ISSN: 2612-2588

MR la Rivista

La Rivista Italiana delle Malattie Rare



review
Protei, chimere e basilischi: l'intricato mondo delle malattie istiocitarie

Perché è così difficile la comunicazione con i pazienti stranieri?

l'opinione
I criteri di valutazione e di autorizzazione delle diverse entità regolatorie: differenze tra Paesi europei

il caso clinico
Linfoadeniti necrotizzanti recidivanti e aortite come esordio di istiocitosi sistemica *BRAF*-mutata

IpoPTH post-chirurgico complesso: dal fallimento della terapia convenzionale alla stabilizzazione metabolica con palopegteriparatide

pagina dismorfologica
La sindrome di Wiedemann-Steiner

2 anno X giugno 2026

QUADRIMESTRALE DI ATTUALITÀ IN MEDICINA Pubblicazione registrata al Tribunale di Milano n. 11 del 10 gennaio 2017 - Poste Italiane Spa Spedizione in Abbonamento Postale - 70% - LO/MI



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



sommario

la Rivista
La Rivista Italiana delle Malattie Rare

editoriale

Due reti, un sistema sanitario: cosa la Rete Trapianti può insegnare alla Rete Malattie Rare *S. Baldovino* 5

review

Protei, chimere e basilischi: l'intricato mondo delle malattie istiocitarie *A. Bonometti* 7

Perché è così difficile la comunicazione con i pazienti stranieri? *M.G. Busà* 12

Malattie rare e trapianto: dalla selezione del ricevente alla valutazione del donatore *S. Baldovino, E. Camusso, N.M. Ferrero, R. Giacometti, L. Giordanengo, M. Mansouri, I. Salussolia, S.B. Vanzino, F. Genzano Besso* 16

l'opinione

I criteri di valutazione e di autorizzazione delle diverse entità regolatorie: differenze tra Paesi europei *P. Crosasso, D. Fassina, R. Tarantini* 20

il caso clinico

Linfoadeniti necrotizzanti recidivanti e aortite come esordio di istiocitosi sistemica *BRAF*-mutata *L. Brussino* 24

IpoPTH post-chirurgico complesso: dal fallimento della terapia convenzionale alla stabilizzazione metabolica con palopegteriparatide *E. Castellano* 27

immagini rare

Calcificazione caseosa dell'anulus mitralico: diagnosi radiologica differenziale di una rara massa cardiaca pseudo-neoplastica *G. Gismondo Velardi* 29

pagina dismorfologica

La sindrome di Wiedemann-Steiner *G. Carabelli, A. Selicorni* 32

il farmaco

Istiocitosi: novità nel trattamento farmacologico *G. Babaglioni, D. Fassina, R. Tarantini* 35

letteratura

Disuguaglianze di genere nel percorso clinico delle malattie rare: evidenze e strumenti innovativi *E. Daina, L. Obici, S. Baldovino* 38

la voce delle associazioni

AIRI: vent'anni al fianco dei pazienti nella lotta alle istiocitosi *F. Brodo* 41

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.



Due reti, un sistema sanitario: cosa la Rete Trapianti può insegnare alla Rete Malattie Rare



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

Le reti sanitarie nascono per ridurre le disuguaglianze. Non sono semplici elenchi di centri specialistici, ma strumenti con cui il Servizio Sanitario Nazionale cerca di garantire percorsi chiari, competenze adeguate e risposte tempestive, indipendentemente dal luogo in cui il paziente vive.

Questo principio vale sia per la Rete Trapianti, in cui la scarsità di organi e l'urgenza clinica rendono indispensabili criteri condivisi, sia per la Rete Malattie Rare, in cui la difficoltà diagnostica e la frammentazione delle competenze richiedono di accompagnare il paziente lungo l'intero percorso di cura.

La Rete Nazionale Trapianti e la Rete Nazionale Malattie Rare sono nate a breve distanza, con la legge 91/1999 e con il decreto ministeriale 279/2001. Però, a oltre vent'anni di distanza, le loro traiettorie appaiono diverse. La Rete Trapianti ha consolidato una governance riconoscibile, ruoli definiti, sistemi informativi e strumenti di valutazione. La Rete Malattie Rare ha prodotto risultati importanti, ma fatica a tradurre la propria architettura istituzionale in una capacità operativa omogenea sul territorio nazionale.

Ho avuto l'opportunità di osservare entrambe le reti dall'interno. Questo cambio di prospettiva mi ha permesso di capire che una rete non vive solo della qualità dei professionisti che la compongono, ma soprattutto della chiarezza dei ruoli, della forza del coordinamento, della capacità di definire regole comuni e della disponibilità a valutare i propri risultati.

Nella Rete Trapianti, la separazione tra il coordinamento e l'attività clinica ha favorito la neutralità, la fiducia e la capacità di governo. Il coordinamento non esegue i trapianti, ma organizza, misura, facilita e migliora il funzionamento della rete. Questa terzietà gli consente di essere percepito come un soggetto neutrale, orientato all'interesse del sistema.

Nella Rete Malattie Rare questa separazione è ancora incompleta. Spesso il coordinamento coincide con strutture impegnate anche in un'intensa attività clinica specialistica. In questo modo le urgenze assistenziali tendono a prevalere sulle funzioni di rete e i centri periferici possono faticare a riconoscere un interlocutore realmente terzo.

Il Piano Nazionale Malattie Rare 2023-2026 indica obiettivi corretti: Percorsi Diagnostico Terapeutici Assistenziali (PDTA) condivisi, omogeneità nazionale, integrazione con le reti europee, collegamento con il territorio e valutazione dei risultati. Ma questi obiettivi richiedono scelte organizzative chiare: una governance nazionale più incisiva, coordinamenti regionali dedicati, separati dall'attività clinica e dotati di risorse proprie, indicatori di rete e valutazione degli esiti per i pazienti.
La Rete Malattie Rare ha dato visibilità istituzionale a pazienti e patologie a lungo rimasti ai margini. Ora deve compiere il passo successivo trasformando il riconoscimento istituzionale in capacità operativa, la competenza in sistema, la presa in carico in esiti misurabili, perché una rete che non misura ciò che produce non può davvero migliorare.
Il problema, oggi, non è stabilire se la Rete Malattie Rare debba cambiare. Il punto è capire se siamo disposti ad adottare le scelte organizzative che quel cambiamento richiede, anche quando comportano la ridefinizione di assetti consolidati.

Simone Baldovino



Protei, chimere e basilischi: l'intricato mondo delle malattie istiocitarie

Arturo Bonometti
Department of Biomedical Sciences, Humanitas University, Pieve Emanuele, Milano - IRCCS Humanitas Research Hospital, Rozzano, Milano



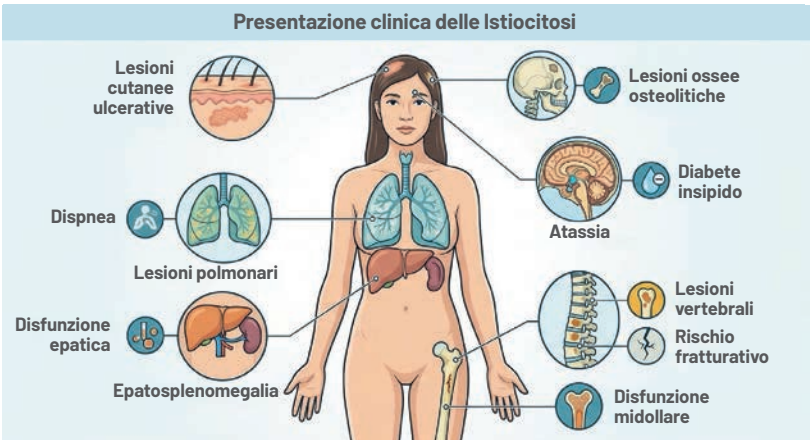
Il termine istiocitosi indica un gruppo di rari disordini proliferativi delle cellule del sistema dei fagociti mononucleati (ex sistema reticolo-endoteliale, ovvero monociti, macrofagi e cellule dendritiche) in gran parte clonali, caratterizzati da una grande variabilità clinico-istopatologica e con andamento autorisolutivo, cronico/indolente o aggressivo a seconda dell'entità e del grado di disseminazione della malattia (**Tab. 1**)(1).
Globalmente si tratta di malattie con maggiore frequenza nell'età pediatrica con un'incidenza stimata tra 4-7 casi/1 milione di pazienti pediatrici e 1 caso/1 milione di pazienti di età >17 anni. Ciononostante, la presentazione nell'età adulta, specialmente di alcune forme, è tutt'altro che eccezionale (2). Le istiocitosi coinvolgono con maggiore frequenza alcuni tessuti, tra cui: cute, osso, polmoni, sistema nervoso centrale (SNC) e ipofisi, linfonodi, milza, fegato, e midollo osseo (**Fig. 1**).
Il pattern di coinvolgimento di questi ultimi è spesso importante ai fini della diagnosi e della prognosi dei pazienti. In particolare il coinvolgimento durante il corso della malattia di un singolo tessuto o organo (unisistemico) si associa ad un andamento autorisolutivo o indolente, mentre il coinvolgimento di più organi o tessuti (multisistemico) si presenta con quadri cronico-progressivi o anche aggressivi, specialmente qualora siano coinvolti i c.d. "risk-organs" (epatosplenomegalia o loro coinvolgimento e interessamento del midollo osseo)(2).
La comprensione di queste malattie si è evoluta grandemente nel corso degli ultimi 40 anni, sin dalla prima classificazione proposta dall'Histiocyte Society (HS) nel 1987, che, con non pochi risvolti pratici dal punto di vista diagnostico e terapeutico, divideva le istiocitosi in "Istiocitosi a cellule di Langerhans (LCH)" e "Istiocitosi non-a cellule di Langerhans". In seguito, gli sviluppi nella caratterizzazione clinico-patologica e molecolare hanno portato a sistemi classificativi più complessi, basati su andamento clinico, cellula di origine, tessuti coinvolti e genetica (HS, 1997 e 2016). È attualmente in corso una revisione congiunta dell'Organizzazione Mondiale della Sanità, del gruppo dell'International Consensus Classification e del gruppo di lavoro della HS della classificazione delle istiocitosi che verterà sostanzialmente sulla distinzione tra le

tab. 1 | **Elenco delle malattie istiocitarie**

1. Istiocitosi croniche
a. Istiocitosi a cellule di Langerhans
b. Malattia di Erdheim-Chester
c. Xantogranuloma cutaneo e sistemico
d. Reticoloistiocitosi
e. Istiocitosi generalizzata eruttiva
f. Istiocitosi cefalica benigna
g. Istiocitosi a cellule dendritiche indeterminate
h. Malattia di Rosai-Dorfman
2. Istiocitosi maligne
a. Sarcoma istiocitico
b. Sarcoma a cellule di Langerhans
c. Sarcoma a cellule dendritiche interdigitate

Le istiocitosi sono un gruppo di rari disordini proliferativi, spesso clonali, delle cellule dendritiche e dei macrofagi, con spettro clinico da indolente a aggressivo

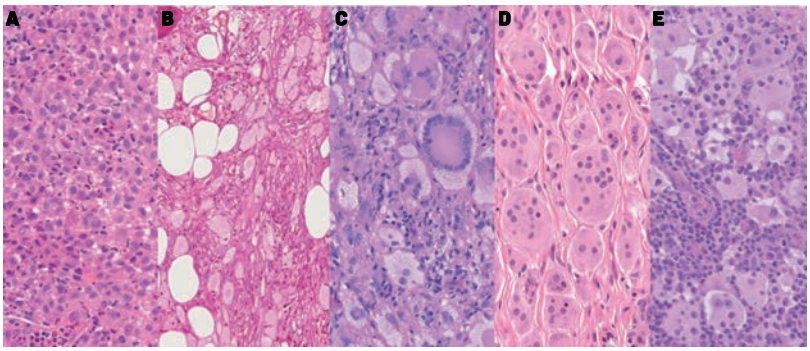
fig. 1 | **Principali organi coinvolti nelle malattie istiocitarie**



forme croniche, in gran parte clonali (Neoplasie Istiocitarie) e quelle istologicamente e clinicamente aggressive (Istiocitosi Maligne) (1,3,4).

La diagnosi delle malattie istiocitarie, come in generale quella di molte malattie ematologiche, richiede l'integrazione multidisciplinare dei dati clinici, radiologici, di laboratorio, istopatologici e genetici. Questa integrazione è spesso più agevole nei pazienti pediatrici, mentre nei pazienti adulti con coinvolgimento multisistemico la raccolta di dati da parte di diversi specialisti e la loro integrazione può essere complicata, seppur essenziale anche per una corretta gestione terapeutica. Ulteriore complicazione è legata, nelle forme croniche, ai talora lunghissimi tempi di sviluppo di manifestazioni cliniche diagnostiche (anche decadi, nella Malattia di Erdheim-Chester, ECD), che siano quindi sufficienti per permettere al curante di formulare una corretta ipotesi diagnostica e di richiedere gli opportuni test diagnostici di conferma (5).

fig. 2 | **Aspetto istologico alla colorazione ematossilina-eosina**



(A) istiocitosi a cellule di Langerhans; (B) malattia di Erdheim-Chester; (C) xantogranuloma; (D) reticoloistiocitosi; (E) malattia di Rosai-Dorfman.

Le istiocitosi coinvolgono frequentemente cute, osso, polmoni, SNC e ipofisi, linfonodi, milza, fegato, e midollo osseo

Dal punto di vista istopatologico, la contrapposizione tra LCH e Istiocitosi non-a cellule di Langerhans è particolarmente opportuna, poiché mentre la prima presenta una morfologia e un fenotipo caratteristici, le numerose forme incluse nel secondo gruppo mostrano un immunofenotipo diverso dalla LCH e tra loro sovrapponibile, e una morfologia variabile, sia da caso a caso, che durante il follow-up in biopsie seriate di uno stesso paziente. La morfologia delle Istiocitosi non-a cellule di Langerhans è comunque riconducibile a un definito spettro istopatologico che mostra variazioni sul tema istologico dello xantogranuloma (**Fig. 2**)(6).

A livello patobiologico, in molte malattie istiocitarie è stata dimostrata la presenza di clonalità ed in particolare di alterazioni ricorrenti a carico dei geni della via di trasduzione del segnale di p*ERK/MAPK*. La mutazione V600E di *BRAF* è stata la prima alterazione ricorrente riscontrata in circa la metà dei casi di LCH e ECD e in minore proporzione in altre forme. Oltre a questa, altre alterazioni ricorrenti comprendono numerose mutazioni puntiformi a carico dei geni *MAP2K1, NRAS, KRAS, PIK3CA, CSF1R* e fusioni a carico dei geni *BRAF, ALK, NTRK* e *RET*. Rispetto alla maggioranza delle malattie classicamente considerate tumorali, le istiocitosi sono caratterizzate da una bassissima frequenza al-

Presentazione clinica e prognosi della LCH sono molto eterogenee: possono variare da lesioni cutanee o ossee unifocali autolimitantesi a malattia disseminata ad organi vitali potenzialmente letale

lelica, che in mediana è del 5-10%, con un range dallo 0.04% al 44% in un recente studio (7). In generale, le forme unisistemiche presentano frequenze alleliche inferiori rispetto alle forme multisistemiche (8). La caratterizzazione molecolare delle malattie istiocitarie è stata rilevante non solo per definirne l'eziologia, ma anche per studiare trattamenti target che sono attualmente impiegati in alcuni casi nella terapia di prima linea e in altri nelle forme refrattarie (2).

Prototipo ed esempio di eterogeneità clinica: l'istiocitosi a cellule di Langerhans

Il prototipo delle istiocitosi è storicamente stato rappresentato dalla LCH, malattia la cui presentazione clinica proteiforme nel corso del tempo è stata razionalizzata proponendo una serie di varianti cliniche, dalla autorisolutiva (malattia di Hashimoto-Prizker), alla forma ossea a lesione singola (granuloma eosinofilo dell'osso), alle multisistemiche senza (malattia di Hand-Schüller-Christian) o con coinvolgimento dei "risk-organs" (malattia di Abt-Letterer-Siwe). La malattia si presenta più frequentemente in bambini dagli 0 ai 4 anni di età, con presenza di lesioni cutanee, ossee, polmonari, epatiche e/o pituitarie. Rispetto a tutte le altre istiocitosi, ad eccezione delle forme sarcomatose/maligne, la LCH è caratterizzata clinicamente e istologicamente da un atteggiamento distruttivo a carico dei tessuti coinvolti (es. lesioni cutanee ulcerative, osteolitiche nell'osso, distruzione dei setti alveolari polmonari con formazione di bolle, distruzione dell'ipofisi con "empty sella" e conseguente diabete insipido, ipogonadismo o panipopituitarismo)(1,2).

