognostico, il chirurgo ortopedico nel programmare eventuali interventi chirurgici atti a prevenire le deformità secondarie e nel trattamento delle

La diagnosi del tipo II e III può essere sospettata anche in epoca prenatale mediante ultrasonografia e/o confermata dalle analisi molecolari sugli amniociti o sui villi coriali

fratture. L'intervento riabilitativo ha invece l'arduo compito di mantenere ove possibile il massimo grado di autonomia del paziente nel rispetto di quella fragilità ossea che può diventare il vero limite di tutte le manovre di fisiokinesiterapia (FKT).
Durante tutta la vita del paziente è importante prevenire il deficit di vitamina D e di calcio.
Per le forme gravi di OI (fratture vertebrali da compressione, 2 o più fratture delle ossa lunghe per traumi lievi) è raccomandato l'utilizzo dei bisfosfonati, che inibiscono il riassorbimento dell'osso. Negli ultimi anni la ricerca scientifica ha fornito altre molecole efficaci nel trattamento dei disturbi del metabolismo osseo. Gli anticorpi monoclonali agenti sugli osteoclasti (denosumab) e gli analoghi di sintesi dell'ormone paratiroideo agenti sugli osteoblasti (teriparatide e suoi analoghi) rappresentano farmaci di seconda linea nelle forme più gravi di malattia.

tab. 1 | Obiettivi del percorso riabilitativo nel paziente in età pediatrica

• Miglioramento della forza muscolare
• Sviluppo del controllo del corpo
• Prevenzione delle deformità articolari
• Gestione delle eventuali sindromi dolorose
• Controllo della fatica muscolare
• Rinforzo delle reazioni posturali e di equilibrio
• Prevenzione dei traumi
• Controllo della fatica muscolare

Presa in carico riabilitativa e fisiokinesiterapia

Dal momento che le fratture possono manifestarsi solo con l'inizio della deambulazione e ridursi dopo la pubertà (tipo I) è evidente che una prima presa in carico avverrà in pazienti pediatrici in cui le autonomie motorie non sono ancora acquisite e complete. Altre forme meno gravi invece interessano una popolazione di giovani adulti in cui le autonomie motorie sono già complete. Le forme più gravi (tipo II) hanno una prognosi infausta e sono letali già in epoca neonatale per la presenza di deformità legate a fratture prenatali che possono determinare gravi problematiche respiratorie.
Nella popolazione pediatrica l'intervento riabilitativo è finalizzato all'acquisizione progressiva degli schemi motori di base, accompagnando il bambino dal controllo posturale in assisa, eventualmente attraverso il gattonamento, fino all'ortostatismo e alla deambulazione bipodalica. Le tecniche riabilitative derivate dalla psicomotricità dell'età evolutiva favoriscono il miglioramento del controllo motorio, dell'equilibrio e della coordinazione, contribuendo allo sviluppo di una maggiore consapevolezza corporea e all'acquisizione di abilità motorie in condizioni di sicurezza. L'assenza di deficit cognitivi primitivi facilita l'instaurarsi di un'efficace relazione terapeutica e consente di perseguire gli obiettivi tradizionali dell'intervento fisioterapico (**Tab.1**).

Nel giovane-adulto il percorso riabilitativo assume caratteristiche maggiormente personalizzate, poiché le competenze motorie risultano già acquisite e il ricorso alla FKT è generalmente secondario a fratture che hanno richiesto un trattamento chirurgico o medico specifico (**Tab. 2**).

tab. 2 | **Obiettivi del percorso riabilitativo nel paziente giovane-adulto**

• Recupero della funzione articolare
• Rieducazione alla funzione del segmento corporeo
• Gestione del dolore acuto e cronico
• Recupero del tono-trofismo muscolare
• Prevenzione di deformità secondarie e di altre fratture
• Promozione delle autonomie e miglioramento della qualità di vita

In quest'ambito, sono previste tutte le tecniche riabilitative normalmente a disposizione del terapista della riabilitazione, compresa l'idrokinesiterapia (IKT) e la terapia occupazionale.

L'IKT permette di creare un ambiente facilitante nel trattamento del paziente affetto da OI, consentendo l'esecuzione di esercizi definiti "ad alto impatto" che sembrerebbero più efficaci nella stimolazione osteogenica. Grazie alla spinta di galleggiamento, gli esercizi eseguiti in acqua presentano un minor carico articolare e un minor rischio di caduta rispetto all'attività a secco, risultando particolarmente indicati in quei pazienti che per fragilità ossea sono a rischio di fratture ed offrendo benefici anche sul piano cardio-metabolico. Il terapista occupazionale, in collaborazione con il clinico, valuta l'ambiente di vita e di lavoro del paziente al fine di ridurre il rischio di eventi fratturativi e compensare i deficit funzionali, fornendo indicazioni per la prevenzione dei traumi e supportando la scelta e l'utilizzo di ausili per la mobilità come deambulatori, bastoni o sedie a rotelle, al fine di ridurre il carico sulle ossa e il rischio di cadute.

L'idrokinesiterapia consente esercizi osteogenici efficaci in sicurezza, con ridotto carico articolare, minor rischio di frattura e benefici cardio-metabolici

In questo contesto il tecnico ortopedico svolge un ruolo rilevante nella fornitura di ausili e presidi, anche personalizzati grazie alla moderna tecnologia ortopedica, a supporto dell'autonomia del paziente sia in ambiente protetto (domicilio) che esterno, e nella prevenzione delle fratture e delle deformità secondarie.

Prognosi

La prognosi è strettamente correlata al tipo clinico. Le fratture possono manifestarsi solo con l'inizio della deambulazione e ridursi dopo la pubertà nella OI tipo I quasi a segnare una breve luna di miele della malattia. L'OI tipo III è da subito gravemente deformante con un alto impatto sulle autonomie e sulla qualità di vita, mentre il tipo IV, forma di moderata gravità, ha una prognosi e una qualità della vita più favorevoli. Infine, nella OI tipo II, letale in epoca neonatale per presenza di deformità legate a fratture prenatali che possono determinare gravi complicanze respiratorie, la sopravvivenza raramente raggiunge l'anno di età.

Bibliografia

- Sillence DO, Senn A, Danks DM. Genetic heterogeneity in osteogenesis imperfecta. J Med Genet. 1979;16(2):101-16.
- Jovanovic M, Marini JC. Update on the Genetics of Osteogenesis Imperfecta. Calcified Tissue International 2024; 115:891-914.
- Rodriguez Celin M, Steiner RD, Basel D. COL1A1- and COL1A2-Related Osteogenesis Imperfecta. 2005 Jan 28 [updated 2025 May 29]. In: Adam MP, Bick S, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Amemiya A, editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2026.
- Unger S, Ferreira CR, Mortier GR. Nosology of genetic skeletal disorders: 2023 revision. AJMG 2023; 191A:1164-1209.
- Montpetit K, Palomo T, Glorieux FH, et al. Multidisciplinary treatment of severe Osteogenesis Imperfecta: Functional Outcomes at skeletal maturity. Arch Phys Med Rehabil. 2015; 96(10): 1834-9.
- Gerber LH, Binder H, Weintrob J, et al. Rehabilitation of children and infants with osteogenesis imperfecta. A program for ambulation. Clin Orthop Relat Res. 1990; (251): 254-62.
- Gerber LH, Binder H, Berry R, et al. Effects of withdrawal of bracing in marche pairs of children with osteogenesis imperfecta. Arch Phys Med Rehabil. 1998; 79 (1): 46-51.
- Mueller B, Engelbert R, Baratta-Ziska F, et al. Consensus statement on physical rehabilitation in children and adolescents with osteogenesis imperfecta. Orphanet J Rare Dis. 2018;10; 13:158.



Acondroplasia e vosoritide: nuovo paradigma di gestione

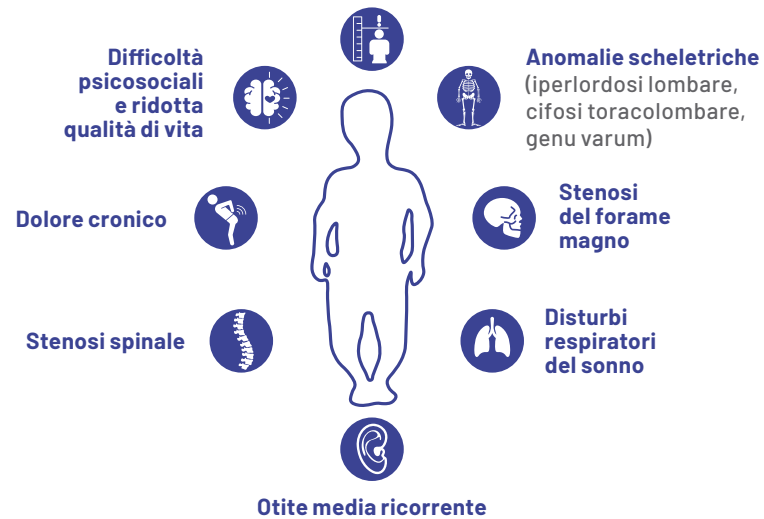
Roberta Onesimo[1], Michaela Veronika Gonfiantini[2]
[1]UOC Pediatria Generale, Fondazione Policlinico A. Gemelli IRCCS, Roma; [2]UOC Malattie Rare e Genetica Medica, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma



L'acondroplasia (ACH) è la più comune forma di displasia scheletrica associata a bassa statura disproporzionata, con un'incidenza stimata di 1 su 10.000–30.000 nati vivi. La ACH è causata da mutazioni attivanti del gene *FGFR3*, che determinano un'iperattivazione del recettore del fattore di crescita dei fibroblasti tipo 3 e inibiscono la proliferazione e differenziazione dei condrociti, compromettendo la crescita ossea endocondrale.
La principale manifestazione clinica è la severa bassa statura disarmonica, a cui si associano numerose altre alterazioni muscoloscheletriche, tra cui accorciamento rizomelico degli arti, macrocefalia, ipoplasia medio-facciale, lassità legamentosa, anomala escursione articolare, anomalo rapporto segmento superiore/inferiore e anomalie della colonna vertebrale, che possono comportare dolore (1) e limitazioni funzionali (**Fig. 1**).
L'acondroplasia è inoltre correlata a complicanze neurologiche, neurochirurgiche, ortopediche e otorinolaringoiatriche che potrebbero richiedere interventi chirurgici e andrebbero gestite in modo coordinato da un'equipe multidisciplinare che diversifichi gli interventi per età e compromissione funzionale, personalizzandoli per ciascun paziente.
Oltre agli aspetti fisici, i pazienti e le famiglie riportano frequentemente una riduzione della qualità di vita e problematiche psicosociali, quali ansia, depressione e bassa autostima (2).

Caratterizzata da severa bassa statura disarmonica, complicanze multisistemiche e impatto psicosociale, l'ACH richiede una presa in carico multidisciplinare personalizzata

fig. 1 | **Principali manifestazioni cliniche dell'acondroplasia**



Oltre l'incremento staturale, outcome da valutare e misurare

Per molti anni l'allungamento chirurgico degli arti inferiori ha rappresentato l'unica strategia disponibile per ottenere un incremento staturale nei pazienti con acondroplasia (3). Recentemente vosoritide, primo trattamento mirato al difetto biologico dell'ACH e approvato dal 2021, ha dimostrato di aumentare la velocità di crescita e l'incremento staturale nei pazienti con ACH, con un impatto che sembra estendersi oltre l'altezza (3).

Sebbene il miglioramento dell'outcome staturale rappresenti infatti un aspetto cruciale, soprattutto per i pazienti e le loro famiglie, è ormai evidente che tale parametro costituisce solo una componente parziale della complessa sfida clinica. Per migliorare la condizione dei pazienti è necessario considerare outcome più ampi, che riflettano la funzionalità, la proporzionalità corporea e la qualità di vita dei pazienti (3).

In questo contesto l'incremento staturale non può essere interpretato esclusivamente come il risultato dell'intervento chirurgico o medico, ma come l'espressione finale di un insieme di modifiche strutturali e posturali che incidono in modo sostanziale sugli outcome clinici e funzionali. Tali cambiamenti, oltre a concorrere al guadagno staturale complessivo, si traducono in benefici funzionali concreti, con un impatto diretto sulla postura, la deambulazione, l'efficienza del movimento e l'autonomia nelle attività quotidiane. In questo senso, l'altezza diventa un indicatore integrato di salute muscoloscheletrica e funzionale, e non più un endpoint isolato in accordo con un approccio clinico integrato che considera **funzionalità, proporzionalità corporea e qualità della vita** all'interno di una gestione multidisciplinare dell'ACH.

Il guadagno staturale è cruciale, ma da solo non basta: per migliorare la condizione dei pazienti servono outcome più ampi su funzionalità, proporzioni corporee e qualità di vita

La **funzionalità** è l'insieme delle capacità motorie e caratteristiche posturali che permettono al paziente di eseguire in modo efficiente e sicuro le attività della vita quotidiana. Essa è condizionata dalla presenza (ed eventuale correzione) dei disallineamenti e delle deformità degli arti e della colonna vertebrale. Questi elementi impattano in modo significativo sulla funzionalità e, di conseguenza, possono condizionare il livello di autonomia della persona con ACH e la sua qualità di vita complessiva (4).

La **proporzionalità corporea** è l'indicatore maggiormente connesso alla performance funzionale e alla possibilità di raggiungere autonomia nella vita quotidiana, richiede una caratterizzazione approfondita, che supera la semplice misurazione staturale e dei segmenti corporei ma considera anche il rapporto segmento superiore/inferiore ed eventuali misurazioni aggiuntive come dimostrato dagli studi clinici (5).

Vosoritide, analogo ricombinante del peptide natriuretico di tipo C, è il primo trattamento target per l'ACH: contrasta l'iperattivazione del recettore FGFR3 e promuove la crescita ossea

La **qualità di vita** è condizionata da molteplici fattori e nei bambini con ACH non si limita solo alla possibilità di ottimizzare la crescita e raggiungere una statura desiderabile, ma implica l'acquisizione e il mantenimento dell'indipendenza nelle attività quotidiane e la capacità di partecipare pienamente alla vita sociale (4).

Questi outcome sono determinanti per valutare il successo terapeutico nell'ACH e devono essere regolarmente considerati e se possibile monitorati con test appropriati in occasione del follow-up clinico.