A livello istopatologico la LCH è caratterizzata da infiltrati comprendenti cellule patologiche di aspetto epitelioide, con singoli nuclei spesso indentati o reniformi e abbondante citoplasma eosinofilo, che esprimono i marcatori diagnostici CD1a, CD207/langerina e S100p. Questi elementi sono frammisti ad una ricca popolazione infiammatoria di eosinofili, macrofagi e linfociti. Nelle lesioni di lunga data, la quota di cellule patologiche tende a scomparire, a favore di un infiltrato macrofagico fibrotizzante (maturazione istologica)(9).

Una volta diagnosticata, la LCH richiede una stadiazione per determinare il numero di organi coinvolti e, in seguito, un trattamento basato su questo dato e sulle risultanze molecolari. A seconda della diffusione, la terapia può andare da una semplice escissione/curettage con o senza infiltrazioni di steroide a una polichemoterapia, alla terapia target con inibitori delle tirosin-chinasi. Discorso a parte va fatto per la forma a coinvolgimento polmonare isolato che, negli adulti, si associa al fumo di sigaretta e trova nella sua cessazione la principale terapia (2).

Gemelli diversi: malattia di Erdheim-Chester e affini

La ECD è una istiocitosi multisitemica rara, a insorgenza tipicamente nell'adulto che mostra, al contrario di tutte le altre forme, una serie di analogie con la LCH multisistemica. Infatti, nonostante la diversa età di insorgenza, le due malattie coinvolgono pressochè gli stessi organi (osso, cute, polmone e ipofisi con conseguente diabete insipido) e presentano una proporzione pressoché identica delle diverse mutazioni sopra riportate. Inoltre, fino al 20% dei casi di ECD si presenta all'esordio o prima del riscontro definitivo con una diagnosi di LCH. Peculiari della ECD sono invece la presenza di xantelasmi perioculari, il coinvolgimento pericardico e dei grossi vasi (aorta *in primis*, con lesioni a manicotto), l'aspetto osteoaddensante delle lesioni ossee e la presenza di lesioni retroperitoneali simmetriche con peculiare aspetto radiologico ("hairy kidneys"). Circa un decimo dei casi si associa a neoplasie mieloidi acute o croniche. La diagnosi si basa sul fenotipo clinico (1). La ECD ha una morfologia simile alle lesioni tardive di LCH, con macrofagi schiumosi CD163+, CD1a-, immersi in uno stroma fibrosante o meno frequentemente con infiltrati polimorfi tipo xantogranuloma (si veda in seguito). Di fatto, al di fuori di contesti specialistici, la diagnosi istopatologica della ECD è molto complicata e richiede di essere confermata dal riscontro di mutazioni in geni della via di pERK/MAPK (2). La terapia della ECD si può avvantaggiare di interferone, agenti immunosoppressivi e chemioterapici, oltre che dei più specifici farmaci inibitori delle tirosin-chinasi (2).

La più comune e le sue sorelle minori: xantogranulomi e altre istiocitosi cutanee

La forma più comune (e indolente) delle malattie istiocitarie è rappresentata dallo xantogranuloma, malattia unisistemica prevalentemente pediatrica, ma con riscontri anche nell'età adulta, che più frequentemente si presenta con lesioni cutanee papulari o nodulari, spesso bruno-giallastre localizzate nella parte superiore del corpo. Rari casi possono mostrare coinvolgimento multisistemico di cute, SNC e "risk-organs".

La diagnosi di xantogranuloma è istologica, con riscontro di infiltrati polimorfi comprendenti macrofagi epitelioidi, schiumosi e cellule giganti di Touton, con espressione di CD163 e negatività per CD1a (6).

Forme analoghe di istiocitosi a interessamento cutaneo sono le reticoloistiocitosi, l'istiocitosi generalizzata eruttiva e l'istiocitosi cefalica benigna (10). Peculiare è invece l'istiocitosi a cellule indeterminate, che pur presentandosi prevalentemente con eruzioni cutanee, presenta un'istologia che ricorda la LCH, con espressione di CD1a, ma le si distingue per la negatività per CD207/langerina (11).

La terapia delle istiocitosi cutanee a singola lesione è tipicamente escissionale. Le rare forme a lesioni multiple o interessamento multisistemico vengono trattate sulla base delle poche esperienze di letteratura con chemioterapia o inibitori di tirosin-chinasi, in casi con riscontro di mutazioni (2).

Le istiocitosi maligne, prevalenti negli adulti, sono aggressive, presentano mutazioni genetiche complesse e frequenti associazioni con neoplasie ematologiche

Uno, nessuno e centomila: la malattia di Rosai-Dorfman

La malattia di Rosai-Dorfman (RDD) è una forma peculiare di istiocitosi a coinvolgimento tipicamente linfonodale e (sotto)cutaneo che si presenta in bambini e giovani adulti. I pazienti mostrano linfoadenomegalie cervicali indolori, accompagnate o meno da sintomi B e da lesioni nodulari cutanee o sottocutanee.

I possibili quadri clinici associati alla RDD si sono notevolmente differenziati da quello inizialmente descritto di una malattia linfonodale e ora il novero degli organi coinvolti è vario e comprende tra gli altri il SNC, l'osso, il seno e il testicolo (12).

L'istologia è diagnostica, con riscontro in tutte le sedi coinvolte di una proliferazione di grandi istiociti ad abbondante citoplasma chiarificato S100p-positivi che fagocitano numerose cellule del ricco microambiente infiammatorio circostante (c.d. emperipolesi). In rari casi l'aspetto istologico della RDD si può riscontrare in pazienti con una clinica da ECD. Tali pazienti sono classificati e trattati come ECD (12).

Il decorso clinico della RDD è difficilmente prevedibile, con casi di autorisoluzione e altri con disseminazione delle lesioni.

Questi ultimi pazienti possono essere trattati con chemioterapia, immunoterapia o targeted therapy (12).

Le forme aggressive: istiocitosi maligne e associazione con altre neoplasie ematologiche

Una menzione meritano le istiocitosi maligne, ovvero quelle forme di istiocitosi che si presentano con un'istologia marcatamente atipica e che si possono presentare con diversi fenotipi, ma con quadri clinici tra loro non dissimili. In genere vengono colpiti in prevalenza pazienti adulti di sesso maschile a livello di linfonodi, cute, milza, tessuti molli o polmoni. A livello genetico spesso sono presenti mutazioni della via pERK/MAPK oltre ad altre a carico di TP53 o CDKN2A. In tutti i casi la prognosi è particolarmente infausta, con sopravvivenze inferiori ai tre anni (13).

Similmente aggressive sono le associazioni tra malattie istiocitarie e neoplasie ematologiche, capitolo vasto quanto ancora poco esplorato dell'ematoncologia. Si stima che, a seconda del tipo di malattia istiocitaria, dal 10 al 30% dei casi si associ a neoplasie mieloidi o linfomi, con tempistiche diverse. Le combinazioni più frequentemente descritte sono la LCH con leucemie linfoblastiche o mieloidi acute, la ECD, la malattia di RDD o l'istiocitosi a cellule indeterminate (forma rara a interessamento cutaneo) con la leucemia mielo-monocitica cronica e le istiocitosi maligne sia con linfomi a basso grado che con varie neoplasie mieloidi. Anche in questo caso i pazienti sono più frequentemente adulti. In molti casi una o più comuni alterazioni genetiche sono dimostrabili nelle due malattie. L'andamento è tipicamente aggressivo, con fino all'80% di decessi tra gli 8 e i 24 mesi dalla seconda diagnosi (14).

Bibliografia

1. Emile JF, Abla O, Fraitag S, et al. Revised classification of histiocytoses and neoplasms of the macrophage-dendritic cell lineages. Blood. 2016;127(22):2672-2681.
2. Abla O, Gritta J. Histiocytic Disorders. Springer Cham; 2018.
3. Campo E, Jaffe ES, Cook JR, et al. The International Consensus Classification of Mature Lymphoid Neoplasms: a report from the Clinical Advisory Committee. Blood. 2022;140(11):1229-1253.
4. Khoury JD, Solary E, Abla O, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. Leukemia. 2022;36(7):1703-1719.
5. McClain KL, Bigenwald C, Collin M, et al. Histiocytic disorders. Nat Rev Dis Primer. 2021;7(1):73.
6. Zelger BW, Sidoroff A, Orchard G, Cerio R. Non-Langerhans cell histiocytoses. A new unifying concept. Am J Dermatopathol. 1996;18(5):490-504.
7. Melloul S, Hélias-Rodzewicz Z, Cohen-Aubart F, et al. Highly sensitive methods are required to detect mutations in histiocytoses. Haematologica. 2019;104(3):e97-e99.
8. Hélias-Rodzewicz Z, Donadieu J, Terrones N, et al. Molecular and clinicopathologic characterization of pediatric histiocytoses. Am J Hematol. 2023;98(7):1058-1069.
9. Picarsic J, Jaffe R. Nosology and Pathology of Langerhans Cell Histiocytosis. Hematol Oncol Clin North Am. 2015;29(5):799-823.
10. Bonometti A, Berti E, for Associazione Italiana Ricerca Istiocitosi ONLUS. Reticulohistiocytoses: a revision of the full spectrum. J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV. 2020;34(8):1684-1694.
11. Zanella S, Berti E, Bonometti A, for Associazione Italiana Ricerca Istiocitosi ONLUS. Indeterminate cell histiocytosis: A systematic review of the literature with a comprehensive revision of clinical, histopathological, and molecular features. J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV. Published online April 5, 2023.
12. Abla O, Jacobsen E, Picarsic J, et al. Consensus recommendations for the diagnosis and clinical management of Rosai-Dorfman-Destombes disease. Blood. 2018;131(26):2877-2890.
13. Bigenwald C, Roos-Weil D, Pagès A, et al. Characterization and treatment outcomes of malignant histiocytoses in a retrospective series of 141 cases in France. Blood Adv. 2025;9(10):2530-2541.
14. Kemps PG, Kester L, Scheijde-Vermeulen MA, et al. Demographics and additional haematologic cancers of patients with histiocytic/dendritic cell neoplasms. Histopathology. 2024;84(5):837-846.



Perché è così difficile la comunicazione con i pazienti stranieri?



Maria Grazia Busà
Dipartimento di Studi Linguistici e Letterari, Università di Padova, Padova

La comunicazione con i pazienti stranieri rappresenta una sfida significativa per il personale sanitario. La mancanza di codici linguistici e culturali condivisi può tradursi in modi diversi di interpretare la malattia e la cura, influenzando la relazione medico-paziente e incidendo sugli esiti terapeutici. Al centro della questione vi sono differenze nelle aspettative, nella concezione dei ruoli e delle relazioni interpersonali: in Italia, e in genere nelle culture occidentali, il medico applica le proprie conoscenze, prescrive una terapia e si aspetta che il paziente la segua. Per molti pazienti stranieri, invece, la qualità della relazione con il medico è prioritaria e condiziona l'adesione al percorso terapeutico. Comprendere le ragioni di tali differenze, nonché il modo in cui esse sono mediate dalla lingua utilizzata, può migliorare la comunicazione e la relazione medico-paziente, riducendo incomprensioni e pregiudizi. Lo scopo di questa review è presentare alcune di queste dinamiche.

Le barriere linguistico-culturali tra medici e pazienti stranieri influenzano la relazione e l'aderenza terapeutica, rendendo prioritaria la qualità del legame

Società individualiste e collettiviste

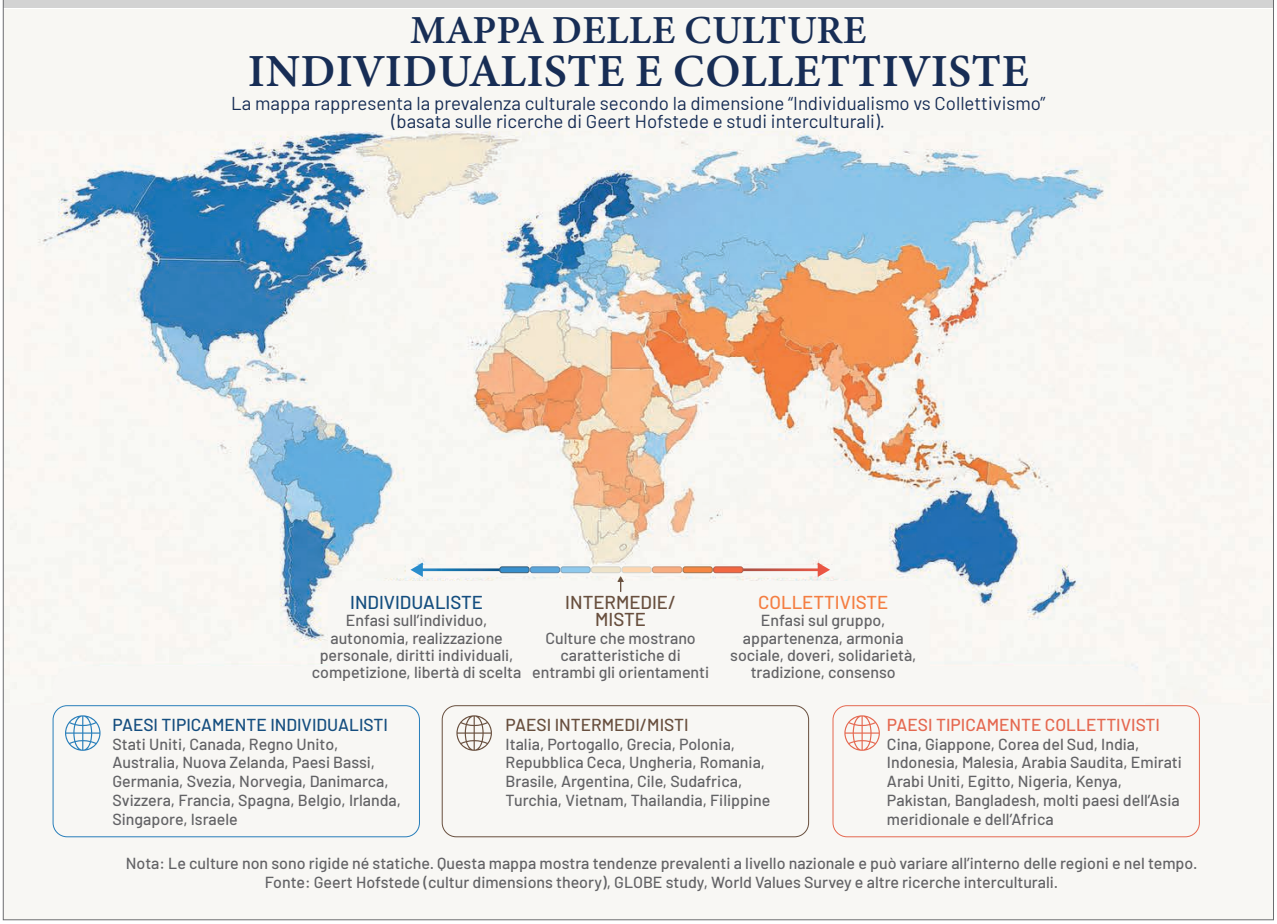
Lo psicologo sociale Geert Hofstede distingue tra culture individualiste e collettiviste sulla base del grado di coinvolgimento dell'individuo nella società e dell'importanza attribuita ai legami sociali (1).

Nelle società individualiste prevale la centralità del singolo e il rispetto per la sua individualità. Gli individui sono educati sin da bambini a essere autosufficienti e a perseguire obiettivi personali. L'assertività e l'ambizione sono considerate qualità positive e la competizione è funzionale al raggiungimento del successo personale. L'individuo sceglie, in autonomia e non per senso del dovere verso la comunità o la famiglia, con chi stringere relazioni sociali. Queste sono importanti, ma possono essere fragili, poiché ognuno è ritenuto responsabile della propria vita.

Nelle culture collettiviste, invece, prevale una logica di gruppo: le relazioni interpersonali, l'impegno verso i doveri sociali e il sostegno reciproco assumono un ruolo centrale. L'identità del singolo è definita in relazione al gruppo di appartenenza (figlio di..., nipote di...) ed esistono rigide suddivisioni dei ruoli e dei poteri all'interno della famiglia (uomo, padre, donna, madre, genitori, figli), accompagnate da un forte rispetto delle gerarchie. Gli individui ricevono protezione dalla famiglia allargata in cambio di lealtà incondizionata, un meccanismo che contribuisce alla formazione di gruppi forti e coesi (2).

In queste culture, mantenere buone relazioni sociali rappresenta un valore fondamentale e influenza profondamente i comportamenti individuali: è importante evitare di screditare sé stessi e la propria famiglia attraverso comportamenti inappropriati, che potrebbero comportare la perdita dell'onore e compromettere l'armonia sociale. Il concetto di 'perdere la

fig. 1 | **Distribuzione delle culture collettiviste e individualiste nel mondo**



Nota: Le culture non sono rigide né statiche. Questa mappa mostra tendenze prevalenti a livello nazionale e può variare all'interno delle regioni e nel tempo.
Fonte: Geert Hofstede (cultur dimensions theory), GLOBE study, World Values Survey e altre ricerche interculturali.

faccia', declinato in modi diversi nelle varie culture, esprime l'idea che un comportamento scorretto può far perdere dignità, rispetto o reputazione agli occhi degli altri, danneggiando le relazioni interpersonali.

Esistono differenze nel grado e nelle modalità con cui le culture possono essere definite individualiste o collettiviste. Nella **figura 1**, le tonalità di blu e rosso rimandano a tali variazioni. Le culture individualiste sono prevalentemente diffuse nel mondo occidentale, mentre quelle collettiviste si trovano soprattutto in Asia, Africa, America Latina ed Europa orientale, aree da cui proviene una parte consistente dei nuovi residenti in Italia.

La comunicazione nelle società individualiste e collettiviste

Le culture individualiste e collettiviste si differenziano anche nelle modalità di comunicazione. Nelle prime, lo stile comunicativo è generalmente diretto ed esplicito: l'obiettivo è essere chiari ed evitare ambiguità. Le decisioni si basano su accordi esplicitamente definiti e il confronto diretto, anche critico, è considerato parte del normale scambio di opinioni.

Nelle società collettiviste, invece, la comunicazione è orientata al mantenimento dell'armonia sociale. La parola data ha un valore fondamentale e il mancato rispetto degli impegni può essere percepito come un'offesa, comportando

Le culture individualiste prediligono una comunicazione diretta, mentre quelle collettiviste privilegiano l'armonia sociale, la reputazione e il valore della parola

la perdita della 'faccia'. Si tende quindi a privilegiare uno stile comunicativo indiretto, allusivo e poco esplicito: ciò che non viene detto apertamente difficilmente può essere oggetto di conflitto, contribuendo così a preservare le relazioni interpersonali.
Di seguito si riporta un esempio di possibile conversazione tra un medico italiano e il padre di un paziente proveniente da una cultura collettivista.

Medico:
Vorrei sapere se suo figlio segue regolarmente la terapia.

Padre del paziente:
Ah sì.

Medico:
Può dirmi se suo figlio segue la terapia?

Padre del paziente:
Sì, penso di sì.

Medico:
Quindi?

Padre del paziente:
Sì, penso di sì.

Medico:
Può dirmi se prende le medicine ogni mattina?

Padre del paziente:
Abbiamo a casa tutte le medicine.

Medico:
Ma le prende? A che ora? Può dirmi gli orari precisi?

Padre del paziente:
Grazie, la salute di nostro figlio è importante per noi.

Questo dialogo evidenzia le difficoltà del medico nel raccogliere informazioni precise, nonostante le ripetute domande. Il medico usa uno stile diretto, mentre il padre risponde in modo vago e indiretto, per evitare di contraddire il medico o ammettere eventuali errori. Ne deriva un'incomprensione reciproca: il medico percepisce una mancanza di collaborazione, mentre il padre intende mostrarsi rispettoso (3).
Nelle culture collettiviste, dire "no" può essere percepito come scortese; si tende quindi a rispondere affermativamente anche quando ciò non riflette le reali intenzioni del parlante. Analogamente, può risultare meno scortese fornire una risposta imprecisa piuttosto che ammettere di non sapere. Non è raro quindi che un paziente confermi un appuntamento e poi non si presenti, oppure dichiari di aver assunto una terapia senza averlo fatto.
Anche il silenzio può essere interpretato diversamente. Nelle culture individualiste tende a innervosire chi non riceve una risposta immediata, mentre in quelle collettiviste è spesso segno di rispetto e riflessione: meglio non dire nulla piuttosto che dire qualcosa di sbagliato o offensivo. Un medico italiano potrebbe così reagire al silenzio del proprio paziente incalzandolo con domande, mentre quest'ultimo potrebbe tacere proprio per evitare di esprimersi in modo inappropriato.
Le dinamiche familiari influenzano il processo decisionale: spesso le scelte non spettano al singolo individuo ma coinvolgono i membri più anziani della famiglia o il gruppo di riferimento. La donna

Nelle culture collettiviste il desiderio di cortesia e armonia porta a risposte affermative o imprecise, causando spesso scarsa aderenza terapeutica

può avere un ruolo subordinato nelle interazioni esterne, lasciando al marito il compito di comunicare con il medico. Gli estranei al gruppo, inclusi i mediatori linguistico-culturali, possono essere percepiti con diffidenza. È quindi spesso utile elaborare un piano terapeutico che coinvolga anche la famiglia allargata o la comunità di riferimento.

Il ruolo della comunicazione non verbale

Nelle culture collettiviste, la comunicazione non verbale riveste un ruolo fondamentale. Abbiamo visto l'importanza data al silenzio. Ma anche i cenni del capo, le espressioni facciali, lo sguardo e il tono della voce contribuiscono in modo decisivo all'interpretazione del messaggio.
Lo sguardo, in particolare, assume significati diversi. Nelle culture occidentali, il contatto visivo

Nelle culture collettiviste la comunicazione non verbale riveste un ruolo fondamentale: silenzi, espressioni facciali, sguardo e tono della voce contribuiscono all'interpretazione del messaggio

diretto è associato ad attenzione, interesse e fiducia. In molte culture collettiviste, e specialmente in Asia, invece, lo sguardo diretto è riservato a relazioni tra pari; se rivolto a una figura autorevole, può essere percepito come irrispettoso o sfidante. In tali contesti, uno sguardo indiretto rappresenta un segno di rispetto e deferenza (4). Questa differenza può generare incomprensioni: il medico si aspetta un contatto visivo diretto come segnale di attenzione, mentre il paziente, per rispetto, tende a evitare lo sguardo.

Conclusioni

La comunicazione tra medici e pazienti stranieri può risultare complessa a causa delle differenze linguistiche e culturali, che influenzano le aspettative, le modalità comunicative e l'interpretazione della malattia e della cura. Tali differenze possono generare incomprensioni, frustrazione e difficoltà relazionali. Comprendere questi aspetti è fondamentale per migliorare la relazione terapeutica, favorire l'adesione alle cure e ridurre i pregiudizi e gli ostacoli comunicativi.

Bibliografia

1. Hofstede G. Culture's consequences: International differences in work-related values. Beverly Hills, CA: Sage; 1980.
2. Hofstede G. Cultures and organizations: Software of the mind. London & New York: McGraw-Hill; 1991.
3. Benucci A, Grosso G. Aspetti interculturali nella comunicazione medico-paziente. Il punto di vista del personale sanitario e dei pazienti. In Caruana S. et al, Politiche e pratiche per l'educazione linguistica, il multilinguismo e la comunicazione interculturale. Venezia, Ca Foscari, 2021.
4. Akechi H, Senju A, Uibo H, et al. Attention to eye contact in the West and East: autonomic responses and evaluative ratings. PLoS One. 2013;8(3):e59312.



Malattie rare e trapianto: dalla selezione del ricevente alla valutazione del donatore

Simone Baldovino[1,2], Elisa Camusso[1,3], Norma Maria Ferrero[1], Raffaella Giacometti[1], Luca Giordanengo[1,4], Morteza Mansouri[1], Ilaria Salussolia[1], Silvia Bruna Vanzino[1], Federico Genzano Besso[1]

[1]Centro Regionale Trapianti Piemonte e Valle D'Aosta, AOU Città della Salute e della Scienza di Torino; [2]Dipartimento di Scienze Cliniche e Biologiche, Università di Torino; [3]SSD Banche Tessuti e Bioconservatorio, AOU Città della Salute e della Scienza di Torino; [4]Servizio di Psicologia Medica per i Trapianti, AOU Città della Salute e della Scienza di Torino



Curare le malattie rare con il trapianto

Nell'ambito del trapianto di organi, l'immaginario collettivo richiama spesso scenari di emergenza, liste d'attesa e interventi salvavita. È invece meno immediatamente riconosciuta la rilevanza delle malattie rare tra le cause di insufficienza d'organo che portano al trapianto, soprattutto in età pediatrica. Un'analisi italiana, basata sui dati del Registro Trapianti del Centro Nazionale Trapianti (CNT), ha esaminato quasi 49.400 pazienti trapiantati tra il 2002 e il 2019, evidenziando come su 128 patologie responsabili di trapianto, 117 risultavano classificate come malattie rare (1). Questo dato non consente di stimare direttamente la percentuale di trapianti dovuti a malattie rare, specialmente negli adulti; indica però che queste patologie sono molto rappresentate fra le diagnosi che portano al trapianto. Il dato è ancora più significativo nella popolazione pediatrica. I pazienti trapiantati in età evolutiva sono il 5,6% del totale. Tra loro, il 92,7% aveva una malattia rara e il 61,1% una condizione monogenica (1). Nel trapianto pediatrico, quindi, la malattia rara è la norma, con implicazioni dirette sulla diagnostica, sulla selezione del candidato all'intervento e sulla pianificazione del follow-up.

Nelle malattie rare genetiche, metaboliche o autoimmuni il trapianto può sostituire un organo danneggiato oppure correggere il difetto patogenetico di base

Il razionale clinico del trapianto nelle malattie rare

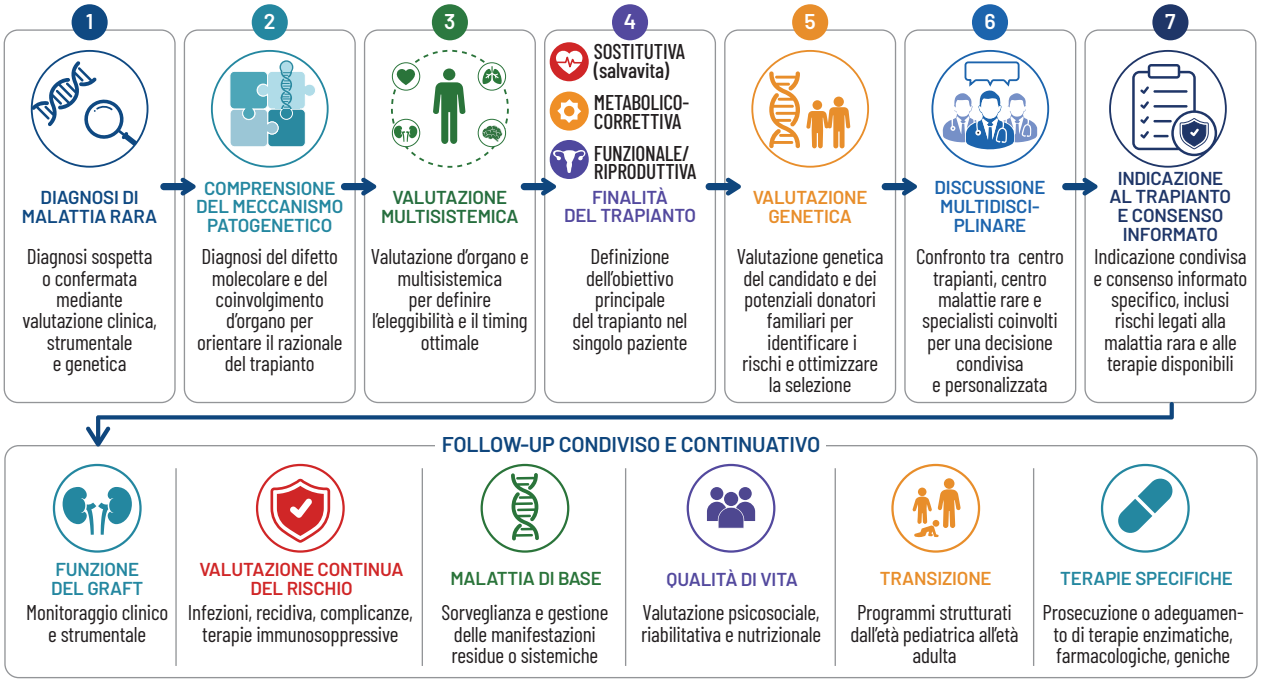
Le cause che conducono al trapianto in presenza di una malattia rara non sono uniformi, e questa distinzione ha ricadute concrete sulla logica dell'intervento e sulle aspettative di esito.

In molti casi il trapianto svolge una funzione sostitutiva: l'organo bersaglio ha raggiunto uno stadio di insufficienza irreversibile e l'intervento ne sostituisce la funzione. È il modello prevalente nella sindrome di Alport, nella malattia di Fabry o in diverse nefropatie congenite (2). In altri casi il trapianto assume un significato metabolico-correttivo: sostituendo l'organo sede del difetto enzimatico si interviene sul meccanismo patogenetico primario (3). È il caso di numerose patologie metaboliche che coinvolgono enzimi epatici; in questo scenario il fegato trapiantato fornisce l'enzima deficitario. Questa distinzione è clinicamente essenziale: in alcuni pazienti il trapianto corregge il difetto di base; in altri sostituisce l'organo danneggiato senza arrestare la progressione della malattia, che richiede pertanto sorveglianza attiva e terapia specifica anche nelle fasi post-trapianto. Il percorso del paziente affetto da malattia rara candidato al trapianto è illustrato nella **figura 1**.

Le indicazioni organo per organo

Le indicazioni al trapianto nelle malattie rare rientrano in tre grandi categorie: le malattie genetico-metaboliche, le sindromi malformative o genetiche non metaboliche, e le patologie autoimmuni o immunomediate. Questa classificazione è clinicamente utile perché distingue le condizioni in cui il trapianto sostituisce un

fig. 1 | **Percorso integrato del paziente con malattia rara candidato a trapianto**



organo irreversibilmente danneggiato da quelle in cui l'intervento corregge almeno in parte il difetto patogenetico di base. Le principali indicazioni sono riassunte nella **tabella 1**.

La popolazione pediatrica

I bambini trapiantati per malattia rara sono una popolazione distinta poiché il trapianto si inserisce in una traiettoria di crescita e sviluppo. Nelle patologie metaboliche l'intervento può prevenire nuove crisi, stabilizzare la crescita e migliorare la qualità di vita, ma non recupera i danni neurologici già presenti. Sono quindi cruciali una diagnosi precoce, lo screening genetico e una corretta tempistica trapiantologica. Il follow-up deve verificare non solo la funzione dell'organo trapiantato, ma anche includere valutazioni neuropsicologiche, nutrizionali, riabilitative e psicosociali. Particolare attenzione va riservata alla transizione verso l'età adulta, una fase vulnerabile che richiede programmi strutturati, educazione all'autogestione e continuità tra équipe pediatriche e centri per adulti. Tutto questo percorso dovrebbe avvenire con la collaborazione tra centri trapianto e centri di riferimento per le malattie rare.

Il follow-up richiede un approccio multidisciplinare condiviso e deve integrare la sorveglianza dell'organo trapiantato con il monitoraggio delle complicanze sistemiche della patologia originaria

Follow-up post-trapianto

La gestione post-trapianto del malato raro deve integrare la sorveglianza trapiantologica standard e il monitoraggio della malattia di base. Oltre alla funzione dell'organo trapiantato, ai livelli degli immunosoppressori e alla prevenzione delle infezioni opportunistiche, vanno valutate anche le complicanze sistemiche della patologia originaria. Ad esempio, nella malattia di Fabry può essere indicata la prosecuzione della terapia enzimatica sostitutiva e nelle malattie metaboliche ereditarie è necessario mantenere un follow-up biochimico specialistico. Il modello più appropriato è quindi condiviso e dovrebbe includere il centro trapianti, lo specia-

tab. 1 | **Principali indicazioni al trapianto di organi solidi nelle malattie rare**

Categoria	Esempi	Organi coinvolti	Razionale del trapianto	Aspetti critici
Malattie genetico-metaboliche	Malattia di Wilson, glicogenosi, difetti ciclo dell'urea, acidemie organiche	Fegato	Correzione del difetto metabolico e/o trattamento dell'insufficienza epatica	Timing precoce; danno neurologico non reversibile; follow-up metabolico
Malattie genetico-metaboliche con coinvolgimento renale	Malattia di Fabry, PH	Rene, fegato-rene	Correzione del difetto metabolico e sostituzione dell'organo danneggiato (rene)	Deposizione/recidiva nel graft; carico ossalico; prosecuzione di terapie specifiche
Sindromi malformative e malattie genetiche non metaboliche	Sindrome di Alport, nefronoftisi, ciliopatie, sindrome nefrosica congenita, CAKUT	Rene	Sostituzione della funzione renale	Screening genetico del donatore familiare; rischio di malattia familiare misconosciuta
Patologie genetiche con coinvolgimento polmonare	Fibrosi cistica, discinesie ciliari primitive	Polmone	Trattamento dell'insufficienza respiratoria terminale	Colonizzazione infettiva; stato nutrizionale; timing e criteri di allocazione. Gestione multidisciplinare delle manifestazioni extrapolmonari
Cardiopatie congenite e cardiomiopatie rare	Cardiopatie congenite complesse, cardiomiopatie metaboliche o mitocondriali	Cuore	Trattamento dello scompenso cardiaco terminale	Esclusione di compromissione multisistemica avanzata
Agenesia d'organo	Agenesia uterina (sindrome di Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser)	Utero	Sostituzione di organo mancante per permettere un'eventuale gravidanza	Trapianto non salvavita; indicazione riproduttiva; complessità etica, chirurgica e organizzativa
Patologie autoimmuni e immunomediate	Epatite autoimmune, colangiti immunomediate, glomerulonefriti autoimmuni, aHUS	Fegato; rene	Trattamento dell'insufficienza d'organo terminale	Bilanciamento tra immunosoppressione e malattia di base; ruolo dei farmaci anticomplementari

PH: Iperossaluria primaria tipo 1; CAKUT: Anomalie congenite del tratto urinario; aHUS: Sindrome emolitico-uremica atipica

lista di malattia rara, il genetista clinico, il pediatra o l'internista di riferimento e, quando necessario, un supporto psicologico e riabilitativo.