Vosoritide: dall'incremento staturale alla cura globale

Vosoritide è il primo trattamento target per l'ACH, è approvato in Italia e in Europa a partire dai 4 mesi di età e fino alla saldatura delle cartilagini di accrescimento. Si tratta di un analogo ricombinante del peptide natriuretico di tipo C (CNP) che antagonizza l'iperattivazione del recettore FGFR3, riattivando il differenziamento e la proliferazione del tessuto endocondrale e favorendo quindi la crescita ossea (**Fig. 2**).

Studi clinici hanno mostrato che nei bambini ≥5 anni, vosoritide

incrementa significativamente la velocità di crescita annuale (AGV), migliora lo Z-score di altezza, determinando una crescita annua supplementare di circa 1,57 cm rispetto al placebo.
Nei bambini di età inferiore ai 5 anni, uno studio di fase II ha mostrato un aumento della crescita con miglioramento dello Z-score, e un incremento dell'altezza dai 3 ai 6 cm a seconda dell'età dei pazienti al momento del trattamento e del periodo di follow-up (dai 2 ai 3 anni) (5-7).
Crescono le segnalazioni in real life e letteratura che fanno supporre che vosoritide possa offrire benefici che vanno oltre l'aumento della statura e la modifica della proporzione corporea.

Il trattamento con vosoritide ha dimostrato benefici sulla proporzionalità corporea con miglioramenti significativi nei domini fisici, emotivi e sociali

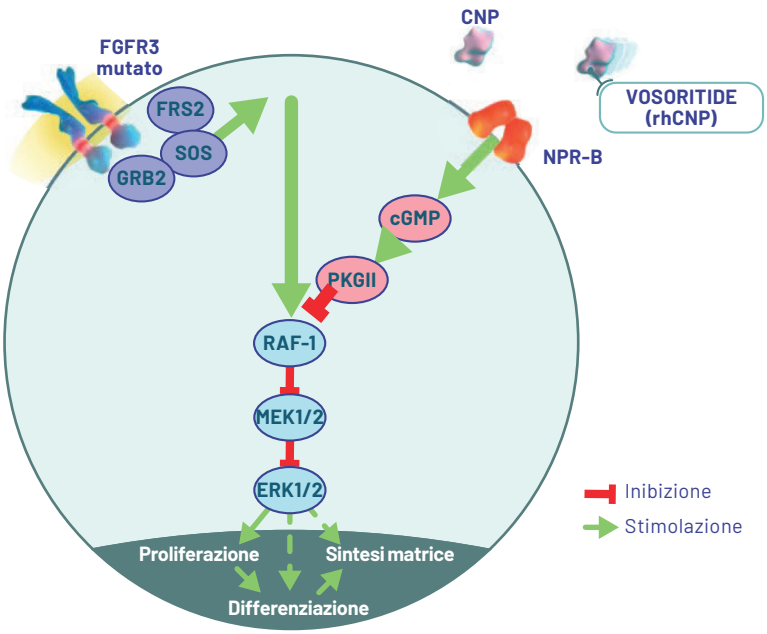
1. Miglioramento della proporzionalità e sviluppo scheletrico
Il trattamento con vosoritide ha dimostrato benefici sulla proporzionalità corporea, con riduzione del rapporto tra segmento superiore/inferiore rispetto ai pazienti non trattati (5). Uno studio prospettico della durata di 12 mesi su una piccola coorte ha inoltre evidenziato una riduzione significativa di deformità ortopediche quali lordosi lombare e genu varum, con miglioramento dell'allineamento spinale e degli arti (8).

2. Salute ossea e robustezza
Dati italiani suggeriscono l'assenza di riduzione della densità minerale ossea rilevata mediante DEXA (9).
Inoltre, il trattamento combinato vosoritide-allungamento chirurgico degli arti si è dimostrato ben tollerato dai pazienti e scevro di complicanze cliniche e ortopediche (10).

3. Qualità di vita
Gli effetti di vosoritide sembrano inoltre estendersi alla qualità di vita dei pazienti, con miglioramenti significativi nei domini fisici, emotivi e sociali. Tali benefici risultano particolarmente evidenti nei pazienti che hanno ottenuto un incremento significativo di statura e proporzionalità corporea. Dati clinici suggeriscono che a 3 anni di follow-up i pazienti trattati con vosoritide mostrano maggiore autonomia e riduzione delle limitazioni motorie, con impatto positivo sulla partecipazione alle attività quotidiane e riduzione del carico psicologico (11).

4. Funzionalità, autonomia e mobilità
Uno studio osservazionale retrospettivo ha inoltre evidenziato un'associazione tra vosoritide e incremento della performance funzionale, misurato come aumento della distanza percorsa al test dei 6 minuti di cammino (12).
In sintesi, vosoritide rappresenta la prima opzione terapeutica non

fig. 2 | **Meccanismo d'azione di vosoritide**



Le due vie di segnalazione, FGFR3 e NPR-B, interagiscono per mantenere un equilibrio finemente regolato della crescita dei condrociti. In presenza di FGFR3 mutato, i livelli endogeni di CNP sono insufficienti a contrastare l'impatto dell'attivazione del FGFR3, che, tramite l'attivazione della via MAPK-ERK inibisce proliferazione, differenziazione dei condrociti e sintesi della matrice. Vosoritide aumenta la segnalazione di NPR-B, portando all'inibizione della via MAPK-ERK e favorendo la crescita ossea.

chirurgica per l'ACH, offrendo benefici che sembrano estendersi oltre l'incremento staturale, includendo miglioramenti nella proporzionalità corporea, nella funzionalità e nella qualità di vita.

Conclusione

L'ACH è una condizione sindromica multisistemica che richiede un approccio terapeutico globale che vada oltre il semplice incremento staturale. Vosoritide, prima terapia mirata al difetto biologico dell'ACH, oltre a favorire la crescita dei pazienti pediatrici e il miglioramento della proporzionalità, mostra potenziali benefici aggiuntivi relativi alla funzionalità, autonomia e qualità di vita.

Vosoritide favorisce la crescita e il miglioramento della proporzionalità, con potenziali benefici aggiuntivi per funzionalità, autonomia e qualità di vita dei pazienti

Studi a lungo termine su ampie coorti saranno essenziali per comprendere appieno l'impatto di questa terapia sulla salute dei pazienti e sulla prevenzione delle possibili complicanze.

Bibliografia

1. Onesimo R, Sforza E, Bedeschi MF, et al. How pain affect real life of children and adults with achondroplasia: A systematic review. Eur J Med Genet. 2023;66(11):104850.
2. Maghnie M, Semler O, Guillen-Navarro E, et al. Lifetime impact of ACH study in Europe (LIAISE): findings from a multinational observational study. Orphanet J Rare Dis. 2023;18(1):56.
3. Murton MC, Drane ELA, Goff-Leggett DM, et al. Burden and Treatment of Achondroplasia: A Systematic Literature Review. Adv Ther. 2023;40(9):3639-3680.
4. Constantinides C, Landis SH, Jarrett J, et al. Quality of life, physical functioning, and psychosocial function among patients with achondroplasia: a targeted literature review. Disabil Rehabil. 2022;44(21):6166-6178.
5. Savarirayan R, Irving M, Wilcox WR, et al. Sustained growth-promoting effects of vosoritide in children with achondroplasia from an ongoing phase 3 extension study. Med. 2025;6(5):100566.
6. Savarirayan R, Wilcox WR, Harmatz P, et al. Vosoritide therapy in children with ACH aged 3-59 months: a multinational, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. Lancet Child Adolesc Health. 2024;8(1):40-50.
7. Savarirayan R, Tofts L, Irving M, et al. Safe and persistent growth-promoting effects of vosoritide in children with ACH: 2-year results from an open-label, phase 3 extension study. Genet Med. 2021;23(12):2443-2447.
8. Sawamura K, Kitoh H, Kamiya Y, et al. Changes in the Alignment of the Spine and Lower Limb in Children With Achondroplasia Treated With Vosoritide: A Single-center, 1-year Follow-up Prospective Study. J Pediatr Orthop. 2025;45(8):519-524.
9. Angelelli A, Allegri AEM, Tedesco C, et al. Bone and Body Composition after one year of Vosorotide treatment in children with ACH: a longitudinal prospective study. ESPE Abstracts. 2024;98 RFC2.1
10. Allegri AEM, Bedeschi MF, Bocchi MB, et al. Integrating vosoritide therapy with limb surgery in paediatric patients with achondroplasia: real-life experiences. Orphanet J Rare Dis. 2025;20(1):369.
11. Savarirayan R, Irving M, Wilcox WR, et al. Persistent growth-promoting effects of vosoritide in children with ACH are accompanied by improvements in physical and social aspects of health-related quality of life. Genet Med. 2024;26(12):101274.
12. Reincke S, Semler O, Junghänel-Welzing S, et al. Real-world Outcome of Vosoritide Treatment in Children With ACH: A 12-month Retrospective Observational Study. J Endocr Soc. 2025;9(5):bvaf041.

Lavoro e disabilità: la gestione delle malattie rare come nuova sfida per una medicina del lavoro inclusiva

Vincenzo Crispino[1], Elpidio Maria Garzillo[2]
[1]UOC Servizio di Prevenzione e Protezione (SPP) - Coordinamento Medici Competenti ASL Salerno;
[2]UOC Servizio Prevenzione Sicurezza Ambienti di Lavoro (SPSAL) - Dipartimento di Prevenzione ASL 01 Abruzzo, Sulmona (L'Aquila)



Il progressivo invecchiamento della popolazione lavorativa e il rapido avanzamento delle terapie farmacologiche hanno determinato un mutamento strutturale dello scenario epidemiologico: molte malattie rare, un tempo incompatibili con una prolungata attività lavorativa, si configurano oggi come condizioni cronico-degenerative a decorso variabile. Tale trasformazione impone un superamento di una concezione meramente compensativa della disabilità, ancora troppo spesso ancorata alla logica del limite, per approdare a un modello fondato sulla progettualità, sull'adattamento e sulla valorizzazione delle capacità residue.

In nessun ambito questo cambiamento appare tanto evidente quanto nel contesto sanitario, ambiente di lavoro ad alta intensità assistenziale, tecnologica ed emotiva. Medici, infermieri, tecnici sanitari e operatori socio-sanitari rappresentano il capitale umano su cui si fonda la tenuta del sistema sanitario pubblico; nondimeno, essi stessi possono convivere con patologie rare o croniche che richiedono misure di tutela specifiche e personalizzate. Garantire la loro permanenza attiva e sicura nei contesti di cura non costituisce un gesto di solidarietà, bensì una condizione strutturale per la sicurezza del paziente, la qualità dell'assistenza e la sostenibilità organizzativa.

In questo quadro, la medicina del lavoro svolge un ruolo fondamentale di case manager all'interno dell'organizzazione lavorativa ed è chiamata a ridefinire i propri strumenti per rafforzare la consulenza al Datore di Lavoro che, tra gli obblighi normativi, deve tenere conto delle capacità e delle condizioni dei lavoratori nell'affidare i compiti (art. 18, c.1, lett. c, D.Lgs. 81/08 e ss.mm.ii.). La sorveglianza sanitaria non può più limitarsi a un giudizio di idoneità statico e prevalentemente amministrativo, ma deve configurarsi come un processo adattativo continuo, capace di accompagnare nel tempo l'evoluzione clinica della patologia e le trasformazioni dell'organizzazione del lavoro. Il medico competente assume così una funzione strategica nel governo dell'equilibrio tra salute individuale, sicurezza collettiva ed efficienza operativa.

Elemento centrale di questo approccio è il ritorno sistematico all'osservazione diretta dei luoghi di lavoro: il sopralluogo non rappresenta un mero adempimento formale, ma uno strumento clinico e organizzativo di primaria importanza.

Attraverso l'analisi delle postazioni, dei carichi biomeccanici, delle barriere ambientali e dei ritmi assistenziali, il medico del lavoro è in grado di tradurre l'evidenza clinica in soluzioni operative concrete, rimodulando la mansione del singolo lavoratore in funzione della persona e non imponendo alla persona l'adattamento passivo al lavoro. Nel paradigma inclusivo, il concetto di disabilità integra quello di malattia rara, tutelando vulnerabilità spesso non immediatamente visibili.

> *La tutela degli operatori sanitari con patologie rare è essenziale per garantire sicurezza, qualità assistenziale e sostenibilità organizzativa del sistema sanitario*

Ai sensi del D.Lgs. 62/2024, il riconoscimento di tale condizione attiva il diritto all'accomodamento ragionevole, pilastro della tutela lavorativa, anche grazie al combinato disposto con l'art. 5-bis della L. 104/1992, che consente una valutazione multidimensionale orientata a un progetto di vita individuale.

Un caso paradigmatico è quello di un professionista sanitario affetto da una malattia rara a interessamento neuromuscolare, clinicamente stabilizzata ma caratterizzata da affaticabilità variabile.

Un giudizio di idoneità tradizionale avrebbe potuto prevedere un'esclusione dalle attività assistenziali; al contrario, attraverso un intervento integrato basato su rivalutazioni ravvicinate, sopralluogo mirato e confronto con la direzione sanitaria e il coordinamento infermieristico, è stata possibile una riorganizzazione delle attività, con limitazione dei compiti a elevato carico fisico, ridefinizione dei turni e valorizzazione delle competenze cliniche e relazionali. L'esito è stato non solo la tutela del lavoratore, ma il mantenimento di una risorsa qualificata e un miglioramento dell'equilibrio del team.

La gestione delle patologie rare in età lavorativa adulta richiede pertanto strategie flessibili e differenziate. In tale ambito, la tempestività della rivalutazione del giudizio di idoneità assume un ruolo cruciale, considerando l'alternanza di fasi di remissione e riacutizzazione. È necessario un monitoraggio continuo e dinamico, fondato sulle evidenze cliniche più aggiornate e sui dati di Real-World Evidence, per garantire una tutela realmente efficace e proporzionata.

Promuovere contesti di lavoro in grado di accogliere la fragilità senza marginalizzare la competenza significa investire nella resilienza del sistema sanitario

Altro momento delicato è la visita preventiva prima dell'esposizione al rischio. In tali contesti, una valutazione rigidamente normativa può determinare un'esclusione precoce dall'ambito professionale, sollevando questioni medico-legali ed etiche rilevanti.