Il donatore con malattia rara

Un tema importante, anche se meno esplorato, riguarda il paziente affetto da una malattia rara come potenziale donatore. In questo ambito, la diagnosi di malattia rara non deve essere considerata una controindicazione assoluta: il giudizio deve basarsi sulla valutazione individuale del rischio di trasmissione di patologia, della funzione dell'organo e del beneficio atteso per il ricevente. I principi operativi sono riassunti nella **figura 2** (4).

L'esperienza italiana indica che circa l'80% degli organi provenienti da donatori con malattia rara può risultare idoneo con rischio standard o trascurabile, il 14% utilizzabile con un rischio non standard accettabile e il 7% inaccettabile (5). Restano condizioni inaccettabili per il rischio troppo elevato come le malattie prioniche e alcune patologie neoplastiche. Nei casi complessi è indicato il supporto di panel di esperti identificati a livello nazionale.

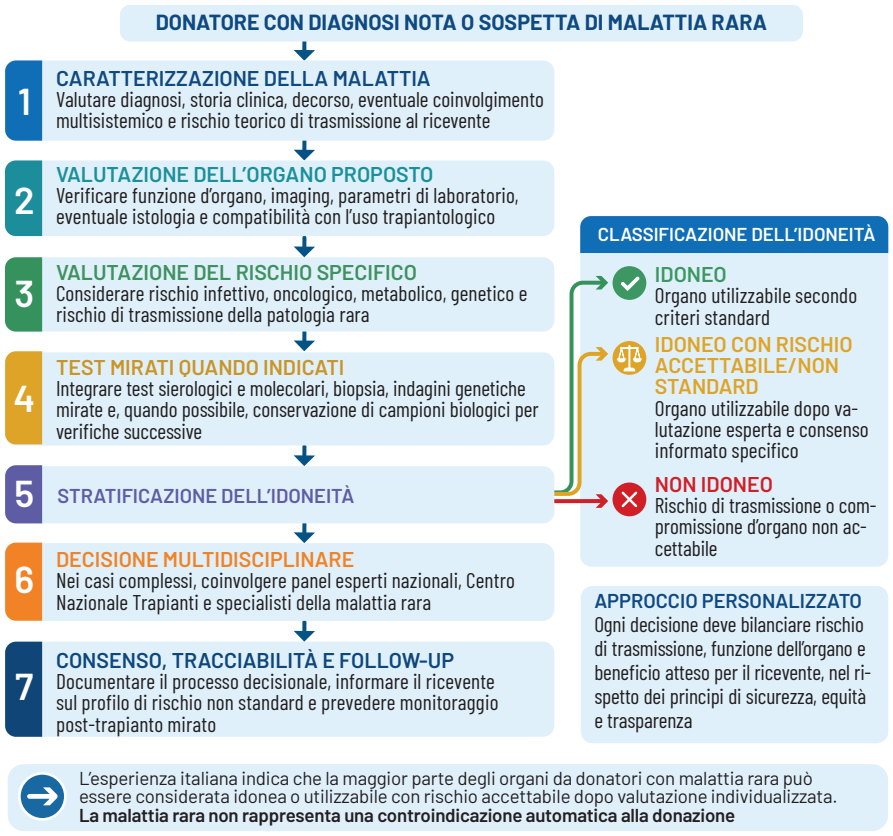
Nel nostro Paese l'80% degli organi provenienti da donatori con malattie rare è idoneo a rischio standard, il 14% a rischio accettabile e solo il 7% risulta inaccettabile al trapianto

Registri, reti e infrastrutture

L'analisi del Registro Trapianti del CNT ha confermato il valore dei dati nel descrivere il peso delle malattie rare nel trapianto, soprattutto in età pediatrica, ma ha anche evidenziato limiti nella codifica diagnostica. In circa un quinto dei casi, la diagnosi responsabile del trapianto non era pienamente definita, rendendo prioritaria l'integrazione tra il Registro Trapianti, il Registro Nazionale Malattie Rare e la diagnostica genetica.

A livello europeo, le European Reference Networks rappresentano

fig. 2 | **Sistema di valutazione del donatore con malattia rara**



la principale infrastruttura per la presa in carico delle malattie rare, favorendo la consulenza tra centri esperti e la condivisione di percorsi diagnostico-terapeutici. Nel campo trapiantologico pediatrico, iniziative come TransplantChild (6) e il registro CERTAIN mirano a raccogliere dati multicentrici, armonizzare il follow-up e migliorare la transizione dall'età pediatrica a quella adulta.

Prospettive future

Il confine tra terapia medica avanzata e trapianto è in evoluzione. Farmaci anticomplementari nella sindrome emolitico-uremica atipica, terapia enzimatica sostitutiva e chaperon nella malattia di Fabry, nonché terapie geniche per alcune malattie rare stanno modificando la storia naturale di condizioni che, in passato, conducevano più spesso all'insufficienza d'organo. Parallelamente, la perfusione *ex vivo* e gli algoritmi predittivi per l'allocazione e il follow-up potranno migliorare l'impiego degli organi disponibili.

Conclusione

Il trapianto di organo solido continua ad essere una terapia salvavita per numerose malattie rare. I dati italiani documentano il peso delle malattie rare nello spettro delle indicazioni trapiantologiche, soprattutto in età pediatrica.

La rarità della diagnosi non è l'elemento decisivo: contano la selezione del candidato, la comprensione del meccanismo patogenetico, la valutazione multisistemica e la continuità del follow-up.

Per il sistema italiano, le priorità sono l'integrazione tra i registri trapiantologici e i registri di malattia rara, il rafforzamento delle reti tra i centri trapianto e i centri di riferimento per le malattie rare, la strutturazione di programmi di transizione, la valutazione genetica di candidati e donatori familiari e la raccolta prospettica di dati multicentrici. Solo così sarà possibile garantire equità di accesso, uso appropriato degli organi e valutazione rigorosa delle nuove terapie.

Bibliografia

1. Vaisitti T, Peritore D, Magistroni P, et al. The frequency of rare and monogenic diseases in pediatric organ transplant recipients in Italy. Orphanet J Rare Dis. 2021;16(1):374.
2. Gillion V, Devresse A, Olinger E, et al. Monogenic Kidney Diseases in Kidney Transplantation. Kidney Int Rep. 2024;9(3):549-568.
3. Smith SK, Miloh T. Pediatric Liver Transplantation. Clin Liver Dis. 2022;26(3):521-535.
4. Peritore D, Trapani S, La Rocca V, et al. Rare Disease Patients as Potential Organ Donors. Transplant Proc. 2020;52(5):1522-1524.
5. Dallapiccola B, Moriconi S, Rugge M, et al. Organ donation from patients with a rare disease is often safe: the italian guidelines. Clin Transplant. 2022;36(9):e14769.
6. Benetti E, Peruzzi L. TransplantChild: la rete europea di riferimento per i trapianti. Riv Ital Delle Mal Rare. 2026;(1):36-37.

I criteri di valutazione e di autorizzazione delle diverse entità regolatorie: differenze tra Paesi europei

Paola Crosasso[1], Davide Fassina[2], Regina Tarantini[3]
[1]Direttore SC Farmacie Ospedaliere, SSD Farmacia Malattie Infettive, ASL Città di Torino, Torino;
[2]Dipartimento di Scienza e Tecnologia del Farmaco, Università di Torino; [3]SC Farmacie Ospedaliere ASL Città di Torino, P.O. Martini, Torino



Negli ultimi anni, l'innovazione nelle tecnologie sanitarie ha reso centrale in Europa il tema dell'accesso equo ai farmaci, soprattutto per le malattie rare, definite da una prevalenza inferiore a 5 casi su 10.000 abitanti. Si tratta di circa 7.000 patologie, per la maggior parte ancora prive di trattamenti specifici, rendendo cruciale il ruolo dei sistemi regolatori e di Health Technology Assessment (HTA). Il Regolamento (UE) 2021/2282 introduce le Joint Clinical Assessments (JCA) per migliorare la qualità delle valutazioni cliniche e ridurre duplicazioni tra Stati membri. Tuttavia, le decisioni su prezzo e rimborso restano di competenza nazionale (1).

In Europa l'approvazione dei farmaci per malattie rare è centralizzata, ma prezzo e rimborso restano di competenza nazionale

*Il processo autorizzativo europeo è coordinato dall'European Medicines Agency (EMA), che valuta qualità, sicurezza ed efficacia dei farmaci tramite il Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) (2) (**Fig. 1**). Il Regolamento (CE) n. 726/2004 ha istituito la procedura centralizzata di autorizzazione all'immissione in commercio (AIC), obbligatoria per farmaci innovativi, biotecnologici e orfani. Dopo il parere del CHMP, la decisione della Commissione Europea è valida in tutti gli Stati membri. L'approvazione europea non garantisce però l'immediato accesso. In Italia, l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) valuta il place in therapy, il rapporto costo-efficacia e la sostenibilità per il Servizio Sanitario Nazionale (SSN).*

Per accelerare l'accesso, sono stati introdotti strumenti specifici. A livello europeo, l'Accelerated Assessment riduce i tempi di valutazione, mentre la Conditional Marketing Authorisation (CMA) e la Marketing Authorisation under Exceptional Circumstances (UEC) consentono

fig. 1 | **Iter approvativo di un nuovo farmaco dalla domanda di autorizzazione in EMA con procedura centralizzata alla disponibilità a livello locale italiano**

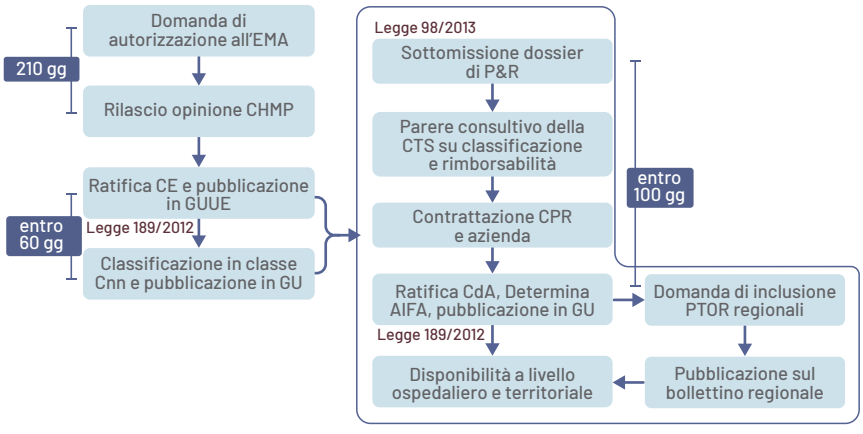
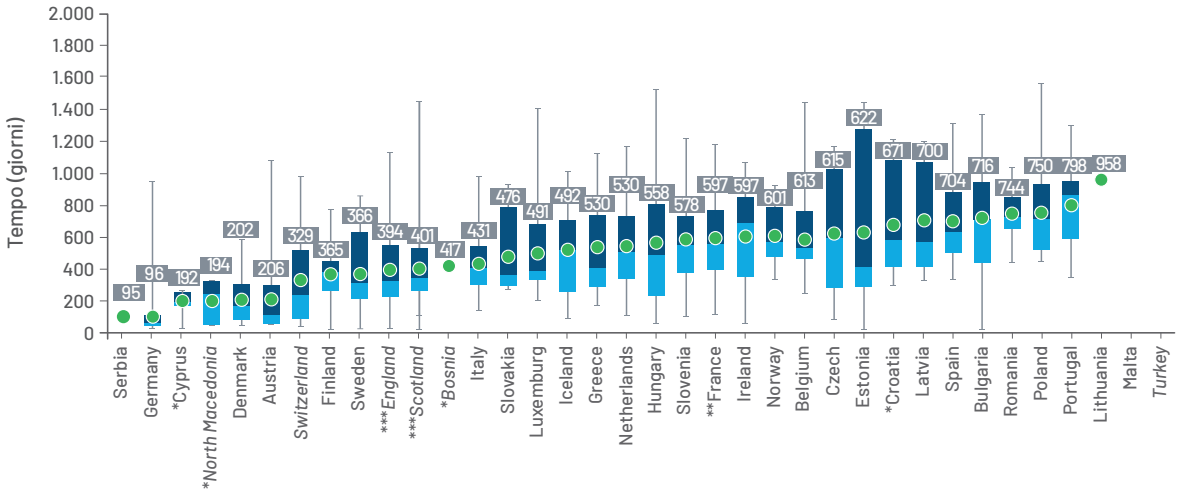


fig. 2 | **Tempo dall'approvazione centralizzata alla disponibilità farmaci orfani (2019-2022)**



autorizzazioni con dati incompleti in presenza di bisogni clinici rilevanti. In Italia, la L. 189/2012 permette la commercializzazione anticipata in classe Cnn, la L. 98/2013 accelera l'iter per l'approvazione dei farmaci, e la L. 648/1996 consente, in particolari condizioni, l'erogazione di farmaci non ancora autorizzati sul territorio nazionale. Il Fondo AIFA del 5% supporta inoltre l'accesso a terapie innovative per pazienti con patologie gravi.

L'analisi comparativa degli enti regolatori europei mostra approcci decisionali differenti. In Italia, la Commissione Scientifica ed Economica (CSE) (3) integra valutazione clinica ed economica.

Essa considera efficacia, sicurezza, costo-efficacia e impatto sul SSN, includendo anche la negoziazione del prezzo. Questo modello centralizzato facilita il coordinamento delle decisioni e riduce la distanza tra valutazione scientifica e decisione di rimborso.

In Germania, il sistema del G-BA (4) distingue nettamente tra valutazione clinica ed economica: i farmaci innovativi sono valutati in base al beneficio aggiuntivo rispetto allo standard of care, e il livello di beneficio determina le successive negoziazioni di prezzo e rimborso.

In Francia, la Haute Autorité de Santé (HAS)(5) si basa su un sistema di valutazione graduale (ASMR) per stimare il miglioramento apportato da un nuovo medicinale rispetto alle alternative disponibili, orientando così le decisioni di rimborso.

*Nel Regno Unito, il National Institute for Health and Care Excellence (NICE) (6) integra valutazione clinica ed economica, basando le decisioni di rimborso su soglie di costo per QALY (quality-adjusted life year), rendendo esplicito il criterio di costo-efficacia. Nei Paesi Bassi, lo Zorginstituut Nederland combina HTA e linee guida cliniche, lasciando però maggiore autonomia alle assicurazioni sanitarie nella fase di implementazione. Secondo la European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations, tra il 2019 e il 2022 sono stati resi disponibili in Italia 129 nuovi farmaci, pari a oltre il 77% di quelli autorizzati a livello europeo (7). Permangono tuttavia forti disuguaglianze: Spagna, Portogallo e Serbia, per esempio, superano i 650 giorni. Al contrario, con una media di 126 giorni, la Germania garantisce un accesso molto più rapido (**Fig. 2**). Queste differenze dipendono da vari fattori, tra cui la velocità delle valutazioni nazionali, la richiesta di evidenze aggiuntive e le strategie di negoziazione.*

Il sistema europeo, dall'approvazione di un farmaco alla sua effettiva disponibilità sul mercato, si basa su un equilibrio tra armonizzazione metodologica e

L'efficacia del sistema europeo richiede equilibrio tra armonizzazione clinica e autonomia nazionale per garantire un accesso ai farmaci sostenibile ed equo

autonomia dei singoli Stati membri. Nonostante una crescente convergenza nella valutazione clinica, persistono differenze nei modelli decisionali e nei criteri di rimborso nazionali, che determinano una variabilità nei tempi di accesso ai farmaci e nell'equità dei sistemi sanitari. Di conseguenza, l'efficacia complessiva del sistema non può essere valutata solo in termini di tempestività dell'accesso, ma dipende dalla capacità dei Paesi membri di bilanciare innovazione, sostenibilità economica ed equità.

In questa prospettiva, l'obiettivo non è accelerare l'immissione in commercio, ma garantire un accesso appropriato, efficace e sostenibile alle nuove terapie.

Bibliografia

1. Popoli P, Marrocco W, Ponzianelli A, et al. From Regulatory framework to practice: the EU HTA Regulation 2021/2282, AIFA role and interactions with developers: processes, interfaces, expectations. Glob Reg Health Technol Assess. 2025;12:245-248.
2. https://www.ema.europa.eu/en/committees/committee-medicinal-products-human-use-chmp
3. Regolamento_CSE_09.03.2026.
4. https://www.g-ba.de/english/
5. https://www.has-sante.fr/
6. https://www.nice.org.uk/
7. White Paper Centro Studi IQVIA Italia. Studio IQVIA EFPIA Patient W.A.I.T. Tasso e tempi di accesso dei farmaci orfani innovativi in Italia: https://www.iqvia.com/-/media/iqvia/pdfs/italy/white-paper/studio-iqvia-efpia-patient-wait.pdf

MR la Rivista

La Rivista Italiana delle Malattie Rare

Una proposta educazionale a 360°:

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



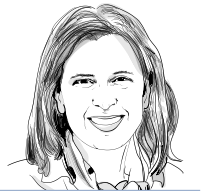
“Ogni numero della **Rivista** è collegato ad una **FAD** (Formazione a Distanza), con erogazione dei **crediti formativi ECM**



www.malattierare.eu

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

Linfoadeniti necrotizzanti recidivanti e aortite come esordio di istiocitosi sistemica *BRAF*-mutata



Luisa Brussino
SCDU Immunologia e allergologia - AO Ordine Mauriziano di Torino, Dipartimento di Scienze Mediche - Università di Torino

Una donna di 54 anni, con anamnesi di carcinoma mammario trattato nel 2016 con mastectomia, chemioterapia e ormonoterapia in corso, tiroidite autoimmune, xerostomia/xeroftalmia, diverticolosi del colon e neoplasia papillare mucinosa intraduttale (IPMN) pancreatica accedeva in Pronto Soccorso a luglio 2024 per persistenza di tumefazione dolente in sede laterocervicale sx.

Da settembre 2023 comparsa di tumefazione sottomandibolare sinistra, inizialmente interpretata come adenopatia reattiva. Tra febbraio e luglio 2024, il quadro evolveva con recidive di tumefazione laterocervicale sinistra, ascessualizzazione, febbre e incremento degli indici di flogosi. Venivano eseguiti ripetuti drenaggi; gli esami colturali risultavano ripetutamente positivi per MSSA, con buona risposta clinica e laboratoristica alla terapia con oxacillina.

La TC collo-torace documentava raccolta laterocervicale, edema parotideo omolaterale e ispessimento delle pareti aortiche (**Fig. 1**). La PET total body mostrava captazione lineare lungo l'aorta, suggestiva di aortite attiva, associata a ipercaptazione retroparotidea sinistra, pancreatica, del colon destro/ultima ansa ileale, di multiple stazioni linfonodali e del compartimento osteomidollare (**Fig. 2**).

TC e PET documentavano aortite attiva e flogosi multiorgano coinvolgente ghiandole, linfonodi, apparato digerente e compartimento osteomidollare

A maggio 2024 la paziente veniva sottoposta a scialoadenectomia sottomandibolare sinistra e linfoadenectomia di I livello Ib: l'esame istologico evidenziava inizialmente linfoadenite reattiva necrotizzante.

La revisione anatomo-patologica descriveva successivamente linfoadenite a impronta follicolare con aspetti xantogranulomatosi; il rapporto IgG/IgG4 era 8:1, con fino a 30 cellule IgG4+ per HPF, in assenza di criteri diagnostici per malattia IgG4-cor-

fig. 1 | **Tumefazione laterocervicale sx all'esordio**

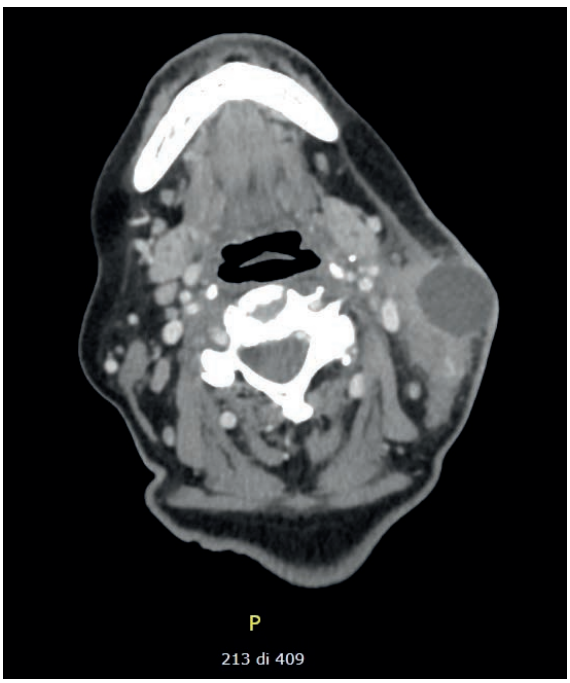
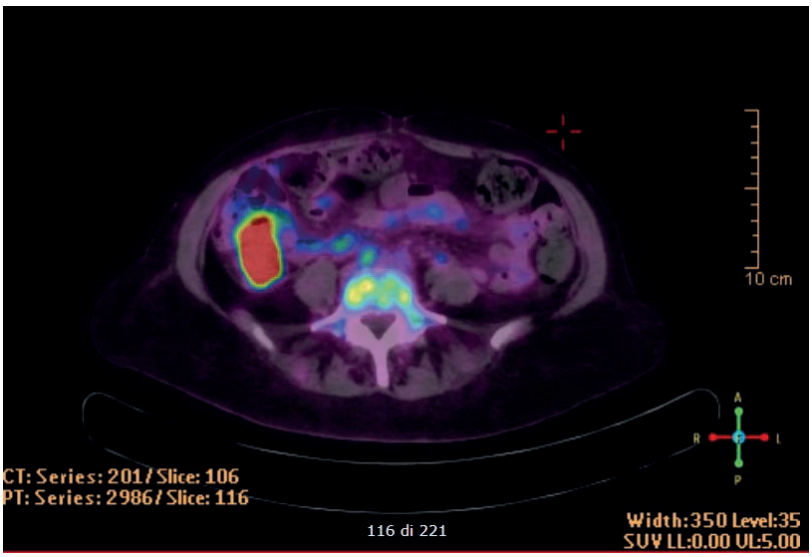
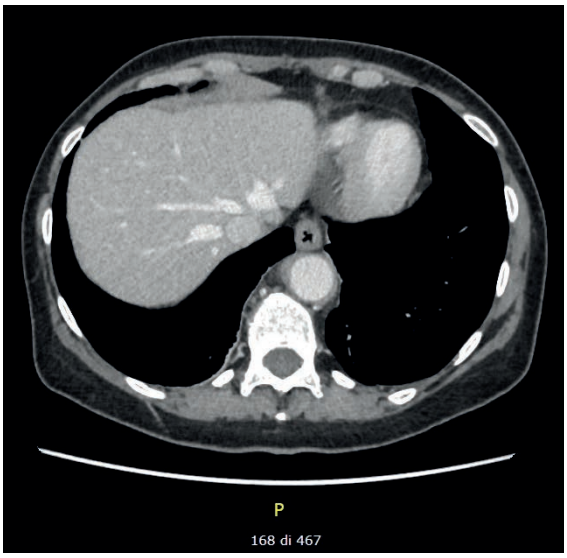


fig. 2 | **Iperfissazione del tracciante PET 18F FDG a livello dell'adenopatia paracecale**



relata. Anche le IgG4 sieriche risultavano nei limiti. Lo screening infettivologico esteso risultava negativo, così come ANA, ENA e MPO; presente c-ANCA a basso titolo con anti-PR3 borderline. La TC torace-addome evidenziava ispessimento concentrico "a manicotto" dell'aorta, esteso ai principali rami,

fig. 3 | **Manicotto periaortico evidenziato alla TC addome con mdc**



La mutazione dell'esone 15 del gene BRAF e la positività per CD1a confermavano la diagnosi di istiocitosi a cellule di Langerhans

associato a tessuto ipodenso peri-renale, adenopatie peri-aortiche e mesenteriali, alterazioni dell'ultima ansa ileale e diffusa iperdensità osteomidollare (**Fig. 3**).
La colonscopia era macroscopicamente negativa; le biopsie ileali documentavano infiltrato infiammatorio linfo-plasmacellulare con focale componente granulocitaria. La citologia di adenopatia pericecale mostrava processo infiammatorio necrotizzante colliquativo-ascessuale, in assenza di cellule neoplastiche. La biopsia osteomidollare escludeva una sindrome mielodisplastica e una proliferazione a cellule di Langerhans nel campione esaminato. Il follow-up oncologico della pregressa neoplasia mammaria risultava negativo.
La rivalutazione del preparato linfonodale documentava mutazione dell'esone 15 del gene *BRAF*; la successiva integrazione morfologica e immunoistochimica, con positività per CD1a, orientava verso istiocitosi a cellule di Langerhans (LCH).

Diagnosi

Il caso è compatibile con istiocitosi sistemica *BRAF*-mutata, con quadro finale più suggestivo per LCH multisistemica. Tuttavia, la distribuzione radiologica, con interessamento peri-aortico e peri-renale ("coated aorta/coated kidney"), e gli aspetti xantogranulomatosi pongono il problema della diagnosi differenziale con sindrome di Erdheim-Chester (ECD) o con una possibile forma overlap.
Il primo nodo clinico è stato distinguere le sovrainfezioni batteriche da una patologia sistemica sottostante: le ripetute positività per MSSA spie-

L'integrazione di vemurafenib e anakinra ha risolto il quadro clinico; analisi molecolari e istologiche sono decisive per diagnosticare istiocitosi sistemiche atipiche

gavano la componente suppurativa, ma non il pattern multiorgano. Il secondo nodo clinico è stato il corretto inquadramento dell'aortite PET-positiva, reperto che, in associazione a tessuto peri-renale, adenopatie necrotizzanti e captazione osteomidollare, impone di considerare anche le istiocitosi sistemiche. Determinante è risultata l'integrazione tra imaging whole-body, revisione istologica, immunofenotipo e biologia molecolare.
Diagnosi differenziali prese in considerazione sono state la malattia IgG4-correlata, non supportata da istologia e sierologia; una vasculite dei grossi vasi, insufficiente a spiegare il coinvolgimento multisistemico; infezioni croniche, che sono state escluse dal work-up microbiologico esteso; ed infine un linfoma o una neoplasia occulta, non sostenuti dagli accertamenti effettuati.

Trattamento

La paziente ha intrapreso terapia con vemurafenib, con iniziale ottima risposta clinica e strumentale, ma persistenza di elevati indici di flogosi. È stato pertanto associato in seguito anakinra, con normalizzazione degli indici di flogosi e miglioramento del quadro clinico globale.

Considerazioni conclusive

Questo caso mostra come linfoadeniti necrotizzanti recidivanti e scialoadeniti suppurative possano rappresentare la modalità di esordio di una istiocitosi sistemica. In presenza di aortite PET-positiva, tessuto peri-renale e coinvolgimento multiorgano, il sospetto diagnostico deve estendersi oltre le ipotesi infettive, autoimmuni e neoplastiche più comuni. La revisione anatomo-patologica centralizzata e l'analisi molecolare sono state decisive per l'inquadramento diagnostico e per l'eventuale successiva impostazione terapeutica mirata.

Bibliografia

- Badalian-Very G, Vergilio JA, Degar BA, et al. Recurrent BRAF mutations in Langerhans cell histiocytosis. Blood. 2010;116(11):1919-23.
- Diamond EL, Dagna L, Hyman DM, et al. Consensus guidelines for the diagnosis and clinical management of Erdheim-Chester disease. Blood. 2014;124(4):483-92.
- Goyal G, Tazi A, Go RS, et al. International expert consensus recommendations for the diagnosis and treatment of Langerhans cell histiocytosis in adults. Blood. 2022;139(17):2601-2621.
- Haroche J, Charlotte F, Arnaud L, et al. High prevalence of BRAF V600E mutations in Erdheim-Chester disease but not in other non-Langerhans cell histiocytoses. Blood. 2012;120(13):2700-3.
- Haroche J, Cohen-Aubart F, Amoura Z. Erdheim-Chester disease. Blood. 2020;135(16):1311-1318.
- Rodriguez-Galindo C, Allen CE. Langerhans cell histiocytosis. Blood. 2020;135(16):1319-1331.

IpoPTH post-chirurgico complesso: dal fallimento della terapia convenzionale alla stabilizzazione metabolica con palopegteriparatide



Elena Castellano
SC di Endocrinologia, Diabetologia e Metabolismo, Ospedale Santa Croce e Carle di Cuneo

Vittorio, uomo di 54 anni, presenta una storia clinica complessa caratterizzata da insufficienza renale cronica diagnosticata all'età di 25 anni e trattata con dialisi peritoneale fino al 2004, anno in cui è stato sottoposto a trapianto renale da donatore vivente. Alcuni mesi prima del trapianto renale veniva sottoposto ad intervento di paratiroidectomia per sviluppo di iperparatiroidismo terziario (exeresi di 3 paratiroidi).

Da allora il compenso calcico è stato sempre molto difficile per scarsa tolleranza a integrazione calcio e magnesio per sviluppo di sintomi gastrointestinali invalidanti. Il decorso è stato contrassegnato da episodi ricorrenti di ipocalcemia sintomatica, con necessità di supplementazione endovenosa e ripetuti accessi in day hospital. Nonostante terapia orale massimale con calcio (fino a 8 g/die), calcitriolo e magnesio, tra il 2008 e il 2018 si sono verificati almeno quattro ricoveri per crisi tetaniche.

Dal 2018 è stato posto in terapia con teriparatide 1-34 20 µg sottocute bis in die previo PT elenco 648 (GU 17-8-2017) con beneficio solo parziale: il paziente ha infatti sviluppato lievi reazioni cutanee ad alcune formulazioni proposte e pertanto è stato necessario modificare più volte la prescrizione. Anche in corso di teriparatide 1-34 il compenso è rimasto comunque subottimale, e la compliance terapeutica è stata inficiata dalle reazioni riportate. Vittorio nel 2025 è stato ricoverato per ipercalcemia severa (Ca totale corretto 14 mg/dl) e dopo alcuni mesi per ipocalcemia severa (Ca totale corretto 6.5 mg/dl). Tutto ciò ha avuto un notevole impatto sulla qualità di vita del paziente.

A seguito della recente decisione di AIFA che, nel febbraio 2026, ne ha autorizzato la rimborsabilità per i pazienti adulti con ipoparatiroidismo cronico non adeguatamente controllati dalla terapia convenzionale da teriparatide o con controindicazioni allo stesso, nel marzo successivo Vittorio ha potuto accedere a palopegteriparatide; il trattamento è stato quindi avviato e titolato settimanalmente secondo scheda tecnica. Nel nostro caso, dopo un primo incremento a 21 µg, il dosaggio è stato sempre confermato, la calcemia è rientrata prontamente e stabilmente, in assenza di supplementi di calcio o vitamina D attiva.

L'ipoparatiroidismo è una malattia rara da deficit di PTH che causa squilibri elettrolitici, danni neuromuscolari, renali e calcificazioni extrascheletriche

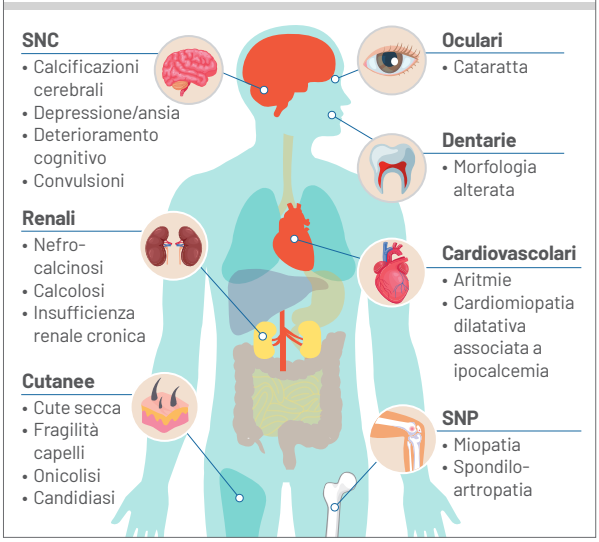
L'ipoparatiroidismo

L'ipoparatiroidismo (ipoPTH) è una malattia rara causata da un deficit totale o parziale di secrezione di paratormone (PTH). Attraverso la sua azione diretta su ossa e reni e l'azione indiretta sull'intestino, il PTH è il principale regolatore dell'equilibrio calcio-fosforo nell'organismo. L'ipoPTH si caratterizza per ipocalcemia, iperfosfatemia, ridotti livelli di calcitriolo, elevata escrezione frazionata di calcio nelle urine e basso turnover osseo rispetto ai valori normali per età e sesso. Di conseguenza, gli individui con ipoPTH possono manifestare irritabilità neuromuscolare e deficit cognitivi, nonché

Con l'avvio della terapia con palopegteriparatide il paziente ha raggiunto una pronta normalizzazione dei valori di calcemia e un miglioramento notevole della qualità di vita

complicanze renali e calcificazioni extrascheletriche (**Fig. 1**). Anche la qualità della vita correlata alla salute, la funzionalità fisica e il benessere psicologico possono essere compromessi. In circa il 75% dei casi insorge come conseguenza di interventi chirurgici a carico di tiroide o paratiroidi; l'ipoPTH è considerato permanente quando si protrae per oltre dodici mesi dopo l'intervento chirurgico.

fig. 1 | **Complicanze cliniche e organi coinvolti**



Trattamento

La terapia convenzionale per la gestione dell'ipoPTH include vitamina D attiva e calcio. Secondo le linee guida del 2022 del Secondo Workshop Internazionale, il trattamento con terapia convenzionale è suggerito come terapia di prima linea per aumentare il calcio sierico fino all'intervallo target e alleviare i sintomi dell'ipocalcemia, evitando al contempo l'ipercalciuria per ridurre il rischio di malattia renale.