Ciò richiama la necessità di bilanciare la tutela della salute con il diritto al lavoro e l'inclusione, attraverso un'azione specialistica qualificata da parte del Medico competente.

La presenza di operatori sanitari che convivono con patologie rare non deve essere letta esclusivamente come un indicatore di complessità assistenziale, ma come un'opportunità per ripensare i modelli organizzativi.

Promuovere contesti di lavoro capaci di accogliere la fragilità senza marginalizzare la competenza significa investire nella resilienza del sistema sanitario. Una medicina del lavoro autenticamente inclusiva non solo previene l'esclusione e la perdita di competenze, ma trasforma la gestione della malattia rara in un motore di innovazione organizzativa, culturale ed etica. Perché la salute di chi cura resta la prima e più solida garanzia per la salute di chi viene curato.

Un raro caso di neuromielite di Devic con ritenzione urinaria acuta

Francesco Accettola[1], Maria De Maria[2]
[1]U.O.C. Medicina e Chirurgia d'Accettazione e d'Urgenza, Grande Ospedale Metropolitano Bianchi Melacrino Morelli, Reggio Calabria; [2]U.O.C. Medicina e Chirurgia d'Accettazione e d'Urgenza, Spoke Cetraro-Paola, ASP Cosenza



Un uomo di 24 anni si presentava al nostro pronto soccorso inviato da un altro presidio con un referto, datato 24 ore prima, per eseguire una valutazione urologica con diagnosi di "dolore pelvico con disuria da ritenzione acuta di urine".
Anamnesi del paziente negativa, esami ematochimici nella norma tranne una leucocitosi neutrofila (11.000 GB con 82% di neutrofili), già cateterizzato con fuoriuscita di 1200 cc di urine chiare.
La valutazione urologica non evidenziava anomalie prostatiche, renali o delle vie urinarie.
L'esame obiettivo generale come pure gli esami di routine non mostravano nulla di rilevante.
Esame neurologico: sensibilità conservata ai punti di emergenza dei nervi cranici, eloquio regolare; Mingazzini 1 negativo, Mingazzini 2 positivo.
Il paziente presentava un'ipostenia bilaterale degli arti inferiori con deambulazione incerta e solo allora riferiva che da qualche tempo presentava debolezza agli arti inferiori che stava diventando ingravescente.

All'esame neurologico emergeva ipostenia ingravescente agli arti inferiori; il sospetto di patologia neurologica orientava allora verso approfondimenti ematochimici e RM

fig. 1 | **RM encefalo**

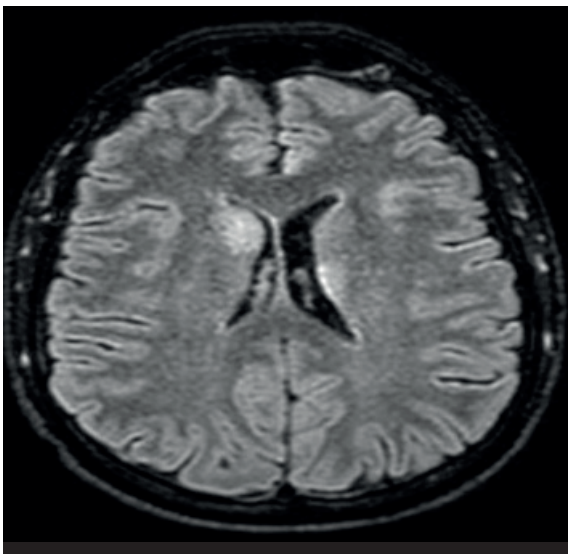
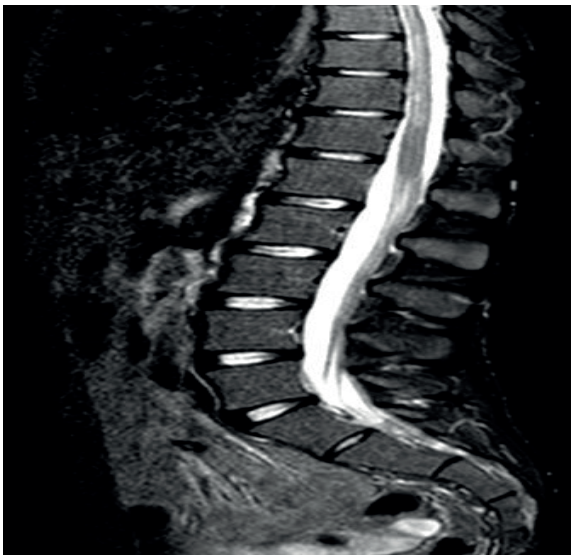


fig. 2 | **RM rachide**



La risonanza magnetica encefalica, con e senza mezzo di contrasto, consente spesso di identificare l'esordio della neuromielite ottica di Devic

A questo punto il sospetto si orientava verso una patologia neurologica e si eseguivano prelievi ematici, RM encefalo e del rachide (**Fig. 1,2**).
L'esame RM, eseguito con acquisizione di immagini SE, TSE, FFE, FLAIR, DWI, STIR e DIXON, documentava la presenza di multiple aree di alterato segnale, iperintense nelle immagini T2-dipendenti in sede cortico-sottocorticale temporale e frontale bilateralmente, in sede nucleocapsulare e peri-ventricolare bilateralmente, nella porzione posteriore del ponte bilateralmente ed in sede midollare nei tratti compresi tra C2 e C7 e tra D2 e D12 (con prevalente distribuzione centro-midollare).
Lo studio delle orbite non evidenziava alterazioni di segnale di significato patologico a carico dei nervi ottici.
Dopo l'esame il neurologo decideva di ricoverare il paziente.
Durante la degenza venivano eseguiti EEG, potenziali evocati visivi, somatosensoriali e motori che si presentavano nella norma.
Gli esami infettivologici sono risultati negativi (anticorpi anti-HIV, HBC, CMV, TOXO, Leishmania, PV, COXV, Rickettsia, ADV, HZV, Quantiferon, emocoltura e liquor), il dosaggio degli anticorpi anti-aquaporina-4 e anti-MOG su siero e liquor è risultato positivo, indirizzando la diagnosi verso una neuromielite di Devic.

La neuromielite di Devic

La neuromielite ottica (NMO) o malattia di Devic è una malattia del sistema nervoso centrale (SNC) causata da un'anomalia del sistema immunitario che porta alla formazione di anticorpi che danneggiano gli astrociti.
Gli anticorpi anomali responsabili della malattia sono noti come anticorpi anti-aquaporina-4 (AQP4) poiché si legano ad una proteina, l'aquaporina 4, che si trova localizzata sulla membrana degli astrociti; il legame attiva il sistema immunitario provocando una serie di reazioni a cascata che causano una demielinizzazione e danno assonale, con sintomi diversi in base alla sede del SNC in cui si localizza la lesione.

Diagnosi e trattamento

Studi di neuro-imaging sono indicati in urgenza quando si pone una diagnosi differenziale con una patologia compressivo infiltrativa.
La RM dell'encefalo, con e senza mezzo di contrasto (mdc), è spesso in grado di definire l'esordio della malattia. Test immunologici: dosaggi degli anticorpi anti-AQP4, anti-MOG, -ANA, anti-ENA, PCR.
Test infettivologici: dosaggio degli anticorpi anti *Treponema pallidum*, Quantiferon, *anti-Bartonella henselae* e anti-*Borrelia burgdorferi* possono rivelarsi utili in casi selezionati.
Test generali di laboratorio: oltre agli esami di routine dovrebbe essere sempre eseguito il dosaggio della vitamina B12, dell'acido folico e della omocisteina.
La tomografia ottica computerizzata (OCT) è il principale esame di imaging retinico e del nervo ottico e può dimostrare la perdita precoce di spessore delle fibre nervose peripapillari e delle cellule gangliorari in sede maculare.
Le terapie in fase acuta prevedono un trattamento che si avvale inizialmente di cortisone EV ad alte dosi per almeno cinque giorni, seguito da plasmaferesi, se non vi è risposta clinica, che tramite l'ultrafiltraggio del sangue permette la rimozione dal circolo ematico degli anticorpi anti-AQP4 e di citochine implicate nei meccanismi di infiammazione acuta. Inoltre la plasmaferesi precoce aumenta in maniera significativa la probabilità di recupero dei sintomi a breve e medio termine.
Le terapie modificanti il decorso della malattia sono terapie ad attività immunosoppressiva/immunomodulante. Negli ultimi anni la NMO inizia ad essere trattata con discreto successo grazie all'utilizzo di anticorpi monoclonali: rituximab è un farmaco biologico utilizzato nel trattamento dei linfomi che può

Gli anticorpi anti-AQP4 causano demielinizzazione e danno assonale in questa patologia potenzialmente fatale se non riconosciuta e trattata precocemente

essere somministrato anche in caso di malattie autoimmuni.
Recentemente sono stati approvati dall'EMA e dall'AIFA tre nuovi farmaci: eculizumab, satralizumab e inebilizumab, che hanno dimostrato la capacità di ridurre il rischio di nuove ricadute cliniche nei pazienti con anti-AQP4 positivi compresi tra il 70-90%. La scelta terapeutica ovviamente deve essere personalizzata sulle necessità del paziente valutandone rischi e benefici.

Conclusioni

I sintomi della neuromielite di Devic sono così comuni da fuorviare il medico e spesso tale patologia, se non riconosciuta e trattata precocemente, può causare attacchi di mielite e insufficienze respiratorie gravi che possono portare alla morte del 30% dei pazienti entro i primi 5 anni.
In alcuni casi una percentuale di pazienti può diventare cieca da uno o entrambi gli occhi e\o presentare una sostanziale paraparesi residua.

Bibliografia

- Jarius S, Wildemann B. The history of neuromyelitis optica. J Neuroinflammation. 2013 Jan 15;10:8.
- Lucchinetti CF, Mandler RN, McGavern D, et al. A role for humoral mechanisms in the pathogenesis of Devic's neuromyelitis optica. Brain. 2002; 125:1450–1461.
- Lennon VA, Wingerchuk DM, Kryzer TJ, et al. A serum autoantibody marker of neuromyelitis optica: distinction from multiple sclerosis. Lancet. 2004; 364:2106.
- Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL, Cabre P, Carroll W, Chitnis T, de Seze J, Fujihara K, Greenberg B, Jacob A, Jarius S, Lana-Peixoto M, Levy M, Simon JH, Tenembaum S, Traboulsee AL, Waters P, Wellik KE, Weinshenker BG; International Panel for NMO Diagnosis. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders Neurology. 2015;85(2):177-89.
- Siritho S, Nopsopon T, Pongpirul K. Therapeutic plasma exchange vs conventional treatment with intravenous high dose steroid for neuromyelitis optica spectrum disorders (NMOSD): a systematic review and meta-analysis. J Neurol. 2021;268(12):4549-4562.
- Tortorella C, Direnzo V, Iaffaldano P, et al. Aferesi terapeutica nelle malattie del Sistema Nervoso Centrale. Giornale di Tecniche Nefrologiche & Dialitiche. 2013; 25 (S4): S13-S16.
- Rabasté S, Cobo-Calvo A, Nistiriuc-Muntean V, et al. Diagnostic value of bright spotty lesions on MRI after a first episode of acute myelopathy. J Neuroradiol. 2021;48(1):28-36.
- Weinshenker BG, Wingerchuk DM. Neuromyelitis spectrum disorders. Mayo Clin Proc. 2017;92(4):663–79.
- Ghezzi A, Bergamaschi R, Martinelli V, et al. Clinical characteristics, corse and prognosis of relapsing Devic's neuromyelitis optica. J Neurol 2004;251:47-52.
- Ciron J, Audoin B, Bourre B, et al. Recommendations for the use of Rituximab in neuromyelitis optica spectrum disorders. Rev Neurol (Paris). 2018;174(4):255-264. English.

Osteogenesi imperfetta tipo V: diagnosi clinico-radiologica in un giovane adulto



Annaiolanda Bello, Cesario Ferrante, Aurelio Di Palma
U.O.C. Medicina Riabilitativa Intensiva, AORN San Pio, Benevento

R.C., uomo di anni 25, in carico alla UO di Genetica Medica dell'AORN San Pio di Benevento, su richiesta del Medico di Medicina Generale.
Anamnesi familiare non significativa in quanto il paziente era stato adottato all'età di 3 anni. Anamnesi patologica remota: disturbo della prono-supinazione agli arti superiori non meglio indagata e valutata. All'età di 7 anni frattura del femore sx (trauma lieve) con formazione di un callo iperplasico. Effettuava tre biopsie lesionali con diagnosi di fibro-displasia ossea. In seguito: intervento di resezione del capitello radiale dx su frattura, intervento di cerchiaggio di rotula sx in seguito a frattura scomposta su trauma. Visita oculistica con prescrizione di lenti per miopia. Non venivano riferite altre patologie di rilievo.
All'atto della visita: altezza 164.3 cm, peso 75 Kg, circonferenza cranica 57 cm. Non presenza di sclere blu e di dentinogenesi imperfetta. Presenza di malocclusione dentaria con morso inverso.
Effettuava consulenza fisiatrica presso l'ambulatorio di Riabilitazione e alla visita R.C. risultava autonomo in assisa, passaggi posturali e trasferimenti. Deambulazione autonoma con utilizzo di ausilio (canadese) e disturbo della marcia da zoppia sx. Non segni di sofferenza radicolare agli arti inferiori. Eterometria arti inferiori per sx>dx (circa 1,5 cm). Limitazione dolorosa alla flessione di anca a sx (circa 60°) e al ginocchio sx (circa 95°). Difficoltà alla prono-supinazione degli avambracci bilateralemente e a dx alla flessione del gomito (circa 80°).
Lassità legamentosa con sub-lussazione radiale all'estensione del 1° raggio bilaterale.
In tale occasione esibiva controlli radiografici che evidenziavano:

- Iperplasia in esito di callo osseo al femore sx
- Calcificazione della membrana interossea degli avambracci e dislocazione della testa del radio (**Fig. 1**)
- Aspetto biconcavo (codfish) dei corpi vertebrali più evidente in zona lombare (**Fig. 2**); è possibile anche un aspetto diverso del corpo vertebrale: cuneiforme in direzione postero-anteriore. Gli esami di laboratorio richiesti risultavano nella norma e in particolare i valori della calcemia e fosforemia su siero e urine, del PTH, dei marcatori di neoformazione ossea: fosfatasi alcalina e osteocalcina e della vitamina D. La MOC con metodica DEXA colonna lombare e collo femore bilaterale evidenziava una osteoporosi conclamata (T-score: < - 3.8).