Sebbene la terapia convenzionale miri ad alleviare l'ipocalcemia e i suoi sintomi, non ripristina la normale fisiologia del PTH ed è associata a complicanze a lungo termine, tra cui nefrocalcinosi, nefrolitiasi e disfunzione renale. Negli anni sono state studiate terapie sostitutive con PTH (1-34 e 1-84), limitate però dalla breve emivita e da un possibile impatto sul rimaneggiamento osseo.

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 quotidiana, mimando la secrezione fisiologica del PTH. Le principali raccomandazioni terapeutiche prevedono:

- Prima dell'inizio la 25OH vitamina D sierica dovrebbe rientrare nell'intervallo normale e il calcio sierico dovrebbe essere stabile e rientrare o essere leggermente inferiore all'intervallo normale.
- La dose iniziale raccomandata è di 18 µg una volta al giorno con successivi aggiustamenti della dose con incrementi di 3 µg ogni 7 giorni. L'intervallo della dose è compreso tra 6 e 60 µg al giorno.
- Quando si inizia il trattamento, la dose di vitamina D attiva o degli integratori di calcio deve essere aggiustata secondo scheda tecnica.

Conclusioni

Vittorio ha potuto finalmente avviare la prima terapia sostitutiva per l'ipoparatiroidismo con una pronta normalizzazione dei valori di calcemia ed un notevole impatto sulla qualità di vita personale e familiare.

Il caso evidenzia come, nei pazienti con controllo metabolico instabile e scarsa tolleranza alla terapia convenzionale, l'introduzione di un analogo del PTH a lunga durata d'azione possa rappresentare una soluzione efficace per il raggiungimento di un equilibrio clinico stabile.

Bibliografia

- Silva BC. Skeletal and nonskeletal consequences of hypoparathyroidism. Arch Endocrinol Metab. 2022 ;66(5):642-650.
- Vokes T. Quality of life in hypoparathyroidism. Bone. 2019;120:542-547.
- Shoback DM, Bilezikian JP, Costa AG, et al. Presentation of Hypoparathyroidism: Etiologies and Clinical Features. J Clin Endocrinol Metab. 2016;101(6):2300-12.
- Khan AA, Bilezikian JP, Brandi ML, et al. Evaluation and management of hypoparathyroidism summary statement and guidelines from the second international workshop. J Bone Miner Res. 2022;37(12):2568-85.
- Clarke B, Aziz Khan A, Ruth Rubin M, et al. OR23-05 Log-term Efficacy And Safety Of Transcon PTH In Adults With Hypoparathyroidism: 52-week Results From The Open-label Extension Of The Phase 3 Pathway Trial. J Endocr Soc. 2023;7(Suppl 1):bvad114.563.

Calcificazione caseosa dell'anulus mitralico: diagnosi radiologica differenziale di una rara massa cardiaca pseudo-neoplastica



Giancarlo Gismondo Velardi
UOC Diagnostica per Immagini, Ospedale San Vincenzo, Azienda Sanitaria Provinciale Messina, Taormina

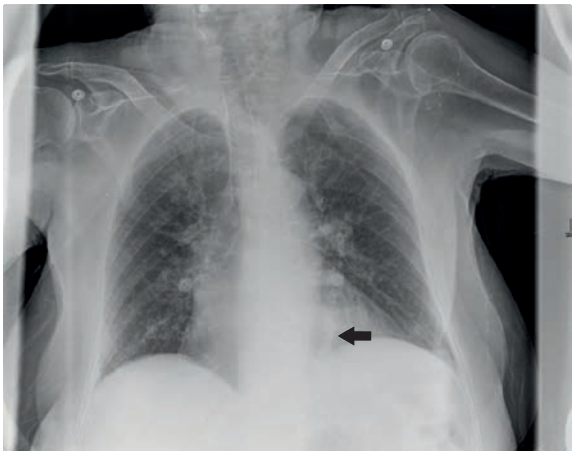
Paziente di sesso femminile, 88 anni, ipertesa, affetta da iperuricemia e portatrice di protesi valvolare aortica impiantata transcatetere (TAVI), che giunge al Pronto Soccorso per riferito dolore toracico.
Esame obiettivo: murmure vescicolare abolito alle basi; non edemi declivi; attività cardiaca ritmica; toni validi; soffio mitralico 2/6; polsi radiali simmetrici e normosfigmici. ECG: ritmo sinusale a FC 68/min; normale conduzione AV; deviazione assiale sinistra (DAS); alterazioni aspecifiche della ripolarizzazione ventricolare.
La radiografia del torace dimostra un'opacità calcifica pseudo-addensante in sede retrocardiaca sinistra (**Fig. 1**).
L'approfondimento mediante esame TC senza mezzo di contrasto (**Fig. 2**) dimostra la presenza di modesto versamento pleurico bilaterale e di una massa calcifica con core ipodenso che coinvolge estesamente la valvola mitralica e che sporge nell'atrio sinistro, reperto da riferire a calcificazione caseosa.
Data la benignità del caso, la paziente non è stata sottoposta a trattamento chirurgico, ma ha proseguito la terapia con farmaci antipertensivi.

La calcificazione caseosa dell'anulus mitralico è una rara variante calcifica senile, spesso confusa con ascessi o neoplasie cardiache

Calcificazione caseosa dell'anello mitralico: inquadramento clinico e patogenesi

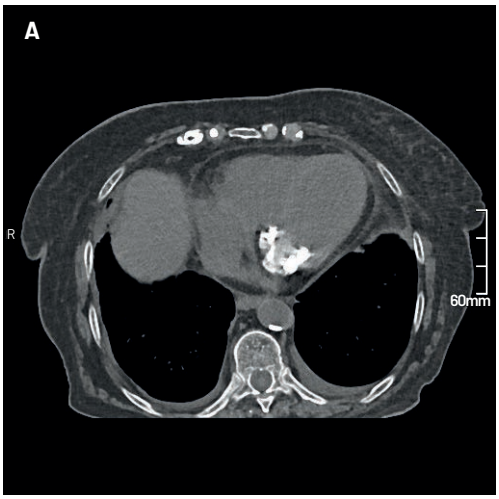
La calcificazione caseosa o necrosi liquefattiva dell'anello mitralico si riferisce a una massa cardiaca calcificata che rappresenta una rara variante della calcificazione dell'anello mitralico, a volte erroneamente diagnosticata come un ascesso o una neoplasia cardiaca.
La calcificazione caseosa dell'anello mitralico è un reperto raro che si riscontra più frequentemente in pazienti di età superiore ai 60 anni. È stata descritta in meno dell'1% dei pazienti con calcificazione

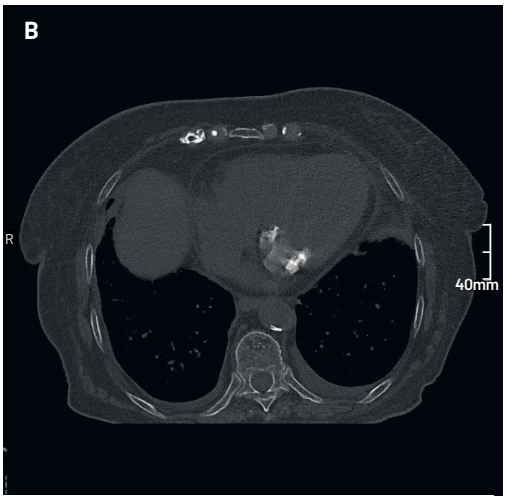
fig. 1 | **Radiografia del torace eseguita in decubito supino nella proiezione AP**



Si rileva una formazione calcifica in sede retrocardiaca sinistra (freccia)

fig. 2 | **TC torace con filtro di ricostruzione per mediastino (A) e per osso (B)**





È ben apprezzabile una massa calcifica con core ipodenso che coinvolge estesamente la valvola mitralica e sporge parzialmente nell'atrio di sinistra, reperto riferibile a calcificazione caseosa dell'anulus mitralico.
Si rileva inoltre modesto versamento pleurico bilaterale.

Istologicamente presenta materiale amorfo eosinofilo, infiltrato infiammatorio di macrofagi e linfociti, aree di necrosi e calcificazioni

anulare mitralica, ovvero in meno dello 0,1% della popolazione. All'esame ecocardiografico sembra essere più comune nelle donne (1-5). Negli studi autoptici, è stata riscontrata in circa il 2,7% dei casi con calcificazione anulare mitralica (1,4). Tra i fattori predisponenti ricordiamo malattie renali in stadio terminale, ipertensione arteriosa, ipercolesterolemia, osteoporosi postmenopausale, stenosi aortica, cardiomiopatia ipertrofica.
Tale condizione è anche detta "tumore a dentifricio" perché dal punto di vista anatomo-patologico la calcificazione anulare mitralica caseosa è caratterizzata da liquefazione e caseificazione, con materiale caseoso lattiginoso simile al dentifricio avvolto da un guscio calcificato. Dal punto di vista istologico si annoverano tre caratteristiche: materiale acellulare amorfo eosinofilo con aree mixoidi e degenerazione ialina; infiltrato infiammatorio circostante di macrofagi e linfociti; calcificazioni e zone di necrosi (1,6,7).
L'eziologia esatta è sconosciuta, ma si ritiene che nella patogenesi abbia un ruolo un alterato metabolismo del fosfato di calcio.

Diagnosi differenziale e ruolo delle metodiche di imaging

All'ecocardiografia appare come una massa ecodensa, rotonda, contenente aree centrali iperecogene simili alla liquefazione, senza segnali di flusso alla valutazione ecocolor-Doppler (8). Tale metodica consente inoltre di valutare la localizzazione e l'estensione della massa calcificata rispetto alla valvola mitrale, nonché segni di rigurgito. Di solito, i lembi della valvola mitrale e le corde tendinee non sono interessati (9).
Nei casi più gravi, la calcificazione può progredire nell'area sottovalvolare, al di sotto del lembo posteriore, ed invadere il lembo e la parete miocardica. Ciò potrebbe portare a un'ostruzione del flusso ventricolare sinistro.
La risonanza magnetica dimostra una massa ipointensa a forma di salsicciotto in una posizione perianulare adiacente all'anello mitralico.

Gestione clinica e implicazioni terapeutiche

La calcificazione caseosa dell'anulus mitralico è considerata una condizione benigna, diagnosticata incidentalmente e che generalmente si risolve spontaneamente diventando una normale calcificazione dell'anulus mitralico. Può recidivare dopo l'escissione chirurgica, ma può anche causare complicanze e non esiste un univoco consenso sulla sua gestione (1).

Tra le complicanze ricordiamo l'embolizzazione sistemica, la presenza di un flusso diastolico anomalo attraverso la valvola mitrale, stenosi o rigurgito mitralico di grado lieve, anomalie di conduzione quando la calcificazione è localizzata vicino al sistema di conduzione atrioventricolare. Raramente può causare grave rigurgito mitrale acuto e shock cardiogeno (10).
Salvo complicazioni, i pazienti possono essere sottoposti a follow-up o trattati farmacologicamente con diuretici (10).
L'intervento chirurgico deve essere preso in considerazione in caso di disfunzione valvolare mitralica (stenosi o rigurgito) o eventi embolici sistemici, o se non è possibile escludere altri tumori cardiaci (1,2). In questo caso, la sostituzione è preferibile alla riparazione della valvola mitrale (1).

La diagnosi differenziale è cruciale per evitare interventi non necessari, distinguendo questa condizione benigna da neoplasie o ascessi cardiaci

Tuttavia, la diagnosi differenziale della calcificazione caseosa mitralica rappresenta un passaggio cruciale nella valutazione all'imaging, poiché la sua presentazione può mimare condizioni più gravi e potenzialmente letali, come neoplasie o ascessi cardiaci. Pertanto, è fondamentale riconoscere accuratamente la calcificazione caseosa mitralica e differenziarla da tali entità patologiche, al fine di evitare interventi chirurgici non necessari e garantire un eventuale trattamento appropriato.

Bibliografia

1. Elgendy IY, Conti CR. Caseous calcification of the mitral annulus: a review. Clin Cardiol. 2013 Oct;36(10):E27-31.
2. Pradella S, Verna S, Addeo G, et al. Caseous Calcification of the Mitral Annulus. J Radiol Case Rep. 2019;13(1):1-10.
3. Deluca G, Correale M, Ieva R, et al. The incidence and clinical course of caseous calcification of the mitral annulus: a prospective echocardiographic study. J Am Soc Echocardiogr. 2008;21(7):828-33.
4. Pomerance A. Pathological and clinical study of calcification of the mitral valve ring. J Clin Pathol. 1970;23(4):354-61.
5. Michałowska I, Szymański P, Kwiatek P,et al. Caseous calcification of the mitral annulus - the complementary role of computed tomography and transthoracic echocardiogram. Pol J Radiol. 2018;83:e621-e626.
6. Masuda S, Motoyoshi N, Ito K, et al. Surgical removal of calcified amorphous tumor localized to mitral valve leaflet without mitral annular calcification. Surg Case Rep. 2015;1(1):39.
7. Streian CG, Lascu A, Şoşdean R, et al. Chameleonic appearance of caseous calcification of the mitral valve - still a problem for its appropriate management. Rom J Morphol Embryol. 2020;61(2):545-550.
8. Rodella L, Zanini G, Piluso S, Et al. Calcificazione caseosa dell'anulus mitralico: caso clinico e revisione della letteratura. G Ital Cardiol 2022;23(11):872-875.
9. Bitar ZI, Maadarani OS, Rajendran H, et al. Caseous Calcification of the Mitral Annulus: Mimicking A Cardiac Mass. Eur J Case Rep Intern Med. 2023;10(9):004000.
10. Dulgheru R, Radermecker M, Hans G, et al. Caseous calcification of the mitral annulus: an uncommon cause of acute mitral regurgitation. Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2021;22(5):e19.

La sindrome di Wiedemann-Steiner



Greta Carabelli[1], Angelo Selicorni[2]
[1]Scuola di specializzazione in Pediatria, Ospedale F. Del Ponte, Università degli studi dell'Insubria, Varese;
[2]UOC di Pediatria, Centro Fondazione Mariani per il Bambino Fragile, ASST Lariana, Como

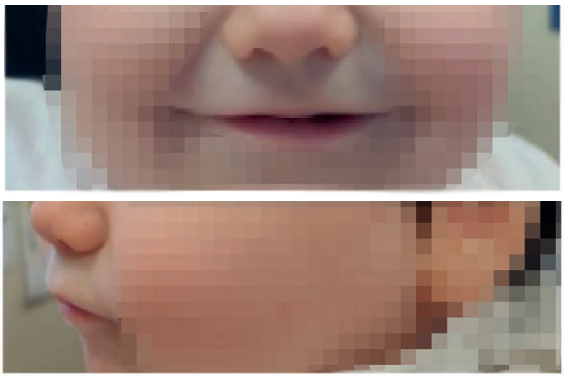
M. giunge alla nostra osservazione all'età di 9 mesi per ritardo di crescita con deflessione dei percentili staturo-ponderali dal 3°- 4° mese di vita. All'esame obiettivo presenta parametri auxologici inferiori al 3° percentile (peso 6,26 kg; lunghezza 63 cm; circonferenza cranica 41 cm). Il volto è caratterizzato da rime palpebrali lievemente inclinate verso il basso, radice nasale depressa e punta nasale con narici anteverse (Fig. 1). Si rileva inoltre lieve ipertricosi lombare. Non sono presenti discromie cutanee né asimmetrie degli arti inferiori; mani e piedi appaiono nella norma.

M. è figlia unica di genitori sani non consanguinei, con anamnesi familiare negativa per patologie genetiche. In anamnesi materna si segnala pregressa infezione da HCV in remissione spontanea. È nata a 38+6 settimane da parto eutocico e gravidanza normodecorsa. I parametri auxologici alla nascita erano nei limiti (peso 3250 g, lunghezza 48 cm, circonferenza cranica 34 cm; APGAR 10/10). In epoca neonatale ha presentato un singolo episodio di desaturazione. Fin dai primi mesi di vita si segnala alimentazione difficoltosa, con iniziali problemi nell'allattamento trattati con frenulectomia, con beneficio parziale. Lo svezzamento è stato avviato a 6 mesi; viene riferita precoce interruzione del pasto con rifiuto del cibo. Non sono presenti disfagia né sintomi suggestivi di reflusso gastroesofageo. È riferita stipsi. L'accrescimento è risultato regolare nei primi tre mesi, con successivo rallentamento ponderale e staturale. Lo sviluppo psicomotorio appare nei limiti per età. La paziente aveva già eseguito valutazione neuropsichiatrica infantile con ecografia transfontanellare nella norma, valutazione endocrinologica con TSH nei limiti e IGF1 non dosabile, con indicazione a follow-up dietetico, e visita gastroenterologica con screening per celiachia negativo. In considerazione del ritardo di crescita associato a dismorfismi facciali e ipertricosi, è stata posta indicazione a sequenziamento dell'intero esoma (WES trio). L'analisi ha evidenziato una variante patogenetica in eterozigosi del gene *KMT2A*, associata alla sindrome di Wiedemann-Steiner.