I controlli radiografici mostravano iperplasia del callo osseo al femore sinistro, aspetto "codfish" dei corpi vertebrali lombari e calcificazione della membrana interossea degli avambracci

fig. 1 | **Rx avambraccio**



Curvatura patologica delle ossa dell'avambraccio, calcificazione della membrana interossea e dislocazione testa del radio, di solito bilaterale

Diagnosi clinica e conferma dell'analisi molecolare

La valutazione complessiva dei dati clinico/radiologici e strumentali consentiva di porre diagnosi clinica di osteogenesi imperfetta (OI). Il paziente veniva avviato alla diagnostica molecolare che confermava la diagnosi di OI tipo V (variante classica del gene *IFITM5* MALEP).

La successiva valutazione cardiologica non evidenziava anomalie funzionali con studio del ritmo ed eco-cardio sostanzialmente nella norma e la consulenza audiofonologica con esame audiometrico non segnalava deficit dell'udito. È importante segnalare un aspetto patognomico, evidente alle RX, che consente di porre diagnosi di forte sospetto clinico di OI tipo V ovvero la iperplasia del callo osseo a livello di una frattura. Alcuni report in letteratura riportano in questi casi un grave errore diagnostico di osteosarcoma, diagnosi che può comportare un'amputazione dell'arto coinvolto.

fig. 2 | **Rx in laterale colonna vertebrale**



Osteopenia diffusa, scoliosi dei corpi vertebrali che mostrano un aspetto biconcavo (codfish)

Presa in carico terapeutica, follow-up e considerazioni finali

Il paziente veniva preso in carico dall'Ambulatorio di Riabilitazione dell'Azienda Ospedaliera e avviato ad un programma di fisiokinesiterapia (FKT) finalizzato a:

- miglioramento delle autonomie nei passaggi posturali e trasferimenti
- rinforzo della reattività posturale e delle reazioni di equilibrio
- training propriocettivo e del passo
- rieducazione motoria segmentaria per il recupero/mantenimento del range di movimento articolare libero e la gestione/prevenzione delle deformità secondarie

Una presa in carico riabilitativa multidisciplinare con FKT, terapia antalgica e supporti ortesici, associata a follow-up, ha consentito stabilità funzionale senza nuove fratture

- rieducazione posturale propriocettiva del rachide in *toto*
- terapia strumentale antalgica per anca sinistra e rachide dorso-lombare (TENS e ultrasuoni).

Veniva inoltre impostata una terapia specifica per il dolore con tapentadolo (50 mg per 2/die) e in acuzie iniziava una terapia con bisfosfonati (neridronato 25 mg IM per un totale di 100 mg), calcio e vitamina D. Al paziente veniva inoltre consigliato l'utilizzo di corsetto steccato di sostegno lombare alto durante la fase di dolore e in occasione di particolari carichi funzionali o posizioni obbligate. Il paziente intraprendeva anche un percorso di educazione all'esercizio e al movimento con materiale didattico esplicativo. R.C. veniva inoltre inserito in un protocollo di follow-up che prevedeva un'intervista telefonica ogni 6 mesi, oppure visita ambulatoriale se di necessità.

Il paziente ha aderito al follow-up programmato in maniera incostante e solo per i successivi 16 mesi. Le interviste telefoniche programmate non hanno evidenziato un peggioramento delle performance motorie globali e delle attività quotidiane durante tale periodo. Non si sono registrati nuove acuzie cliniche o fratture. La terapia farmacologica per la gestione del dolore è proseguita in maniera incostante ma significativa anche attraverso il ricorso a FANS durante tutto il periodo di follow-up.

Bibliografia

- Jovanovic M, Marini JC. Update on the Genetics of Osteogenesis Imperfecta. Calcif Tissue Int. 2024;115(6):891-914.
- Rodriguez Celin M, Steiner RD, Basel D. COL1A1- and COL1A2-Related Osteogenesis Imperfecta. 2005 Jan 28 [updated 2025 May 29]. In: Adam MP, Bick S, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Amemiya A, editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2026.
- Deng Y, Huo Y, Li J. Case Report: Hyperplastic Callus of the Femur Mimicking Osteosarcoma in Osteogenesis Imperfecta Type V. Front Endocrinol (Lausanne). 2021;12:622674.

La linfoscintigrafia nel linfedema primitivo



Elena Califaretti, Marilena Bellò, Silvia Daniela Morbelli
Servizio di Medicina Nucleare, AOU Città della Salute e della Scienza di Torino

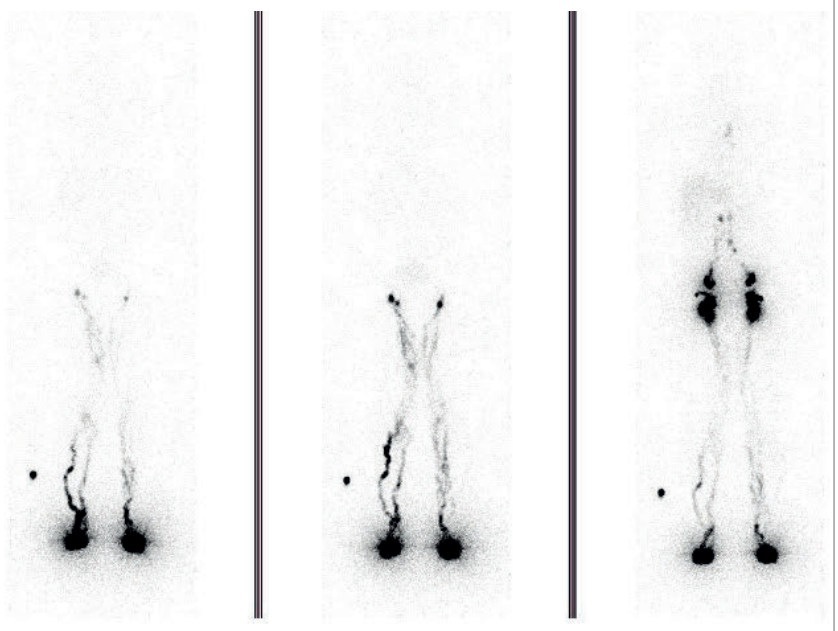
Il linfedema, patologia cronica e progressiva, è causato da un drenaggio linfatico alterato, con accumulo di liquido interstiziale ricco di proteine principalmente negli arti. Ciò provoca gonfiore persistente, infezioni ricorrenti, fibrosi e proliferazione di tessuto adiposo (1–3).
Il linfedema è classificato in:

- primario o primitivo (LP), dovuto ad anomalie congenite dello sviluppo del sistema linfatico e
- secondario, causato da danni derivanti da trattamenti oncologici, interventi chirurgici, traumi o infezioni.

Il LP si verifica in meno dello 0,5% della popolazione, con una prevalenza di 1,2 ogni 100.000 nei bambini (1–4).
La linfoscintigrafia è considerata lo standard di riferimento funzionale per la diagnosi (1–3,5).
Sebbene la procedura non sia completamente standardizzata tra i Centri diagnostici (radiotraccianti, attività somministrata, sito e numero di somministrazioni, acquisizione delle immagini), l'esame prevede sempre l'iniezione sottocutanea o intradermica di radiofarmaci (nanocollodi marcati con tecnezio, 99mTc) (1–3,5–7) e lo studio dinamico e statico della vascolarizzazione linfatica, con informazioni su reflusso dermico, presenza di vasi collaterali e concentrazione nodale, e l'analisi semiquantitativa del trasporto linfatico, contribuendo all'inquadramento della patologia (**Fig. 1**) (1–3,5–7).

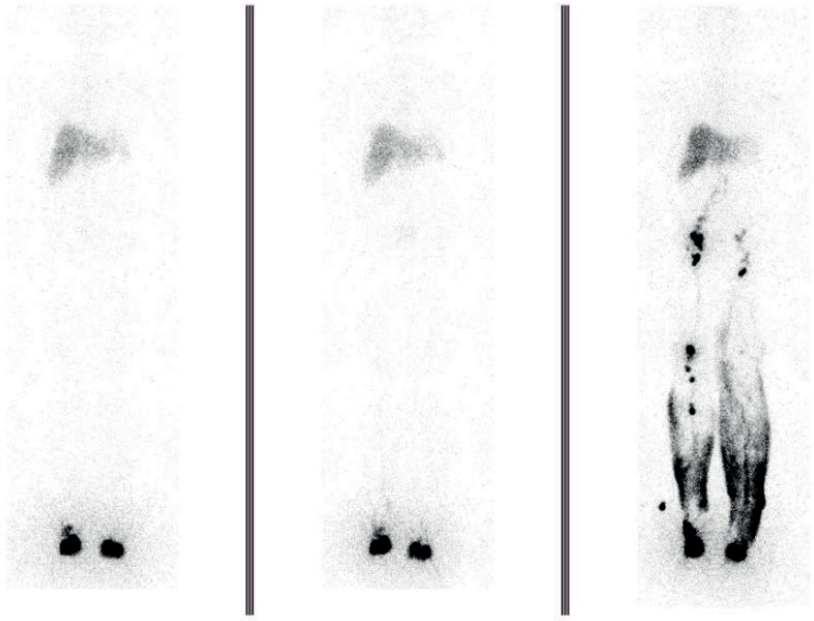
Il linfedema è una patologia cronica da alterato drenaggio linfatico; la linfoscintigrafia rappresenta lo standard funzionale per l'inquadramento diagnostico

fig. 1 | **Le tre fasi dell'esame linfoscintografico**



Le tre fasi dell'esame linfoscintigrafico nella proiezione anteriore di una scansione total body di un paziente senza linfedema primitivo degli arti inferiori afferito al Servizio di Medicina Nucleare dell'AOU Città della Salute e della Scienza di Torino

fig. 2 | **Linfoscintografia di una paziente con linfedema primitivo di entrambi gli arti inferiori**



Il drenaggio linfatico risulta marcatamente rallentato, con evidenza di un drenaggio profondo e collateralizzazione superficiale del tracciante a livello di entrambe le gambe

I Centri afferenti al consorzio di Piemonte e Valle d'Aosta, compreso il Servizio di Medicina Nucleare, AOU Città della Salute e della Scienza di Torino, utilizzano il protocollo Bourgeois per la standardizzazione dell'esecuzione e della valutazione dell'esame (**Fig. 2**)(8).

La tomografia computerizzata ad emissione di fotone singolo associata alla tomografia computerizzata (SPECT/TC) viene eseguita in caso di pattern di accumulo insolito per verificare possibili alterazioni morfologiche.

Bibliografia

1. Hassanein AH, Maclellan RA, Grant FD, Greene AK. Diagnostic Accuracy of Lymphoscintigraphy for Lymphedema and Analysis of False-Negative Tests. Plast Reconstr Surg Glob Open. 2017;5(7):e1396.
2. Kalawat TC, Chittoria RK, Reddy PK, et al. Role of lymphoscintigraphy in diagnosis and management of patients with leg swelling of unclear etiology. Indian J Nucl Med. 2012;27(4):226-30.
3. Moshiri M, Katz DS, Boris M, Yung E. Using lymphoscintigraphy to evaluate suspected lymphedema of the extremities. AJR Am J Roentgenol. 2002;178(2):405-412.
4. Smeltzer DM, Stickler GB, Schirger A. Primary lymphedema in children and adolescents: a follow-up study and review. Pediatrics. 1985;76(2):206-218.
5. Pappalardo M, Cheng MH. Lymphoscintigraphy for the diagnosis of extremity lymphedema: Current controversies regarding protocol, interpretation, and clinical application. J Surg Oncol. 2020;121(1):37-47.
6. Szuba A, Shin WS, Strauss HW, Rockson S. The third circulation: radionuclide lymphoscintigraphy in the evaluation of lymphedema. J Nucl Med. 2003;44(1):43-57.
7. Greene AK, Goss JA. Diagnosis and Staging of Lymphedema. Semin Plast Surg. 2018;32(1):12-16.
8. Bourgeois P. Radionuclide Lymphoscintigraphies. In: Lee BB, Rockson SG, Bergan J, eds. Lymphedema. Springer International Publishing; 2018:257-313.

Epidermolisi bollosa distrofica: elementi clinici, dismorfologici e terapeutici in un caso pediatrico

Filomena Barbato[1], Filomena Di Ronza[2]
[1]Dermatologia Pediatrica, AORN Santobono Pausilipon, Napoli; [2]Dipartimento della Donna, del Bambino e di Chirurgia Generale e Specialistica, Università degli Studi della Campania "Luigi Vanvitelli" Napoli



Le epidermolisi bollose ereditarie (EB) sono un gruppo eterogeneo di dermopatie genetiche rare caratterizzate da estrema fragilità cutaneo-mucosa, con formazione di bolle ed erosioni in risposta a minimi traumi meccanici o, nelle forme più severe, anche spontaneamente. L'incidenza complessiva è stimata tra 1:30.000 e 1:50.000 nati vivi.

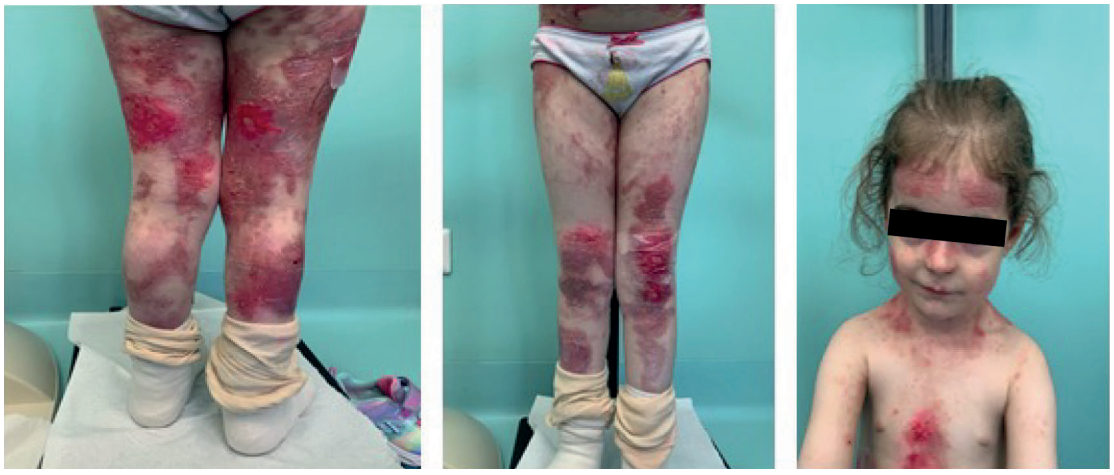
La paziente presentava sin dalla nascita bolle ed erosioni cutanee estese che evolvevano in aree disepitelizzate profonde, con guarigione lenta e dolorosa

Sulla base del livello di clivaggio cutaneo e delle proteine coinvolte, le EB vengono attualmente classificate in quattro forme principali: epidermolisi bollosa semplice, giunzionale, distrofica e sindrome di Kindler.

Caso clinico

Presentiamo il caso di M., lattante di sesso femminile, nata a termine da gravidanza normodecorsa e genitori non consanguinei, senza anamnesi familiare positiva. Alla nascita erano evidenti bolle ed erosioni cutanee estese, localizzate prevalentemente a tronco e arti, insorte spontaneamente o in seguito a minimi stimoli meccanici.

fig. 1 | **M. all'età di 3 anni: lesioni cutanee caratteristiche della DEB**



Agli elementi dismorfologici di rilievo con la crescita possono comparire pseudosindattilia, microstomia, anchiloglossia cicatriziale e retrazioni cutanee progressive

Le lesioni evolvevano rapidamente in aree disepitelizzate profonde, con guarigione lenta e dolorosa. Nei primi giorni di vita si associavano:

- erosioni del cavo orale con difficoltà alla suzione
- dolore marcato durante le medicazioni
- alterazioni ungueali precoci, con distrofia e perdita parziale delle unghie
- comparsa di cicatrici atrofiche negli esiti delle lesioni.

Il quadro clinico, caratterizzato da fragilità cutanea profonda e guarigione cicatriziale, risultava fortemente suggestivo per epidermolisi bollosa distrofica (DEB).

Elementi dismorfologici di rilievo

Dal punto di vista dismorfologico, la DEB presenta segni caratteristici utili per il sospetto diagnostico precoce:

- bolle ed erosioni profonde con esito cicatriziale (**Fig. 1**)
- presenza di milia nelle aree di guarigione
- onicodistrofia progressiva fino all'anonichia
- iniziali retrazioni cutanee periungueali
- progressiva riduzione dell'elasticità cutanea.

Con la crescita possono comparire pseudosindattilia (**Fig. 2**), microstomia, anchiloglossia cicatriziale e retrazioni cutanee progressive, prurito intenso: elementi altamente suggestivi per le forme distrofiche, in particolare recessive.

Inquadramento diagnostico e fisiopatologia

La diagnosi è stata confermata mediante analisi genetica, che ha evidenziato mutazioni del gene *COL7A1*, responsabile della sintesi del collagene di tipo VII, principale componente delle fibre di ancoraggio dermo-epidermiche. Il difetto di collagene VII determina una separazione cutanea sotto la lamina densa, con formazione di bolle profonde e cicatrici retraenti.

Decorso clinico e trattamento

La gestione della paziente ha richiesto un **approccio multidisciplinare precoce**, con particolare attenzione a:

- prevenzione del trauma cutaneo
- utilizzo di **medicazioni atraumatiche avanzate**
- supporto nutrizionale e monitoraggio della crescita
- controllo del dolore
- prevenzione e trattamento delle infezioni cutanee.

Nel corso del follow-up M. ha potuto beneficiare di terapie innovative, da poco disponibili per la DEB, che hanno consentito un miglior controllo delle ferite croniche, una riduzione della superficie cutanea lesa e un miglioramento della qualità di vita.

fig. 2 | **Pseudosindattilia**



Diagnosi precoce, conferma genetica e terapie innovative, da poco disponibili per la DEB, migliorano il controllo delle lesioni cutanee e la qualità di vita

Allo stato attuale sono state introdotte le seguenti nuove terapie per la DEB:

- Oleogel-S10: gel a base di estratto di betulla utile nel favorire la guarigione nella DEB e nella epidermolisi bollosa giunzionale (JEB), in uso in Italia dal marzo 2024 (determina AIFA 1.03.24, GU n.63 del 15.03.24).
- Beremagene geperpavec (B-VEC): terapia genica topica che consente, tramite un vettore HSV-1 modificato, di trasportare copie funzionali del gene *COL7A1* direttamente nelle cellule cutanee. Il farmaco è applicato come gel topico sulle lesioni dei pazienti con DEB. La terapia è stata approvata dalla FDA nel 2023 per pazienti DEB dai 6 mesi di età in poi e nel 2025 approvata fin dalla nascita. Questa terapia non è ancora stata approvata da AIFA.

Sono molto promettenti nuove terapie che utilizzano strategie diverse: Gene editing, RNA Therapy, Protein replacement attraverso collagene VII ricombinante, terapie cellulari con fibroblasti, staminali o cellule ingegnerizzate, Drug repurposing mediante inibitori Jak, inibitori IL-4/13 per il prurito e l'infiammazione ricombinante.

Prognosi

La prognosi della DEB è variabile e dipende dal sottotipo genetico. Le forme recessive severe sono associate a elevata morbilità, con rischio di complicanze nutrizionali, infettive e, in età più avanzata, di carcinoma squamocellulare su cute cicatriziale. Tuttavia, l'introduzione di terapie geniche e cellulari e la presa in carico in Centri specializzati stanno modificando in modo significativo la storia naturale della malattia.

Conclusioni

L'epidermolisi bollosa distrofica rappresenta una forma severa di EB, riconoscibile fin dalla nascita attraverso specifici segni dismorfologici. Il riconoscimento precoce, la conferma genetica e l'accesso alle terapie avanzate consentono oggi una gestione più efficace e un miglioramento concreto della prognosi e della qualità di vita dei pazienti in età pediatrica.

Bibliografia

- Has C, Bauer JW, Bodemer C, et al. Consensus reclassification of inherited epidermolysis bullosa and other disorders with skin fragility. Br J Dermatol. 2020;183(4):614-627.
- McGrath JA, Tolar J. New gene therapies for dystrophic epidermolysis bullosa: progress, promise and persistent gaps. Br J Dermatol. 2025; 193:809-810.
- El Hachem M, Diociaiuti A, Bonamonte D, et al. Taking care of patients with recessive dystrophic epidermolysis bullosa from birth to adulthood: a multidisciplinary Italian Delphi consensus. Orphanet J Rare Dis. 2025;20(1):128.
- Kocsy K, Wilkinson H, Felix-Ilemhenbhio F, et al. Gene editing for collagen disorders: current advances and future perspectives. Gene Therapy. 2025; 32:676-689.
- Mayrand L, Bonigen J, Marquant F, et al. Therapeutic efficacy of cannabidiol on pruritus and pain in children with recessive dystrophic epidermolysis bullosa: a pilot study. Br J Dermatol. 2026; 194:375-378.

Il potenziamento cognitivo precoce come intervento di supporto nella sindrome di Sanfilippo

Chiara Leoni[1], Loretta Pavan[2], Lisa Baggio[3], Cristina Zuliani[4], Katia Moletta[5]
[1]Insegnante e coautrice del Percorso di Apprendimento Pre-Strumentale (PAPS), Isiss "Antonio Scarpa" e Associazione di Promozione Sociale APS "Rinnovamenti"; [2]Educatrice professionale e coautrice del PAPS e APS "Rinnovamenti; [3]Educatrice professionale e applicatrice del PAPS, APS "Rinnovamenti"; [4]Insegnante di sostegno, Istituto Comprensivo di Cittadella, Plesso "E.L. Cornaro"; [5]Presidente dell'Associazione Italiana Sanfilippo Fighters APS, Associazione Italiana Mucopolisaccaridosi di tipo III o Sindrome di Sanfilippo



Le mucopolisaccaridosi sono un gruppo di malattie metaboliche ereditarie dovute a deficit enzimatici. Tra queste, la mucopolisaccaridosi di tipo III (MPS III) o sindrome di Sanfilippo è una malattia autosomica recessiva che porta alla progressiva degenerazione del sistema nervoso centrale. Ad oggi, l'approccio terapeutico prevede un trattamento multidisciplinare di supporto e gestione dei sintomi, allo scopo di garantire una qualità della vita migliore possibile (1).

Potenziamento cognitivo precoce: il PAPS

Il Percorso di Apprendimento Pre-Strumentale (PAPS) è un approccio educativo ed abilitativo specificamente rivolto all'intervento cognitivo precoce. Applicabile dai 18 mesi d'età, propone attività ludiformi - che presentano tutte le caratteristiche proprie del gioco, ma nelle quali viene però perseguito un obiettivo di carattere educativo - graduate in modo da essere accessibili anche a bambini con disabilità intellettive (2). Le attività possono essere proposte sia dai genitori che dagli educatori, al nido e alla scuola dell'infanzia, e proseguire nei successivi gradi scolari secondo le necessità (3).
Nella generalità delle disabilità intellettive, l'intervento cognitivo precoce permette di trarre il massimo profitto dallo sviluppo cerebrale infantile, strutturare delle strategie cognitive efficaci e prevenire l'instaurarsi di comportamenti cognitivamente disfunzionali.

Il PAPS rappresenta un intervento cognitivo precoce, basato su attività ludiformi, per favorire lo sviluppo delle competenze cognitive nei bambini con disabilità intellettive

Nel caso delle disabilità intellettive causate da processi neurodegenerativi, quali quelli che si manifestano nella MPS III, l'intervento cognitivo precoce muove dall'idea di fornire un percorso educativo di supporto volto a massimizzare lo sviluppo delle funzioni cognitive di base e a ritardarne la regressione, estendendo nel tempo il mantenimento delle competenze residue.
La maggior parte dei pazienti con MPS III presenta infatti un grave ritardo psicomotorio, particolarmente evidente nell'area del linguaggio: tra i 2 e i 3 anni si osserva una graduale regressione nell'uso di strumenti comunicativi come il contatto oculare, le espressioni facciali e i gesti, la progressiva diminuzione delle vocalizzazioni, della risposta al nome e dell'attenzione condivisa. Intorno ai 4 anni, le disfunzioni sociali ed emotive sono spesso abbastanza gravi da rientrare nei criteri per la diagnosi di disturbo dello spettro autistico, e tendono ad accentuarsi con il progredire della malattia (4).
Questa prospettiva suggerisce che un intervento cognitivo di supporto debba essere incentrato sulla

fig. 1 | **Contatto oculare protratto**



fig. 2 | **Autocontrollo psicomotorio**



strutturazione di alcune competenze cognitive alla base dell'attenzione: il contatto oculare protratto, la focalizzazione persistente e l'autocontrollo psicomotorio.

Contatto oculare protratto

Gli obiettivi di partenza dell'intervento sono generalmente relativi al contatto oculare protratto, allo scopo di sostenere le funzioni comunicative e lo sviluppo del linguaggio ricettivo.
Vengono inizialmente impiegate canzoncine e filastrocche, proposte sia nell'ambiente famigliare che nell'attività strutturata PAPS (**Fig. 1**).
Un secondo tipo di attività impiega oggetti interessanti per il bambino: in questo caso il mediatore, dopo aver agganciato lo sguardo del bambino, fornisce una consegna centrata sul nome dell'oggetto,

L'intervento viene avviato potenziando il contatto oculare e le competenze comunicative attraverso l'utilizzo di canzoncine e filastrocche in contesti familiari e strutturati

che viene mostrato solo al termine della comunicazione. L'attività risulta utile sia per favorire il mantenimento di parole relative agli oggetti della vita quotidiana, sia per stimolare l'accesso del bambino alle rappresentazioni mentali degli oggetti.
Utili appaiono anche le attività che sostengono l'aggancio oculare in risposta al proprio nome: il mediatore si pone in posizione frontale rispetto al bambino, lo chiama ed attende che agganci il suo sguardo. Il processo può essere favorito contenendo le mani del bambino e limitandone i movimenti afinalistici.
L'intervento sul contatto oculare protratto, messo in atto in corrispondenza di qualunque interazione comunicativa nei diversi ambienti di vita, si dimostra utile anche per prevenire i comportamenti disfunzionali, che rappresentano un sintomo precoce della patologia e uno dei determinanti della qualità della vita del bambino e della sua famiglia.