Il quadro clinico di M., caratterizzato da ritardo di crescita postnatale, dismorfismi facciali, difficoltà alimentari e ipertricosi, risulta coerente con il fenotipo descritto nella sindrome. Alla luce della diagnosi,

Nel caso di M., il sequenziamento dell'esoma (WES trio) ha identificato una variante del gene KMT2A, confermando la diagnosi di sindrome di Wiedemann-Steiner

fig. 1 | **M. all'età di 9 mesi**



è stata eseguita valutazione cardiologica con riscontro di dotto arterioso pervio (PDA) di piccole dimensioni ed è stato programmato follow-up neuropsichiatrico per monitoraggio dello sviluppo.

La sindrome di Wiedemann-Steiner

La sindrome di Wiedemann-Steiner (WSS) è una patologia genetica estremamente rara causata da varianti patogenetiche del gene *KMT2A*. La sua prevalenza esatta non è ben definita in Italia o a livello globale perché mancano registri epidemiologici specifici e spesso la sindrome viene sottodiagnosticata o scambiata per altre condizioni. La WSS è caratterizzata da un ampio spettro di manifestazioni, tra cui disabilità intellettiva, ritardo dello sviluppo psicomotorio, deficit di crescita prenatale e postnatale, ipertricosi, tratti somatici peculiari e, in maniera meno costante, anomalie congenite di entità e severità variabili.

Elementi clinici di sospetto diagnostico

Ad oggi non sono stati formulati criteri clinici diagnostici specifici per la sindrome. Elementi clinici di sospetto diagnostico sono tratti peculiari del volto (sopracciglia folte e ciglia lunghe, fessure palpebrali strette e inclinate verso il basso, telecanto, ipertelorismo, radice nasale ampia con punta bulbosa e labbro superiore sottile), ritardo dello sviluppo psicomotorio e disabilità intellettiva di grado variabile, generalmente lieve-moderato. È inoltre frequente un'ipertricosi diffusa, che può interessare diverse regioni corporee, in particolare la superficie antecubitale, tanto da essere considerata in passato un segno patognomonico della sindrome.

Sviluppo intellettivo e fenotipo comportamentale

La WSS è caratterizzata da un ritardo globale dello sviluppo, che interessa sia le abilità psicomotorie sia quelle cognitive, spesso associato a ipotonia e a un'acquisizione tardiva delle principali tappe evolutive. La disabilità intellettiva è di grado variabile, generalmente lieve o moderata: alcuni individui possono essere non verbali, mentre la maggior parte necessita di supporto educativo individualizzato ma può raggiungere in età adulta un buon livello di autonomia, talvolta anche lavorativa. Sul piano comportamentale, i pazienti presentano spesso un atteggiamento socievole e collaborativo; tuttavia, in alcuni casi possono emergere difficoltà nella regolazione emotiva con crisi di rabbia e comportamenti auto- o etero-aggressivi in situazioni di forte stress. In una percentuale minore possono essere presenti caratteristiche riconducibili ai disturbi dello spettro autistico o tratti di iperattività e deficit dell'attenzione, che tendono ad emergere in età adolescenziale.

La WSS è caratterizzata da bassa statura, ipertricosi, dismorfismi facciali, problemi comportamentali, ritardo dello sviluppo e disabilità intellettiva

Dati auxologici

La WSS è spesso associata a un ritardo della crescita prenatale e postnatale, evidente già nel primo anno di vita, con basso peso alla nascita e crescita inferiore ai percentili attesi. Molti pazienti presentano inoltre ipotonia e difficoltà alimentari, che contribuiscono ad aggravare il quadro. Più della metà degli individui sviluppa bassa statura nei primi anni di vita, mentre circa un terzo presenta microcefalia. In alcuni casi il quadro di alterazione della crescita si esprime anche attraverso un ritardo di maturazione ossea, mentre più raramente si associa anche a un deficit dell'ormone della crescita.

Malformazioni e complicanze

L'aspetto malformativo della condizione include variabilmente: difetti cardiaci congeniti (in particolare dotto arterioso pervio e difetti settali), anomalie delle mani (brachidattilia e clinodattilia), del rachide cervicale (anomalie di fusione delle vertebre), del tratto genito-urinario (reflusso vescico-ureterale con idronefrosi, criptorchidismo), oltre a possibili anomalie cerebrali (alterazioni aspecifiche della sostanza bianca e del corpo calloso) e dentali (eruzione precoce dei denti). Dal punto di vista medico, si possono osservare: difficoltà nell'alimentazione e stipsi, quest'ultima ad esordio precoce e legata a dismotilità intestinale; anomalie oftalmologiche e difetti visivi, più comunemente in forma di difetti di rifrazione (astigmatismo o miopia); alterazioni endocrinologiche (deficit dell'ormone della crescita, adrenarca precoce ed osteopenia); raramente, anomalie del ritmo cardiaco (aritmie). Dal punto di vista neuro-

La malattia è causata dalle mutazioni del gene KMT2A *(11q23.3) nella maggior parte dei casi insorte* de novo

logico, l'epilessia è rara ma possibile, soprattutto nei casi con disabilità intellettiva più severa, con varie tipologie di crisi e occasionali forme più complesse come encefalopatia epilettica o apnee centrali. Sul piano respiratorio sono comuni le apnee ostruttive del sonno, che in alcuni casi richiedono intervento chirurgico di adenotonsillectomia. Meno comunemente, possono manifestarsi anomalie nel processo di maturazione dell'osso scheletrico (età ossea non congruente con età cronologica), oppure aumentata suscettibilità alle infezioni da deficit immunitario (più frequentemente, ipogammaglobulinemia).

Prognosi

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

Difetto genetico di base e counselling

La sindrome di Wiedemann-Steiner è una malattia genetica a trasmissione autosomica dominante causata da varianti patogenetiche del gene *KMT2A* (11q23.3), nella maggior parte dei casi insorte *de novo*. Il rischio di ricorrenza per i genitori è generalmente basso, ma lievemente superiore a quello della popolazione generale. Il rischio residuo (stimato empiricamente pari all'1%) è legato alla possibile presenza di mosaicismo germinale, ossia la coesistenza, nella linea germinale, di cellule portatrici della variante patogenetica. I soggetti portatori di una variante patogenetica hanno invece una probabilità del 50% di trasmetterla alla prole, indipendentemente dal sesso del nascituro.

Il gene *KMT2A* codifica per una istone-lisina N-metiltransferasi coinvolta nella regolazione epigenetica dell'espressione genica, in particolare attraverso la metilazione dell'istone H3K4, svolgendo un ruolo cruciale nei processi di sviluppo embrionale e differenziazione cellulare, soprattutto a livello del sistema nervoso centrale. Il meccanismo patogenetico alla base della WSS è prevalentemente una perdita di funzione di *KMT2A*, spesso dovuta a varianti troncanti o delezioni del gene.

Sostegno

Ad oggi in Italia non è attiva un'associazione dedicata; a livello internazionale sono però presenti gruppi di supporto, come il *Wiedemann-Steiner Syndrome Parents Network*, che permette a famiglie di diverse nazionalità di confrontarsi online, condividere esperienze e sostenersi reciprocamente via e-mail e gruppi Facebook. È attiva anche la *Wiedemann-Steiner Syndrome Foundation* (www.wssfoundation.org), un'organizzazione senza scopo di lucro che si occupa di divulgazione, favorisce la creazione di una comunità e promuove la ricerca scientifica, per migliorare la qualità di vita delle persone con WSS e delle loro famiglie.

Bibliografia

- Sheppard SE, Quintero-Rivera F. Wiedemann-Steiner Syndrome. 2022 May 26. In: Adam MP, Bick S, Mirzaa GM, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2026.
- Orpha.net, Sindrome di Wiedemann-Steiner: https://www.orpha.net/it/disease/detail/319182?name=Sindrome%20di%20Wiedemann-Steiner&mode=name
- Chen M, Liu R, Wu C, et al. A novel de novo mutation (p.Pro1310Glnfs*46) in KMT2A caused Wiedemann-Steiner syndrome in a Chinese boy with postnatal growth retardation: a case report. Mol Biol Rep. 2019;46(5):5555–5559.
- Sheppard SE, Campbell IM, Harr MH, et al. Expanding the genotypic and phenotypic spectrum in a diverse cohort of 104 individuals with Wiedemann-Steiner syndrome. Am J Med Genet A. 2021;185(6):1649-1665.
- Baer S, Afenjar A, Smol T, et al. Wiedemann-Steiner syndrome as a major cause of syndromic intellectual disability: A study of 33 French cases. Clin Genet. 2018;94(1):141-152.
- Feldman HR, Dlouhy SR, Lah MD, et al. The progression of Wiedemann-Steiner syndrome in adulthood and two novel variants in the KMT2A gene. Am J Med Genet A. 2019;179(2):300-305.
- Foroutan A, Haghshenas S, Bhai P, et al. Clinical Utility of a Unique Genome-Wide DNA Methylation Signature for KMT2A-Related Syndrome. Int J Mol Sci. 2022;23(3):1815.
- Aggarwal A, Rodriguez-Buritica DF, Northrup H. Wiedemann-Steiner syndrome: Novel pathogenic variant and review of literature. Eur J Med Genet. 2017;60(6):285-288.
- Castiglioni S, Di Fede E, Bernardelli C, et al. KMT2A: Umbrella Gene for Multiple Diseases. Genes (Basel). 2022;13(3):514.

Istiocitosi: novità nel trattamento farmacologico



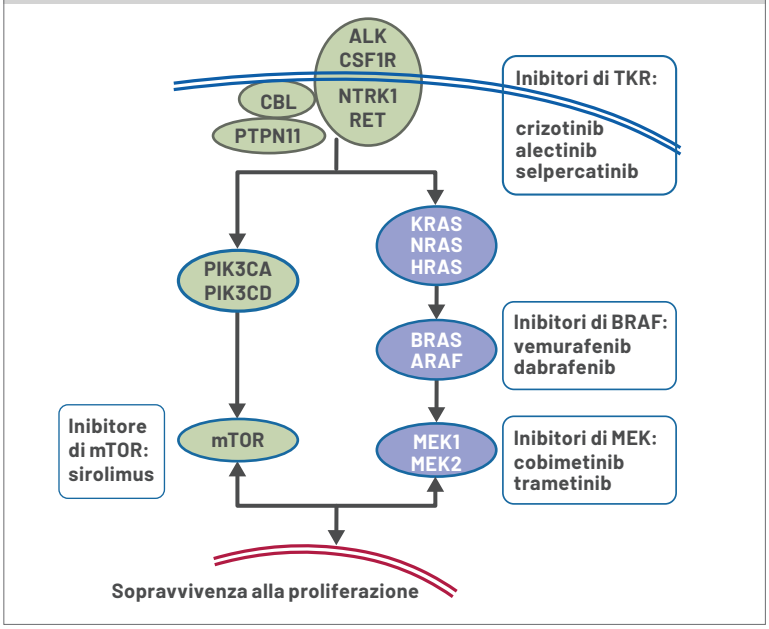
Giorgia Babaglioni[1], Davide Fassina[2], Regina Tarantini[3]
[1]SC Farmacia Aziendale ASST Spedali Civili di Brescia; [2]Dipartimento di Scienza e Tecnologia del Farmaco, Università di Torino; [3]SC Farmacie Ospedaliere ASL Città di Torino, P.O. Martini, Torino

Le istiocitosi rappresentano un gruppo eterogeneo di neoplasie mieloidi clonali caratterizzate dall'accumulo patologico di cellule istiocitarie nei tessuti. Sono principalmente classificate in forme a cellule di Langerhans (LCH) e forme non-Langerhans, tra cui la malattia di Erdheim-Chester (ECD) e possono manifestarsi a qualsiasi età, con un picco nella prima infanzia.

L'esperienza maturata in ambito pediatrico ha permesso di classificare la LCH in forme monosistemiche (SS-LCH) o multisistemiche (MS-LCH) in base al numero di organi coinvolti, orientando così l'approccio terapeutico. La terapia sistemica è indicata nelle forme multisistemiche e in specifiche localizzazioni a rischio, quali il coinvolgimento osseo multifocale, cranio-facciale o del sistema nervoso centrale (SNC) (1). Il trattamento di prima linea prevede vinblastina associata a prednisone, con una fase di induzione seguita da mantenimento fino a 12 mesi. Nei casi refrattari o con compromissione d'organo severa si ricorre a farmaci di seconda linea come citarabina o cladribina. Tuttavia, la comprensione dei meccanismi molecolari ha profondamente modificato lo scenario terapeutico (1). Infatti, la scoperta di mutazioni attivanti della via MAPK/ERK, in particolare della mutazione BRAF V600E, presente in oltre il 50% dei pazienti con LCH ed ECD e associata a forme più aggressive, ha fornito il razionale per l'impiego degli inibitori di BRAF (vemurafenib, dabrafenib) e di MEK (trametinib, cobimetinib) (**Fig. 1**) (1,2).

La scoperta di mutazioni nella via MAPK/ERK, specialmente BRAF V600E, ha rivoluzionato la terapia delle istiocitosi, consentendo l'uso mirato di inibitori di BRAF e MEK

fig. 1 | **Proteine della via di segnalazione MAPK interessate da mutazioni attivanti e relativi inibitori che hanno dimostrato beneficio clinico nei pazienti affetti da istiocitosi**



Inibitori di BRAF: efficacia clinica

Gli inibitori di BRAF hanno dimostrato elevata efficacia: nello studio VE-BASKET, condotto su adulti con LCH ed ECD, vemurafenib ha ottenuto un tasso di risposta obiettiva del 61,5%, con sopravvivenza libera da progressione superiore all'80% a oltre due anni di follow-up (3).

In ambito pediatrico, il trattamento con inibitori di BRAF ha dimostrato tassi di risposta elevati, superiori al 90%, con una rapida e significativa riduzione dell'attività di malattia (**Fig. 2**) (4).

Tuttavia, la sospensione del trattamento è frequentemente associata a recidiva, suggerendo un controllo funzionale più che un'eradicazione del clone patologico (5).

Circa la metà dei pazienti è priva della mutazione BRAF V600E ma presenta altre mutazioni attivanti della via MAPK: gli inibitori di MEK, pertanto, rappresentano una strategia terapeutica razionale, agendo a valle del pathway indipendentemente dal tipo di mutazione (6).

Il ruolo degli inibitori di MEK nelle forme indipendenti da BRAF V600

In uno studio di fase II condotto negli Stati Uniti, che ha arruolato 35 pazienti, il trattamento con cobimetinib ha determinato un tasso di risposta globale dell'89%, con risposte rapide (tempo mediano di circa 3 mesi) e coinvolgenti tutte le sedi di malattia, incluso il SNC (**Fig. 3**) (2). La durata del beneficio è risultata particolarmente rilevante: a un anno di follow-up, il 94% dei pazienti era libero da progressione, senza evidenza di resistenze acquisite e indipendentemente dal tipo di mutazione della via MAPK.