Autocontrollo psicomotorio e focalizzazione persistente

L'intervento PAPS consente inoltre di sostenere l'autocontrollo psicomotorio e la focalizzazione persistente. Per consolidare l'autocontrollo psicomotorio, il mediatore agisce su due fronti: da un lato orienta l'attenzione del bambino sulle parti del suo corpo e sui movimenti utili allo svolgimento del compito, aiutandolo a percepirne il ritorno propriocettivo; dall'altro gli rende visibile il numero di elementi necessari a completare l'attività e l'impegno residuo richiesto. A questo scopo possono essere proposti ad esempio giochi di costruzione di torri e di inserimento di anelli su un supporto (**Fig. 2**).
Per strutturare la focalizzazione persistente possono essere proposte attività di osservazione guidata di oggetti. Altre proposte includono l'inserimento di cubetti in contenitori di dimensioni gradualmente più piccole o la costruzione di torri, che consentono anche di stimolare alcune prassie di base.

fig. 3 | **Focalizzazione persistente**



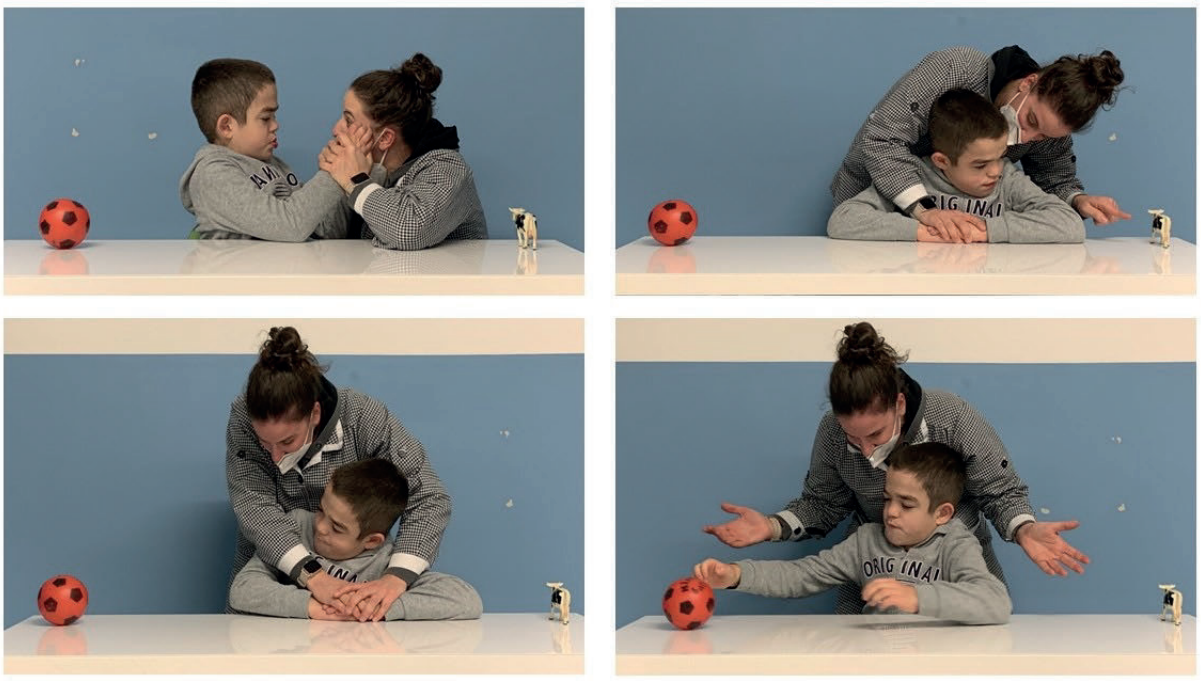
Il consolidamento della focalizzazione persistente permette inoltre di proporre attività di aggancio visivo e presa di oggetti, utili per conservare la coordinazione oculo-manuale (**Fig. 3**).
Il consolidamento complessivo dell'attenzione permette nel tempo di avviare attività di scelta di un oggetto di interesse, da individuare rispetto ad un altro. Date le crescenti difficoltà di autocontrollo psicomotorio, causate dal decorso della patologia di base, la focalizzazione alternata può richiedere il supporto del mediatore, che tiene ferme le mani del bambino e guida l'alternanza dello sguardo sugli stimoli (**Fig. 4**).

Dato il ridotto autocontrollo psicomotorio, causato dal decorso della patologia, la focalizzazione alternata richiede il supporto del mediatore per guidare l'attenzione visiva del bambino

Ricadute del potenziamento cognitivo sulla qualità della vita

Il lavoro sulle strategie cognitive alla base dell'attenzione può avere rilevanti ricadute sulla qualità dell'esperienza scolastica del bambino con MPS III. Lo sviluppo delle competenze cognitive di base aiuta infatti a rendere possibile un significativo percorso di inclusione, legato a continue attività di mediazione tra pari, innescando un percorso virtuoso di consolidamento delle competenze cogni-

fig. 4 | **Focalizzazione alternata e attività di scelta**



tive stesse e consentendo al bambino con MPS III di partecipare a laboratori di attività motoria, pittorico-manipolativi, di giardinaggio creativo, teatrali e di lettura organizzati per la classe.

Conclusioni

Il percorso di potenziamento cognitivo proposto dal PAPS illustra possibili modalità operative per supportare i bambini colpiti da patologie neurodegenerative.

La finalità generale di tale intervento, che dovrebbe essere avviato il più precocemente possibile, e auspicabilmente fin dal momento della diagnosi, è sostenere lo sviluppo cognitivo che, a causa della malattia, può risultare rallentato, e tende in seguito ad arrestarsi e regredire.

In questa prospettiva, l'intervento dovrebbe essere orientato al consolidamento delle funzioni attentive, e in particolare contatto oculare protratto, focalizzazione persistente ed autocontrollo psicomotorio.

Nelle patologie pediatriche neurodegenerative, l'intervento cognitivo precoce migliora la qualità di vita di bambino e caregiver creando tempi e modalità di interazione strutturate e condivise

Nell'ambito delle patologie infantili a prognosi infausta, l'aspetto più qualificante di qualsiasi intervento di supporto è rappresentato dall'impatto sulla qualità della vita del bambino e della sua famiglia. Da questo punto di vista, l'intervento cognitivo precoce, pur costituendo un impegno regolare che deve trovare una sua collocazione nelle routine famigliari, rappresenta un'opportunità per costruire del tempo di qualità per il bambino ed i suoi caregiver, strutturando spazi e modalità di interazione riconoscibili dal bambino stesso e condivisibili tra le diverse figure che si prendono cura di lui.

Bibliografia

1. Muschol N, Giugliani R, Jones SA, et al. Sanfilippo syndrome: consensus guidelines for clinical care. Orphanet J Rare Dis. 2022;17(1):391.
2. Visalberghi A. (1958). Esperienza e valutazione. Torino: Taylor.
3. Leoni C, Pavan L. (2022). Potenziamento cognitivo precoce nella disabilità intellettiva: il Percorso di Apprendimento Pre-Strumentale – PAPS. Trento: Erickson.
4. Rumsey RK, Rudser K, Delaney K, et al. Acquired autistic behaviors in children with mucopolysaccharidosis type IIIA. J Pediatr. 2014;164(5):1147-1151.e1.

Osteogenesi imperfetta: trattamenti farmacologici innovativi



Ivan Schimmenti[1], Valeria Milone[2]
[1]Dipartimento di Scienza e Tecnologia del Farmaco, Università di Torino;
[2]SC Farmacie Ospedaliere ASL Città di Torino, P.O. San Giovanni Bosco, Torino

L'osteogenesi imperfetta (OI) è una sindrome ereditaria caratterizzata da ridotta resistenza meccanica dello scheletro, fratture ricorrenti e deformità progressive. Nella maggior parte dei casi la patologia è sostenuta da alterazioni del collagene di tipo I, con coinvolgimento multisistemico del tessuto connettivo. Le varianti patogenetiche dei geni *COL1A1* e *COL1A2* rappresentano la causa più frequente, responsabile di circa l'85–90% dei casi, mentre una quota minoritaria è attribuibile a mutazioni in geni non collagenici coinvolti nella biosintesi e nella regolazione della matrice ossea. L'incidenza è stimata tra 1:10.000 e 1:20.000 nati vivi, senza differenze di genere, con una prevalenza globale di circa 50.000–60.000 individui (1,2).
La classificazione clinica di Sillence (3), proposta in epoca pre-genomica, conserva un valore descrittivo nella pratica clinica, pur non riflettendo pienamente la complessità nosologica dell'OI.
Le quattro forme originarie delineano un *continuum* di gravità: il tipo I è la forma più comune e lieve, associata a difetti quantitativi di collagene; il tipo II è la forma più severa, spesso letale in epoca perinatale; i tipi III e IV includono forme a gravità intermedia. L'identificazione di ulteriori difetti genetici ha tuttavia ampliato lo spettro patogenetico, rendendo più appropriati modelli basati sulla correlazione genotipo-fenotipo.
Dal punto di vista clinico, l'OI si manifesta con fratture da traumi di lieve entità, deformità scheletriche, scoliosi, bassa statura e dolore cronico. Manifestazioni extra-scheletriche quali dentinogenesi imperfetta, ipoacusia progressiva e lassità legamentosa contribuiscono al carattere multisistemico della patologia e al suo impatto sulla qualità di vita (4).

La terapia farmacologica dell'OI include bisfosfonati, denosumab e teriparatide, con efficacia variabile su densità ossea, dolore e fratture

Terapie attualmente disponibili

La gestione farmacologica dell'OI si basa prevalentemente sull'impiego dei bisfosfonati, che, inibendo l'attività osteoclastica, riducono il turnover osseo e aumentano la densità minerale, particolarmente a livello vertebrale. Il trattamento è associato a un miglioramento della sintomatologia dolorosa e della funzionalità motoria, in particolare nei pazienti con forme lievi o moderate. Nonostante i benefici densitometrici, l'efficacia nella riduzione dell'incidenza di fratture rimane parzialmente adeguata e persistono incertezze su durata e modalità ottimali di trattamento (1).
Denosumab, anticorpo monoclonale anti-RANKL, rappresenta un'alternativa nei pazienti con risposta inadeguata ai bisfosfonati, grazie alla potente inibizione del riassorbimento osseo. La rapida reversibilità del suo effetto biologico espone tuttavia al rischio di ipercalcemia rebound e di riattivazione del turnover osseo alla sospensione, rendendo necessario un attento monitoraggio clinico (1,2).
Le terapie osteoanaboliche - teriparatide - stimolano direttamente l'attività osteoblastica. L'efficacia è maggiore nelle forme di OI con difetto quan-

titativo del collagene, in cui la matrice prodotta è strutturalmente normale e risponde allo stimolo anabolico. Nelle forme con mutazioni qualitative, invece, la produzione di una matrice anomala limita il miglioramento della qualità e della resistenza ossea, spiegando la risposta clinica più modesta osservata (1,2).

Terapie innovative in sviluppo clinico

Negli ultimi anni sono stati identificati nuovi target terapeutici in grado di intervenire sui meccanismi patogenetici dell'OI. Setrusumab, anticorpo monoclonale anti-sclerostina, rappresenta l'approccio clinicamente più avanzato. Nel trial di fase IIb Asteroid (NCT03118570), condotto su adulti con OI di tipo I, III e IV, sono state valutate tre dosi mensili. L'endpoint primario era la variazione della densità trabecolare volumetrica radiale mediante tomografia computerizzata quantitativa periferica ad alta risoluzione (HR-pQCT); gli endpoint secondari includevano parametri di resistenza ossea e densità minerale areale. Pur non avendo raggiunto l'obiettivo primario, il trattamento ha determinato incrementi dose-dipendenti della resistenza ossea e della densità minerale ossea vertebrale e femorale, con un profilo di sicurezza favorevole, giustificando l'avvio dello sviluppo clinico di fase III focalizzato sulla riduzione delle fratture (5).

Un ulteriore approccio sperimentale riguarda la modulazione del pathway TGF-β, iperattivato nelle forme più severe di OI. Fresolimumab, anticorpo monoclonale neutralizzante le isoforme di TGF-β, è stato valutato in uno studio di fase I (NCT03064074) su un numero limitato di adulti con OI moderata-grave (tipi III, IV e VIII). L'endpoint primario di sicurezza è stato raggiunto senza eventi avversi seri correlati al trattamento; gli endpoint secondari hanno mostrato una risposta eterogenea, con maggiore soppressione del turnover osseo e incrementi della densità minerale vertebrale nei pazienti trattati con la dose più elevata, in particolare nei soggetti con OI di tipo IV (6).

Approcci emergenti, tra cui terapie cellulari e molecole correttive del misfolding proteico, hanno mostrato risultati promettenti in modelli preclinici ma non hanno ancora raggiunto la validazione clinica (2).

Nel complesso, queste strategie indicano un potenziale cambiamento di paradigma verso interventi mirati alla qualità e alla formazione dell'osso, con particolare rilevanza per i fenotipi più severi.

Nuovi anticorpi monoclonali, come setrusumab e fresolimumab, e terapie in sviluppo clinico segnano un potenziale cambio di paradigma specialmente per i fenotipi più severi

Bibliografia

1. Liu W, Nicol L, Orwoll E. Current and Developing Pharmacologic Agents for Improving Skeletal Health in Adults with Osteogenesis Imperfecta. Calcif Tissue Int. 2024;115:805-811.
2. Dinulescu A, Păsărică AS, Carp M, et al. New Perspectives of Therapies in Osteogenesis Imperfecta-A Literature Review. J Clin Med. 2024;13:1065.
3. Sillence DO, Senn A, Danks DM. Genetic heterogeneity in osteogenesis imperfecta. J Med Genet. 1979;16(2):101-16.
4. Bishop NJ, Walsh JS. Osteogenesis imperfecta in adults. J Clin Invest. 2014;124(2):476-7.
5. Glorieux FH, Langdahl B, Chapurlat R, et al. Setrusumab for the treatment of osteogenesis imperfecta: 12-month results from the phase 2b asteroid study. J Bone Miner Res. 2024;39:1215-1228.
6. Song IW, Nagamani SC, Nguyen D, et al. Targeting TGF-β for treatment of osteogenesis imperfecta. J Clin Invest. 2022;132:e152571.

TransplantChild: la rete europea di riferimento per i trapianti pediatrici

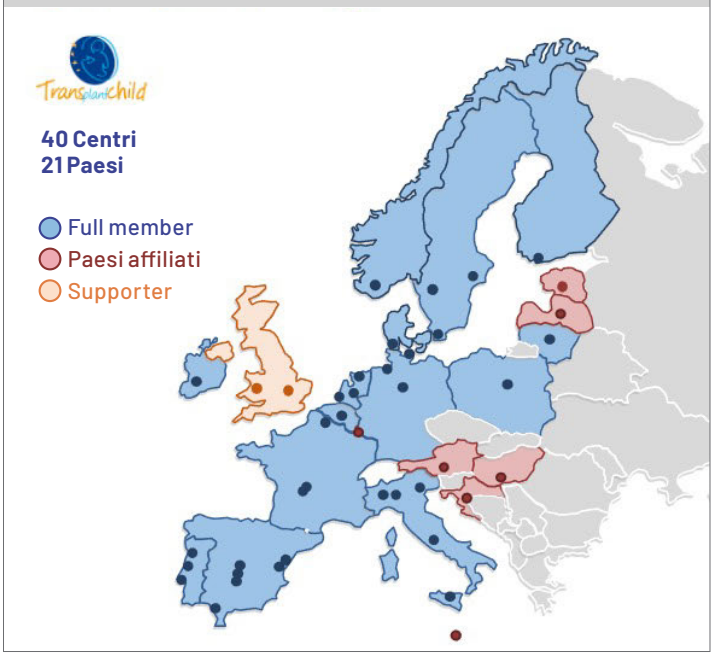


Elisa Benetti[1], **Licia Peruzzi**[2]
[1]UOC Nefrologia Pediatrica. Dipartimento di Salute della Donna e del Bambino, Azienda Ospedale-Università Padova;
[2]SC Nefrologia Pediatrica Ospedale Infantile Regina Margherita, AOU Città della Salute e della Scienza di Torino

Il trapianto rappresenta l'unica opzione curativa per numerose patologie rare dell'età pediatrica. Il percorso assistenziale del bambino candidato al trapianto richiede un approccio multidisciplinare già a partire dalla fase pre-trapianto, con l'obiettivo di ridurre le complicanze, garantire la sopravvivenza del paziente e dell'organo e migliorare la qualità di vita. La European Reference Network (ERN) TransplantChild è la rete europea dedicata ai trapianti pediatrici, nata per migliorare gli esiti clinici dei bambini trapiantati e la presa in carico delle loro famiglie. Coordinata dall'Hospital Universitario La Paz di Madrid, la rete include Centri specializzati nel trapianto di organi solidi (anche multiorgano e complessi) e nel trapianto di cellule staminali ematopoietiche.