Generalmente ben tollerati, gli inibitori di BRAF e MEK possono presentare tossicità cutanee, gastrointestinali e cardiache, gestibili tramite aggiustamenti posologici o riduzioni della dose

Gestione del profilo di sicurezza e tossicità

Gli inibitori di BRAF e MEK sono generalmente ben tollerati, ma associati a eventi avversi quali tossicità cutanee, diarrea, artralgie, affaticamento, ipertensione e, per i MEK inibitori, possibile riduzione della frazione di eiezione ventricolare. Nella pratica clinica, la gestione delle tossicità prevede frequentemente riduzioni di dose o aggiustamenti posologici, che consentono di migliorare la tollerabilità mantenendo l'efficacia terapeutica (5).

fig. 2 | **Curve di sopravvivenza di Kaplan-Meier nei pazienti con malattia di Erdheim-Chester o istiocitosi a cellule di Langerhans con mutazione BRAF V600**

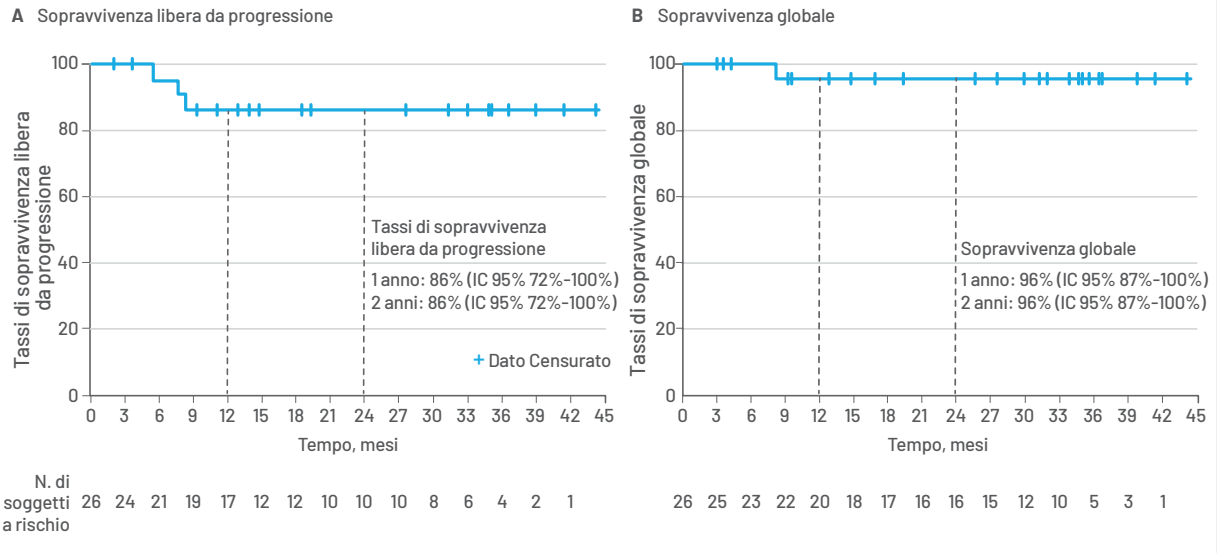
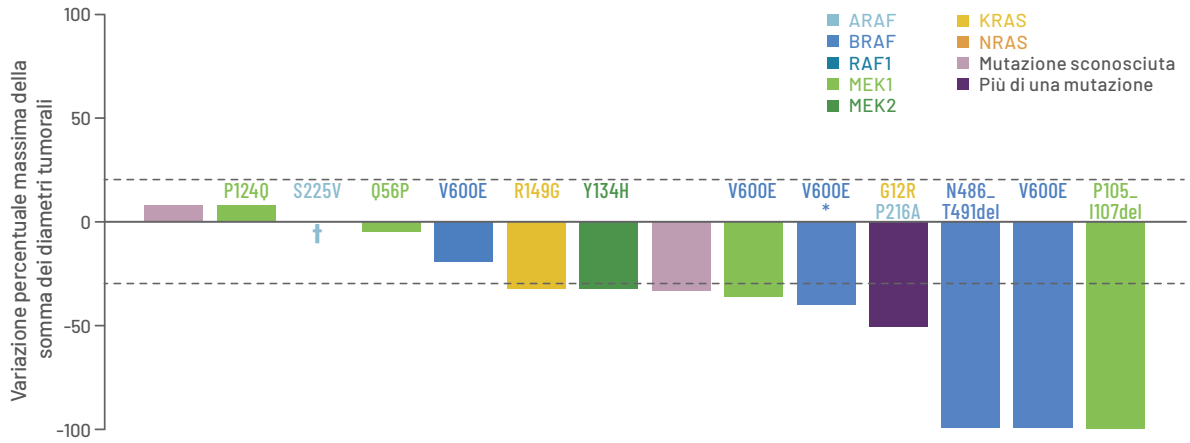


fig. 3 | **Variazione delle dimensioni tumorali dopo trattamento con cobimetinib nei pazienti con istiocitosi BRAF/MEK mutata**



Sfide aperte, prospettive future e conclusioni

Nel complesso, questi farmaci hanno trasformato la storia naturale delle istiocitosi, rendendole patologie potenzialmente controllabili a lungo termine. Restano aperte alcune sfide, tra cui la durata ottimale del trattamento, la gestione delle recidive e il ruolo di strategie combinatorie o sequenziali.

Parallelamente, sono in fase di studio nuovi target molecolari, come CSF1R, che potrebbero ampliare ulteriormente le opzioni terapeutiche nei casi refrattari o privi di mutazioni MAPK (1).

L'evoluzione del trattamento farmacologico delle istiocitosi rappresenta un esempio di medicina di precisione nelle malattie rare. L'introduzione degli inibitori di BRAF e MEK ha consentito livelli di risposta e di controllo di malattia senza precedenti nella LCH e nell'ECD. Un approccio terapeutico personalizzato, basato sul profilo molecolare e sull'estensione di malattia, appare oggi essenziale per ottimizzare i risultati clinici e migliorare la qualità di vita dei pazienti.

La ricerca si sta orientando su nuovi target molecolari, come CSF1R, per trattare le istiocitosi refrattarie o prive di mutazioni MAPK

Bibliografia

1. Emile JF, Cohen-Aubart F, Collin M, et al. Histiocytosis. Lancet. 2021;398(10295):157-170.
2. Diamond EL, Durham BH, Ulaner GA, et al. Efficacy of MEK inhibition in patients with histiocytic neoplasms. Nature. 2019;567(7749):521-524.
3. Haroche J, Cohen-Aubart F, Amoura Z. Erdheim-Chester disease. Blood. 2020;135(16):1311-1318.
4. Diamond EL, Subbiah V, Lockhart AC, et al. Vemurafenib for BRAF V600-Mutant Erdheim-Chester Disease and Langerhans Cell Histiocytosis: Analysis of Data From the Histology-Independent, Phase 2, Open-label VE-BASKET Study. JAMA Oncol. 2018;4(3):384-388.
5. Tang X, Sun JJ, Wan Z, et al. Efficacy, safety, and relapse outcomes of MAPK inhibitors in pediatric Langerhans cell histiocytosis: A real-world study. Int J Cancer. 2026;158(10):2674-2683.
6. Pegoraro F, Cohen-Aubart F, Papo M, et al. MEK inhibitors are effective in Erdheim-Chester disease regardless of MAPK pathway mutations. Leukemia. 2025;39(6):1540-1542.

Disuguaglianze di genere nel percorso clinico delle malattie rare: evidenze e strumenti innovativi

Erica Daina[1], Laura Obici[2], Simone Baldovino[3]
[1]Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS, Centro di Ricerche Cliniche per le Malattie Rare Aldo e Cele Daccò, Ranica, Bergamo; [2]Centro per lo Studio e la Cura delle Amiloidosi Sistemiche, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia; [3]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



Time to diagnosis and determinants of diagnostic delays of people living with a rare disease: results of a Rare Barometer retrospective patient survey

Faye F, Crocione C, Anido de Peña R, et al. Eur J Hum Genet. 2024;32(9):1116-1126.

Riassunto

L'articolo di *Faye e colleghi* ha analizzato le risposte di oltre 6.500 persone affette da malattie rare al programma "Barometro delle Malattie Rare", evidenziando che il tempo medio per ottenere una diagnosi è di 4,7 anni e che oltre la metà dei pazienti riceve la diagnosi più di sei mesi dopo il primo contatto medico. I ritardi dipendono soprattutto dal sistema sanitario, con numerosi consulti specialistici e frequenti diagnosi errate. I tempi risultano più lunghi nei pazienti con esordio dei sintomi in età evolutiva, nelle donne e nelle malattie genetiche. In particolare, le donne presentano un rischio maggiore di ritardo diagnostico rispetto agli uomini, soprattutto nella fase tra il primo contatto medico e la diagnosi definitiva, suggerendo la presenza di possibili bias di genere nella pratica clinica. Gli autori sottolineano la necessità di ridurre le disuguaglianze di genere nelle cure primarie e specialistiche. Inoltre, sebbene una diagnosi tempestiva migliori l'accesso alle cure e la comprensione della malattia, spesso non migliora il supporto sociale ed economico.

Evidence of inequities experienced by the rare disease community with respect to receipt of a diagnosis and access to services: a scoping review of UK and international evidence

Briscoe S, Martin Pintado C, Sutcliffe K, et al. Orphanet J Rare Dis. 2025;20(1):303.

Riassunto

L'articolo di *Briscoe et al.* analizza le disuguaglianze strutturali che caratterizzano il percorso diagnostico e l'accesso alle terapie per le malattie rare nel Regno Unito.
Lo studio si focalizza sulle inequità di genere, rilevando ritardi diagnostici significativamente maggiori tra le donne. L'analisi individua bias clinici che portano alla minimizzazione dei sintomi femminili, spesso attribuiti a cause psicosomatiche rispetto a quelli maschili.
L'indagine approfondisce inoltre la sottorappresentazione delle donne nei trial clinici e le ricadute economiche del caregiving, che grava prevalentemente sulla popolazione femminile. L'obiettivo primario

di questa review è fornire dati empirici per l'attuazione del UK Rare Diseases Framework, integrandovi una prospettiva di genere finora trascurata. Sulla base delle evidenze raccolte, la review propone l'adozione di protocolli che tengano conto delle variabili biologiche e sociali. Superando l'approccio standardizzato, è possibile attuare percorsi di cura differenziati per migliorare la precisione diagnostica e l'accesso alle terapie, puntando a ridurre le disparità di salute all'interno del sistema sanitario.

Commento

Questi articoli richiamano l'attenzione sul fatto che il genere continua a rappresentare un determinante rilevante nei percorsi diagnostici, anche nell'ambito delle malattie rare.

Il maggiore ritardo osservato nelle donne suggerisce la persistenza di stereotipi e bias interpretativi che possono portare a sottovalutare o attribuire erroneamente i sintomi, con conseguenze cliniche e psicologiche significative. Entrambi i lavori, con approcci diversi, evidenziano quindi la necessità di integrare una maggiore attenzione alla medicina di genere nella formazione dei professionisti sanitari e nell'organizzazione dei percorsi di diagnosi e di presa in carico.

Improving a data mining based diagnostic support tool for rare diseases on the example of M. Fabry: Gender differences need to be taken into account

Hahn P, Lechner W, Siefen RG, et al. PLoS One. 2025;20(6):e0326372.

Riassunto

La malattia di Fabry è una patologia genetica rara da accumulo lisosomiale, causata dal deficit dell'enzima α-galattosidasi A. Tale carenza determina il deposito progressivo di glicolipidi (Gb3) nelle cellule, danneggiando organi vitali come il cuore, i reni e il sistema nervoso.

Essendo una patologia legata al cromosoma X, il quadro clinico differisce tra i sessi: i maschi presentano solitamente fenotipi più gravi, mentre le femmine manifestano uno spettro sintomatologico variabile, talvolta sovrapponibile a quello maschile. In questo contesto, il ritardo diagnostico rimane una criticità primaria.

Sfruttando l'evoluzione dell'intelligenza artificiale (Artificial Intelligence, AI) il presente studio ha valutato un sistema di supporto alla diagnosi per distinguere la malattia di Fabry da altre condizioni simili, utilizzando questionari compilati da pazienti e controlli. Per addestrare l'algoritmo, i ricercatori hanno somministrato test complessi a 46 pazienti con Fabry (uomini e donne) e a 42 soggetti di controllo.

L'analisi ha rivelato divergenze significative tra i sessi nella percezione della malattia e nel rapporto con i medici, con risposte opposte in 15 delle 53 domande.

Nonostante tali differenze, il sistema di diagnosi assistita dal computer ha mostrato una sensibilità dell'88,1% nell'identificare la malattia di Fabry, distinguendola da altre patologie comuni con sintomi simili.

In un confronto con la letteratura scientifica, le prestazioni del sistema risultano estremamente competitive.

Restano tuttavia alcuni limiti metodologici da considerare, come la natura retrospettiva dello studio e il campione ridotto, che non ha ancora permesso di stabilire con certezza la specificità del sistema. Nonostante ciò, i risultati indicano che siamo di fronte a uno strumento di supporto, capace di accorciare i tempi dell'iter diagnostico e indirizzare rapidamente i pazienti verso gli esami dirimenti, come i test enzimatici e il sequenziamento genetico.

Commento

La diagnosi delle malattie rare è spesso ostacolata dall'aspecificità dei sintomi e dalla scarsa familiarità dei clinici con queste patologie. Per colmare questo gap, la ricerca sta puntando su sistemi digitali in grado di generare sospetti diagnostici precoci.

Nello studio descritto, il sistema si distingue dai modelli tradizionali perché, invece di basarsi su dati clinici o esami strumentali, si fonda sulla percezione soggettiva della malattia, riportata dal paziente attraverso la risposta a questionari. L'innovazione originale risiede però nella capacità di integrare la medicina di genere: per la prima volta, infatti, un software di questo tipo tiene conto di come uomini e donne vivano, percepiscano e comunichino i propri sintomi in modo differente.

Il ruolo del genere emerge come un fattore determinante per la diagnosi. Mentre gli uomini riportano spesso sintomi fisici più severi, legati alla natura della patologia, tendono, paradossalmente, a minimizzare le difficoltà incontrate nel percorso diagnostico.

Al contrario, il racconto delle donne riflette spesso il peso di pregiudizi medici ancora radicati: molte riferiscono di non essere state prese sul serio o di aver ricevuto inizialmente diagnosi errate di natura psicologica.

Il sistema riesce a integrare queste diverse sfumature, comprese le variazioni nella percezione del dolore e nell'impatto sulla qualità della vita, per affinare la precisione del risultato. Lo studio evidenzia il ruolo cruciale della medicina di genere, che non si limita a osservare le differenze biologiche, ma analizza come i fattori socioculturali possano influenzare l'espressione dei sintomi e il rapporto medico-paziente.

AIRI: vent'anni al fianco dei pazienti nella lotta alle istiocitosi



Francesca Brodo
Vicepresidente AIRI - Associazione Italiana Ricerca Istiocitosi ETS

L'Associazione Italiana Ricerca Istiocitosi (AIRI) ETS nasce nel 2002 dall'iniziativa di una coppia di genitori con una missione chiara: sostenere la ricerca scientifica e costituire un solido punto di riferimento per i pazienti italiani affetti da istiocitosi e per le loro famiglie. Con sede a Firenze e un Comitato Direttivo presieduto da Marisa De Carli e distribuito su tutto il territorio nazionale, AIRI incarna oggi l'impegno di volontari altamente motivati, che operano quotidianamente seguendo il motto #insiemesipuò.

Il sostegno alla ricerca come motore di cambiamento

Sin dalla sua fondazione, l'Associazione ha compreso che il miglioramento della qualità di vita dei pazienti passa attraverso una conoscenza più profonda delle patologie. Per oltre vent'anni, AIRI ha finanziato attivamente borse di studio e attività formative, sostenendo filoni di ricerca cruciali: dallo studio dei meccanismi patogenetici delle forme più complesse come la linfoistiocitosi emofagocitica familiare alla creazione del primo Registro Nazionale della istiocitosi a cellule di Langerhans. L'impegno di AIRI non si è limitato al supporto teorico: l'Associazione si è fatta carico, con i fondi raccolti, delle coperture assicurative per i pazienti italiani arruolati in protocolli di studio internazionali. Grazie a questo contributo fondamentale, è stato possibile definire gli standard terapeutici oggi riconosciuti dalle linee guida cliniche.

Fedele al motto #insiemesipuò l'Associazione orienta i pazienti verso centri esperti, promuove la diagnosi precoce e organizza eventi di raccolta fondi

Advocacy e supporto: il paziente al centro

Oltre alla vocazione scientifica, AIRI rappresenta da due decenni un "luogo" di accoglienza sicuro per le famiglie. Le attività dell'Associazione si declinano in diverse direzioni fondamentali:

- **Orientamento**: grazie a una capillare mappatura dei centri di riferimento sul territorio nazionale, i volontari di AIRI offrono un servizio di orientamento fondamentale per aiutare i pazienti a interfacciarsi con gli specialisti oncoematologi più esperti.
- **Disease Awareness**: promuoviamo costantemente attività di sensibilizzazione, nella consapevolezza che una diagnosi tempestiva sia il primo, imprescindibile passo verso il benessere dei pazienti.
- **Presenza sul territorio**: ogni anno, grazie alla dedizione dei volontari, l'Associazione realizza iniziative di raccolta fondi, manifestazioni sportive e spettacoli teatrali, trasformando la sfida contro la malattia in un momento di partecipazione collettiva.

Le sfide che un'associazione di malati rari deve affrontare sono numerose e complesse, ma la determinazione di AIRI resta immutata. Il nostro obiettivo continua a essere quello di trasformare il percorso di cura da un'esperienza di isolamento a una sfida condivisa, garantendo che ogni paziente si senta accolto, compreso e sostenuto lungo tutto il suo cammino. Per conoscere meglio le attività dell'Associazione e rimanere aggiornati, è possibile visitare il sito www.istiocitosi.org e seguire le pagine ufficiali Facebook e Instagram.

La Rivista Italiana delle Malattie Rare

ANNO X - N. 2 GIUGNO 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
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

www.malattierare.eu

Questo numero è stato realizzato con il contributo non condizionato di