Obiettivi fondamentali sono la riduzione della morbilità e della mortalità, il sostegno psicologico e la diminuzione dell'ospedalizzazione dei pazienti pediatrici trapiantati. TransplantChild si impegna a mettere a disposizione le tecniche più avanzate e le cure farmacologiche più aggiornate, favorendo la diffusione di linee guida armonizzate e lo sviluppo di una medicina personalizzata che tenga conto delle esigenze cliniche, psicologiche e sociali del bambino trapiantato. Il coinvolgimento attivo dei pazienti e delle associazioni – parte integrante della governance della rete – costituisce un elemento chiave.

fig. 1 | **Centri membri e affiliati**



Organizzazione del network

Le ERN sono 24, coinvolgono oltre 900 équipe mediche in più di 300 ospedali di 21 Paesi membri dell'UE (più la Norvegia e la Gran Bretagna come supporter esterno alla UE). L'ERN TransplantChild coinvolge 40 Centri in 21 Paesi (**Fig. 1**).

La rete promuove cure avanzate e linee guida condivise, puntando su medicina personalizzata e coinvolgimento attivo di pazienti e associazioni

Nel nostro Paese TransplantChild riunisce cinque Centri di riferimento, favorendo integrazione europea, accesso alle competenze specialistiche e percorsi di cura condivisi

Il coordinamento è affidato all'Ospedale La Paz di Madrid, che lavora in stretta collaborazione con i Centri affiliati alla rete, gli ePAG (European Patient Advocacy Groups) e gli stakeholder europei per promuovere innovazione, formazione e ricerca.
TransplantChild opera attraverso diverse modalità ed iniziative condivise:

- **armonizzazione e diffusione di linee guida cliniche**, incluse raccomandazioni per la preparazione al trapianto, la gestione delle terapie e il follow-up a lungo termine
- **sviluppo di percorsi diagnostico-assistenziali** per uniformare la presa in carico e migliorare l'accesso alle cure specialistiche in tutta Europa
- **implementazione di piattaforme digitali per la discussione di casi complessi**, che consentono agli esperti della rete di confrontarsi sulla gestione dei singoli pazienti, nel pieno rispetto della privacy
- **programmi di formazione continua**, realizzati attraverso webinar, corsi tematici e materiali educativi rivolti a professionisti e famiglie
- **promozione di periodi di scambio tra i Centri**
- **collaborazione** strutturata **con le associazioni dei pazienti**, che contribuiscono all'identificazione dei bisogni, alla revisione dei materiali informativi e alle attività di supporto
- **integrazione con PETER**, il registro clinico europeo che raccoglie dati sui trapianti pediatrici (organo solido e cellule staminali ematopoietiche) nei Centri aderenti a TransplantChild, con l'obiettivo di produrre evidenze real-world utili a migliorare cure, qualità di vita e outcome a lungo termine del trapianto.

I Centri italiani membri di TransplantChild

In Italia, TransplantChild comprende cinque Centri di riferimento per il trapianto pediatrico:

- Azienda Ospedale-Università, Padova
- ASST Papa Giovanni XXIII, Bergamo
- AOU Città della Salute e della Scienza di Torino
- Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma
- IRCCS Istituto Mediterraneo per i Trapianti e le Terapie ad Alta Specializzazione - ISMETT, Palermo.

Il coinvolgimento dei Centri italiani consente una piena integrazione nei processi europei di armonizzazione delle cure e offre alle famiglie un accesso diretto a competenze specialistiche, percorsi condivisi e innovazioni cliniche nel campo della trapiantologia pediatrica.
Per ulteriori informazioni:
https://transplantchild.eu/

Bibliografia

- Zucchi D, Marinello D, Tani C, et al . Pregnancy-related issues in rare and low-prevalence diseases: results of ERN transversal working group on pregnancy and family planning survey. Orphanet J Rare Dis. 2025;20(1):112.
- Donà D, Bravo-Gallego LY, Remacha EF, et al. Vaccination practices in pediatric transplantation: A survey among member centers of the European reference network TransplantChild. Pediatr Transplant. 2023;27(7):e14589.
- Baumann U, Karam V, Adam R, et al. European Liver and Intestine Transplant Association (ELITA) and all ELTR contributing centers. Prognosis of Children Undergoing Liver Transplantation: A 30-Year European Study. Pediatrics. 2022;150(4):e2022057424.
- Platero L, Garcia-Sanchez P, Sainz T, et al. Pets for pediatric transplant recipients: To have or not to have. Front Vet Sci. 2022;9:974665.
- Junge N, Di Giorgio A, Girard M, et al. Cold Ischemia Time and Graft Fibrosis Are Associated with Autoantibodies after Pediatric Liver Transplantation: A Retrospective Cohort Study of the European Reference Network TransplantChild. Children (Basel). 2022;9(2):275.
- Laue T, Demir Z, Debray D, et al. Under-Vaccination in Pediatric Liver Transplant Candidates with Acute and Chronic Liver Disease-A Retrospective Observational Study of the European Reference Network TransplantChild. Children (Basel). 2021;8(8):675.

AI e comunicazione nelle malattie rare: opportunità e limiti



Simone Baldovino
Dipartimento di Scienze Cliniche e Biologiche, Università di Torino - Centro Regionale Trapianti Piemonte e Valle d'Aosta, AOU Città della Salute e della Scienza di Torino

Gli strumenti di intelligenza artificiale (AI) possono migliorare l'accesso alle informazioni, il supporto emotivo e la qualità delle risposte fornite al paziente e ai familiari, ma la mediazione del medico resta decisiva, soprattutto in contesti di fragilità come quelli connessi alle malattie rare.

MedBot vs RealDoc: efficacy of large language modeling in physician-patient communication for rare diseases

Weber MT, Noll R, Marchl A, et al. J Am Med Inform Assoc. 2025;32(5):775-783.

Riassunto

Si tratta di uno studio comparativo "in cieco" su 103 domande reali di pazienti ricavate dal forum EXABO dedicato alle malattie respiratorie rare. Quattro esperti hanno valutato correttezza, comprensibilità, rilevanza ed empatia delle risposte fornite da medici, e da strumenti di AI come GPT-4 e BioMistral 7B. GPT-4 è risultato globalmente migliore (media totale 4,1/5), rispetto ai medici (3,6/5) e a BioMistral (3,3/5). Per l'empatia GPT-4 ha ottenuto punteggi più alti, mentre BioMistral e medici hanno ottenuto punteggi simili. Gli autori sottolineano però come i sistemi di AI, incluso GPT-4, possano produrre risposte errate. Servono quindi sistemi di validazione e governance, con particolare attenzione alla privacy e all'adattamento linguistico nella lingua del paziente.

Commento

Questo lavoro evidenzia una verità spesso trascurata: l'efficacia comunicativa non è intrinsecamente legata al titolo professionale, bensì è frutto di un investimento di tempo, una cura meticolosa del linguaggio e una profonda attenzione alle dinamiche emotive.

L'AI può rappresentare un valido strumento di supporto, facilitando la costruzione di una risposta strutturata e coerente; tuttavia, la responsabilità di personalizzare la comunicazione, filtrare eventuali imprecisioni e, soprattutto, adattare linguaggio e tono alla sensibilità del destinatario rimane a carico del medico.



Evaluating the Use of Generative Artificial Intelligence to Support Genetic Counseling for Rare Diseases

Jeon S, Lee S-A, Chung H-S, et al. Diagnostics. 2025; 15(6):672.

Riassunto

Gli autori hanno valutato quattro modelli di AI genereativa (ChatGPT o1-Preview, Gemini Advanced, Claude 3.5 Sonnet, Perplexity Sonar) su 102 domande in lingua coreana relative a quattro patologie rare, includendo anche quesiti di counseling.
Le risposte sono state giudicate da quattro valutatori con criteri che integravano professionalità, accuratezza e impatto sui pazienti e le famiglie. I punteggi medi sono risultati alti per ChatGPT (4,24±0,73), Gemini (4,15±0,74) e Claude (4,13±0,82), mentre Perplexity è risultato inferiore (3,35±0,80), fornendo un maggior numero di risposte ritenute "scarse". Gli autori avvertono che anche piccole ambiguità o inesattezze possono generare confusione e ansia nei pazienti; propongono quindi una flow-chart che includa la verifica delle risposte da parte di un esperto, oltre a filtri che riducano i contenuti potenzialmente stressogeni.

Commento

Nel counseling genetico le informazioni non sono mai "solo informazione": sono identità, storia familiare, futuro, colpa, speranza. Il rischio principale non è soltanto l'errore fattuale, ma l'effetto emotivo di una risposta apparentemente autorevole eppure disancorata dalla storia della persona e dei familiari. Qui il medico (o il counselor) deve restare il traduttore umano: chiarire, contestualizzare, riconoscere paure e valori, e impedire che l'AI diventi un surrogato della relazione.

The Application of High Technology and Artificial Intelligence in the Mental Health Management of Female Rare Cancer Patients

Sun K. Acad J Med & Health Sciences. 2025;6(5):56–62.

Riassunto

In questo articolo di taglio applicativo gli autori discutono come chatbot, realtà virtuale, dispositivi indossabili, Internet of Things (IoT) e approcci data-driven possano sostenere i bisogni psicologici delle pazienti affette da tumori rari, offrendo compagnia continuativa, educazione, monitoraggio e permettendo interventi personalizzati. Gli autori sottolineano alcune criticità, tra cui un'accuratezza limitata dell'AI nel riconoscere e gestire stati emotivi complessi, una scarsa adattabilità culturale e un'accettazione non uniforme (influenzata anche da età, alfabetizzazione digitale ed effetti dei trattamenti), con il rischio di misinterpretazioni e conseguenti interventi non appropriati. Infine, richiamano l'attenzione su alcuni aspetti etici, evidenziando il rischio di risposte o valutazioni non sempre accurate e potenzialmente fuorvianti, con possibili conseguenze negative. Sottolineano quindi la necessità di trasparenza nell'uso dei sistemi di AI, di attenzione alla tutela della privacy e di supervisione e controllo umani.

Commento

Questo contributo offre un significativo promemoria: sebbene un supporto "sempre disponibile" possa apparire allettante, può rivelarsi una falsa sicurezza qualora non sia integrato in un percorso clinico umano e strutturato. Nelle malattie rare la solitudine informativa è reale. Tuttavia, proprio quando il paziente è più esposto, serve una presenza umana che sappia accogliere e non solo fornire risposte.

Commento finale

Il messaggio che emerge da questi articoli è chiaro. L'AI può aumentare la qualità della comunicazione migliorandone chiarezza, ordine, accessibilità e continuità, ma non può sostituire ciò che rende terapeutica una relazione, cioè la fiducia, la responsabilità, l'empatia autentica e la capacità di dare senso alle informazioni. Nelle malattie rare il medico deve restare il mediatore tra linguaggio tecnico e linguaggio della vita quotidiana, proteggendo il paziente da due rischi speculari, la delega totale alla macchina e il rifiuto pregiudiziale dello strumento.

La strada più sicura è usare l'AI come "seconda penna", capace di generare una bozza da verificare, proporre opzioni da contestualizzare e semplificare contenuti che richiedono comunque di essere resi umani.

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

Palopegteriparatide nell'ipoparatiroidismo: evidenze real-life dall'esperienza francese



Giulia Del Sindaco
S.C. di Endocrinologia, Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milano

Ipoparatiroidismo: inquadramento clinico ed epidemiologico

L'ipoparatiroidismo è una patologia rara con prevalenza stimata in Europa di circa 110.000 individui e un'incidenza di 22–40/100.000 abitanti/anno (1).
Si caratterizza per ipocalcemia e iperfosfatemia in presenza di livelli bassi o inappropriatamente normali di paratormone (PTH) e, talvolta, aumento dell'escrezione urinaria di calcio. In circa il 75% dei casi insorge come conseguenza di interventi chirurgici a carico di tiroide o paratiroidi (2); più raramente, invece, riconosce cause autoimmuni, genetiche, metaboliche, infiltrative, funzionali (da ipomagnesemia). Nel 15% dei pazienti rimane idiopatico (1).
Tuttavia, non è solo un problema di ipocalcemia, la carenza del PTH stesso potrebbe spiegare sintomi e complicanze specifiche della patologia.

Limiti della terapia convenzionale e impatto sulla qualità di vita

Il trattamento dell'ipoparatiroidismo rappresenta una sfida clinica (**Tab.1**).
A differenza di altri deficit ormonali, la terapia convenzionale non prevede la sostituzione dell'ormone carente ma si basa su supplementi di calcio e analoghi attivi della vitamina D (calcitriolo o alfacalcidolo), spesso in dosi multiple giornaliere (3). Tale terapia può essere gravata da effetti collaterali, come intolleranza gastrointestinale e ipercalciuria, con rischio di nefrocalcinosi, nefrolitiasi e insufficienza renale (4).
Una quota rilevante di pazienti non raggiunge un adeguato compenso biochimico e presenta sintomi persistenti e fluttuazioni imprevedibili della calcemia, con impatto negativo sulla qualità di vita (5).

Evoluzione delle terapie sostitutive: dai limiti del PTH ricombinante all'innovazione

Negli anni sono state studiate terapie sostitutive con PTH (1-34 e 1-84), limitate, però, dalla breve emivita (6,7). Tra queste, teriparatide (PTH 1-34) è una terapia ad oggi off-label per l'ipoparatiroidismo, gravata anche dal possibile impatto sul rimaneggiamento osseo (6).
Palopegteriparatide (TransCon PTH) è un analogo del PTH a lunga durata d'azione, progettato per garantire un rilascio graduale di PTH (1-34) tramite una sola iniezione sottocutanea giornaliera, mimando la secrezione fisiologica del PTH (8).
In studi clinici di fase 2 e 3 ha dimostrato un miglioramento della gestione dell'ipoparatiroidismo rispetto alla terapia convenzionale, con benefici sulla qualità di vita e normalizzazione dalla calciuria (9,10).
Palopegteriparatide è stato approvato dall'Euro-

Palopegteriparatide è un analogo del PTH a somministrazione singola giornaliera che mima la secrezione fisiologica, migliorando gestione clinica e qualità di vita rispetto alla terapia convenzionale

tab. 1 | **Terapie attualmente approvate per il trattamento dell'ipoparatiroidismo cronico negli adulti**

Terapia		Uso nella pratica clinica	Vantaggi	Svantaggi
Terapia convenzionale	Calcio carbonato e/o citrato + calcitriolo /alfacalcidolo	Terapia di prima linea	- terapia per bocca - facile reperimento - basso costo - buon controllo in una buona % di pazienti	- possibile intolleranza gastroenterica - necessità di multiple dosi giornaliere - fluttuazioni imprevedibili calcemia - ipercalciuria - ridotta qualità di vita
Teriparatide	Porzione N-terminale del PTH PTH (1-34)	Off-label (non studi registrativi in ipoparatiroidismo)	- normocalcemia e riduzione oscillazioni (se almeno 2 dosi/die o infusione continua) - riduzione calciuria (se infusione continua in pompa)	- emivita molto breve - rischio dose-dipendente osteosarcoma (modelli murini)
rhPTH (1-84)	PTH ricombinante	Approvato FDA, EMA e AIFA (non rimborsabile) ma **ritirato dal commercio a fine 2024**	- normocalcemia con riduzione >50% delle dosi di calcio e vit D attiva - riduzione calciuria, funzione renale preservata - miglioramento qualità di vita - buona tollerabilità	- breve emivita - rischio ipocalcemia alla sospensione - aumento indici di turnover osseo - costo - black box: osteosarcoma (modelli murini)
Palopegteriparatide (TransCon PTH)	PTH (1-34) coniugato con carrier di glicole polietilene	Approvato FDA ed EMA – **Valutazione AIFA (rimborsabilità)**	- indipendenza da vit D attiva - lunga emivita - normalizzazione calciuria con miglioramento della funzione renale - miglioramento qualità di vita	- non noti effetti a lungo termine - possibili reazioni nel sito di iniezione (?)

pean Medicine Agency (EMA) nel 2023 per i pazienti adulti con ipoparatiroidismo cronico. In Italia è stato approvato da AIFA a gennaio 2024 ed è in corso di valutazione ai fini della rimborsabilità.

L'esperienza real-life: i dati della survey francese

In Francia, una normativa dedicata ai farmaci innovativi consente l'accesso precoce, prima dell'adozione definitiva nei meccanismi di rimborso nazionale, per pazienti con bisogni clinici non soddisfatti. Palopegteriparatide ha ottenuto l'autorizzazione ad uso anticipato da parte dell'Haute Autorité de Santé a settembre 2024 per i pazienti adulti non controllati in terapia convenzionale.

A sostegno di tale autorizzazione, l'associazione pazienti Hypoparathyroidism France ha fornito l'esperienza reale dei pazienti, tramite un questionario dedicato.

In linea con la letteratura, i dati raccolti tramite la survey confermano come l'ipoparatiroidismo abbia un impatto rilevante non solo fisico (stanchezza cronica, crampi, formicolii) ma anche cognitivo (difficoltà mnesiche, di concentrazione, brain fog) e psicologico (ansia, depressione), con ricadute sulla vita lavorativa e sociale. Anche i caregiver riportano una compromissione della propria qualità di vita.

La survey di Hypoparathyroidism France evidenzia come l'ipoparatiroidismo impatti su sfera fisica, cognitiva e sociale con fluttuazioni imprevedibili dei livelli di calcemia

I pazienti sottolineano l'imprevedibilità della patologia, con rischio di fluttuazioni improvvise della calcemia, e conseguenti crisi tetaniche, impossibili da prevedere.

Nel questionario emerge come la terapia convenzionale raramente stabilizza i livelli di calcemia, é spesso complicata da ipercalciuria e non compensa, di fatto, la carenza del PTH.

In questo contesto, palopegteriparatide si configura come opzione terapeutica promettente.

Oltre il 70% dei pazienti ha registrato benefici clinici e funzionali con palopegteriparatide, con l'83% di giudizi positivi per il miglioramento della qualità di vita

fig. 1 | **Risultati della survey somministrata ai pazienti francesi nell'ambito della valutazione per l'autorizzazione ad uso anticipato di palopegteriparatide**



La survey su 54 pazienti trattati con palopegteriparatide mostra che oltre il 70% riporta un significativo miglioramento dei sintomi (crampi, formicolii, astenia e confusione mentale), della sfera emotiva e delle capacità funzionali quotidiane (**Fig.1**).

Un altro aspetto messo in luce, e non trascurabile, è la riduzione del carico quotidiano di terapie: un'iniezione giornaliera rispetto a plurime dosi di calcio e vitamina D attiva. In conclusione, l'83% dei pazienti ha espresso un giudizio complessivamente positivo con miglioramento della qualità di vita e del benessere emotivo.

Infine, in maniera concorde con i principali dati dagli studi clinici, la survey conferma sorprendenti risultati di normalizzazione della calciuria, con possibile riduzione del rischio di complicanze renali a lungo termine.

In conclusione, pur in assenza di dati definitivi su effetti a lungo termine, palopegteriparatide appare in grado di migliorare la gestione dell'ipoparatiroidismo, riducendo i sintomi, le oscillazioni della calcemia e il rischio di complicanze, soprattutto renali, a lungo termine, affrontando in modo efficace una sfida terapeutica ancora irrisolta.

Bibliografia

1. Clarke BL, Brown EM, Collins MT, et al. Epidemiology and Diagnosis of Hypoparathyroidism. J Clin Endocrinol Metab. 2016;101(6):2284-99.
2. Brandi ML, Bilezikian JP, Shoback D, et al. Management of Hypoparathyroidism: Summary Statement and Guidelines. J Clin Endocrinol Metab. 2016;101(6):2273-83.
3. Khan AA, Bilezikian JP, Brandi ML, et al. Evaluation and Management of Hypoparathyroidism Summary Statement and Guidelines from the Second International Workshop. J Bone Min Res. 2022;37(12):2568-85.
4. Bilezikian JP. Hypoparathyroidism. J Clin Endocrinol Metab. 2020;105(6):1722-36.
5. Rejnmark L. Treatment of Hypoparathyroidism by Re-Establishing the Effects of Parathyroid Hormone. Endocrinol Metab Seoul Korea. 2024;39(2):262-6.
6. Winer KK, Yanovski JA, Cutler GB. Synthetic human parathyroid hormone 1-34 vs calcitriol and calcium in the treatment of hypoparathyroidism. JAMA. 1996;276(8):631-6.
7. Marcucci G, Beccuti G, Carosi G, et al. Multicenter retro-prospective observational study on chronic hypoparathyroidism and rhPTH(1-84) treatment. J Endocrinol Invest. 2022;45(9):1653-62.
8. Clarke BL, Khan AA, Rubin MR, et al. Efficacy and Safety of TransCon PTH in Adults with Hypoparathyroidism: 52-Week Results From the Phase 3 PaTHway Trial. J Clin Endocrinol Metab. 2025;110(4):951-960.
9. Khan AA, Rejnmark L, Rubin M, et al. PaTH Forward: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase 2 Trial of TransCon PTH in Adult Hypoparathyroidism. J Clin Endocrinol Metab. 2022;107(1):e372-85.
10. Khan AA, Rubin MR, Schwarz P, et al. Efficacy and Safety of Parathyroid Hormone Replacement With TransCon PTH in Hypoparathyroidism: 26-Week Results From the Phase 3 PaTHway Trial. J Bone Miner Res. 2023;38(1):14-25.

AISA: da oltre 40 anni al fianco delle persone con atassia



Maria Litani
Presidente Nazionale AISA - Associazione Italiana Sindromi Atassiche OdV

Le sindromi atassiche sono un gruppo di malattie rare, genetiche, ancora oggi senza cura. Per chi convive con l'atassia, la malattia non è solo una diagnosi: è un cambiamento profondo che investe il corpo, la quotidianità, le relazioni, il futuro. Camminare, parlare, scrivere, mantenere l'equilibrio diventano gesti da riconquistare giorno dopo giorno. Da oltre quarant'anni AISA OdV – Associazione Italiana per la lotta alle Sindromi Atassiche – è accanto alle persone con atassia e alle loro famiglie. Fondata nel 1982, AISA (www.atassia.it) è stata la prima associazione in Italia a occuparsi in modo continuativo e strutturato di questo gruppo di patologie, trasformando il bisogno in impegno e la fragilità in una rete di sostegno concreta.
AISA è una ONLUS, iscritta prima nei Registri Regionali del Volontariato ed ora passata al RUNTS - Registro Nazionale Terzo Settore. Fa parte della Federazione Italiana per il Superamento dell'Handicap (FISH), è annoverata tra le Associazioni Amiche di Telethon con cui collabora per il finanziamento di progetti di ricerca. Fa parte di Osservatorio Malattie Rare (OMaR) ed è inserita in gruppi che si occupano di malattie rare. L'Associazione è parte integrante di EUROATAXIA, collaborando attivamente a iniziative di respiro europeo, co-finanziamenti per la ricerca scientifica e programmi comuni di raccolta dati.
Costituita da volontari, AISA ha una propria Commissione Medico Scientifica, formata da ricercatori esperti in atassie che collaborano con l'Associazione per trovare cure e migliorare la vita di coloro che vivono con questa condizione.

L'Associazione, costituita da volontari e presente con sedi territoriali in undici regioni italiane, promuove una partecipazione attiva dei pazienti alla vita sociale

Fig. 1 | **Tra le attività di informazione e sensibilizzazione la pubblicazione del trimestrale**



Tra i principali obiettivi dell'Associazione vi sono:

- **Promuovere una corretta informazione su questo gruppo di malattie.** Esistono atassie dominanti, che interessano gli adulti e che comprendono le atassie spino-cerebellari (SCA) e le atassie episodiche. Poi ci sono le atassie recessive, delle quali fa parte l'atassia di Friedreich, e che riguardano in misura prevalente i bambini. AISA si rivolge a tutti i pazienti con atassia e lavora per far conoscere questo raro gruppo di malattie, promuovendo una partecipazione attiva dei pazienti alla vita sociale. L'Associazione, inoltre, pubblica il trimestrale «Archimede» (**Fig. 1**) ed è presente con sedi territoriali in undici regioni italiane.

- **Finanziare la ricerca**. Attraverso raccolte fondi, collaborazioni con Fondazione Telethon e con i principali Centri clinici e universitari, AISA sostiene studi scientifici su nuove terapie farmacologiche, trial clinici e progetti di ricerca. Vengono anche emanati bandi su aspetti della patologia. Ogni progetto viene sottoposto a un rigoroso processo di peer-review da parte della Commissione Medico Scientifica. Questo garantisce un utilizzo efficiente dei fondi, onorando le aspettative e la speranza di tante famiglie.

- **Sostenere la riabilitazione**. La ricerca, da sola, non basta. L'atassia si affronta ogni giorno, nella vita reale. Per questo AISA è accanto ai pazienti con un sostegno diretto e continuo, offrendo contributi economici per la fisioterapia, unico strumento terapeutico oggi disponibile e non erogato in modo uniforme da tutte le ASL. La riabilitazione deve essere fatta in maniera continuativa e quei pochi "spazi" offerti dalla struttura pubblica non sono sufficienti a garantire risultati accettabili.

Attraverso raccolte fondi e collaborazioni con i principali Centri clinici e universitari, AISA sostiene studi scientifici su nuove terapie farmacologiche, trial clinici e progetti di ricerca

Nel corso del 2025 AISA ha intensificato le proprie attività, ampliando i progetti di ricerca sostenuti, rafforzando la rete di collaborazione internazionale e promuovendo iniziative di informazione e sensibilizzazione. Ci siamo attivati in particolare perché il nuovo farmaco omaveloxolone, potesse essere concesso agli aventi diritto. Abbiamo dato voce ai pazienti, portando la loro esperienza nei contesti istituzionali e scientifici, e costruito nuove opportunità di inclusione, perché vivere con l'atassia non significa rinunciare a essere parte attiva della società.

AISA non promette miracoli, ma presenza, competenza e impegno costante, coinvolgimento. Quanto fa 1+1? Diciamo due, ma in realtà non è così, fa anche mille quando il messaggio passa da bocca a bocca, da mente a mente, da cuore a cuore. I risultati sperati abbondano e abbonderanno.

Non si può sopravvivere senza l'attesa di un tempo in cui le risposte saranno chiare, la cura sarà accessibile a tutti con una prospettiva di guarigione o almeno di stabilità.

Noi ci crediamo ed operiamo in modo che ciascuno abbia diritto a sperare in una cura, a vivere e non sopravvivere.

MR la Rivista
La Rivista Italiana delle Malattie Rare

ANNO X - N. 1 FEBBRAIO 2026
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)

@ 2026 **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



PATIENTS
SCIENCE
PASSION

Ci impegniamo a fare la differenza per i pazienti

Guidati dai nostri valori — pazienti, scienza e passione — utilizziamo la tecnologia TransCon® per portare avanti una missione: sviluppare nuove terapie in grado di rispondere a bisogni medici ancora insoddisfatti.

Ascendis, il logo Ascendis Pharma, il logo aziendale sono marchi registrati appartenenti al gruppo Ascendis Pharma.

© Febbraio 2026 – IT-COMM-2600003

ascendis pharma

www.malattierare.eu

Questo numero è stato realizzato con il contributo non condizionato di

BIOMARIN®

ascendis pharma