ISSN: 2612-2588

MR la Rivista

La Rivista Italiana delle Malattie Rare



review
Epidermolisi bollosa: inquadramento clinico, diagnostico e terapeutico

l'opinione
Acondroplasia, tra approccio terapeutico e valorizzazione della persona

immagini rare
Ossificazione eterotopica del retto femorale: quando il muscolo diventa osso

il caso clinico
Mastocitosi sistemica in un donatore d'organi solidi

pagina dismorfologica
Neonati piccoli per età gestazionale e difetto di recupero staturale: la sindrome di Silver-Russell

Il farmaco
La terapia farmacologica delle mucopolisaccaridosi: dalla sostituzione enzimatica alle nuove strategie terapeutiche

3 anno X ottobre 2026

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



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

MR la Rivista
La Rivista Italiana delle Malattie Rare

editoriale

Pensieri e speranze nella medicina di frontiera *B. Bembi* 5

review

Epidermolisi bollosa: inquadramento clinico, diagnostico e terapeutico *M. Brena, E. Di Carlo* 6

l'opinione

Acondroplasia, tra approccio terapeutico e valorizzazione della persona *C. Tedesco* 11

Malattie rare e farmaci orfani: l'Horizon Scanning per il diritto alla salute
I. Schimmenti, S. Costantino, P. Crosasso 13

il caso clinico

L'assenza di prova non è prova di assenza: mastocitosi sistemica in un donatore d'organi solidi
S. Baldovino, E. Camusso, N.M. Ferrero, R. Giacometti, L. Giordanengo, I. Salussolia, S.B. Vanzino, F. Genzano Besso 15

immagini rare

Ossificazione eterotopica del retto femorale: quando il muscolo diventa osso *G. Gismondo Velardi* 18

pagina dismorfologica

Neonati piccoli per età gestazionale e difetto di recupero staturale: la sindrome di Silver-Russell
G. Beretta, A. Selicorni 21

ricerca e innovazione

Chirurgia fetale del mielomeningocele: indicazioni, tecniche e benefici a lungo termine
M. Roveri, C. Ferrari, F. Macchini 25

Nuovi approcci terapeutici per malattie lisosomiali e Parkinson *A. Di Fonzo, M. Percetti, E. Monfrini* 29

il farmaco

La terapia farmacologica delle mucopolisaccaridosi: dalla sostituzione enzimatica alle nuove strategie terapeutiche *D. Paganotti* 31

Oleogel-S10 nel trattamento dell'epidermolisi bollosa: una nuova strategia terapeutica per favorire la guarigione delle lesioni cutanee *C. Galuppi, D. Paganotti* 34

dalle reti europee

ENDO-ERN: competenze europee in rete per le malattie endocrine rare *L. Persani, M. Maghnie* 36

malattie rare e genere

Donne, Salute e Rarità: la medicina di genere entra nel mondo delle patologie rare per MR *A. Scopinaro* 38

la voce delle associazioni

Beyond Height: la riabilitazione integrata del bambino con acondroplasia dalla nascita all'adolescenza *M. Sessa, M. Cozzaglio* 40

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 Città 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

Alessio Barnaba Di Fonzo, IRCCS Fondazione Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico di 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 di Rilievo Nazionale "San Pio" di Benevento; Componente Tavolo Tecnico Malattie Rare Regione Campania, Responsabile del Registro Campano Difetti Congeniti (BDRCam)

Annalisa Scopinaro, Presidente di UNIAMO – Federazione Italiana Malattie Rare APS (Rare Diseases Italy), Roma

Angelo Selicorni, Direttore Unità Operativa Complessa di Pediatria, ASST-Lariana, Como

collaboratori

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

norme per gli autori

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

per richiedere la Newsletter

Volete richiedere la Newsletter della Rivista Italiana delle Malattie Rare?
Collegandovi alla sezione dedicata del sito **https://www.malattierare.eu/pages/richiedi/** potrete accedere al modulo da compilare per ricevere gratuitamente la Newsletter di MR.

MR la Rivista
La Rivista Italiana delle Malattie Rare





Bruno Bembi
Medico Pediatra
e Genetista, Trieste

Pensieri e speranze nella medicina di frontiera

Il 17 settembre la FDA ha approvato la terapia genica per la mucopolisaccaridosi IIIA con l'immissione sul mercato di UX111, somministrato via endovenosa tramite vettore adeno-associato (AAV9). L'inoculo consente di veicolare a livello sistemico e del sistema nervoso centrale una copia funzionante del gene SGSH *per la sintesi della sulfamidasi, superando la barriera ematoencefalica.*

Il trial clinico supportato da Ultragenyx ha dimostrato una rapida riduzione di eparansolfato e gangliosidi GM1 e GM3 nel liquor, unita al miglioramento delle capacità cognitive dei piccoli pazienti trattati. Questo traguardo si aggiunge a quello dell'adrenoleucodistrofia, con tecnologia ex vivo *su cellule staminali ingegnerizzate, ampliando il panel delle malattie lisosomiali neurodegenerative trattabili. Il risultato merita un brindisi perché risponde concretamente alle attese dei genitori e porta speranza per la vita futura dei bimbi affetti. L'obiettivo terapeutico è ambizioso, curare la degenerazione cerebrale presente in questa malattia e poter rappresentare un modello per altri difetti lisosomiali con neurodegenerazione.*

Ciò solleva tuttavia interrogativi etici: quale sarà la reale inversione della neurodegenerazione e la qualità di vita offerta? Rispondiamo al bisogno del paziente o a quello di genitori e clinici? Non abbiamo risposte certe: è l'incognita della complessità.

*È un argomento che viene ben trattato da Caterina Tedesco nell'*Opinione *di questo numero, affrontando la complessità dello stimolo farmacologico alla crescita ossea nell'acondroplasia. Un'altra* terapia biologica, *navepegritide, che determina una modulazione recettoriale, andando a riequilibrare il meccanismo alterato dalla mutazione genetica di* FGFR3.

*L'autrice chiede "*Stiamo considerando ciò che conta davvero per chi vive con l'acondroplasia, o ciò che è più facile misurare?*". L'approccio dev'essere pragmatico: valutare l'obiettivo primario, senza dimenticare la qualità di vita nella sua complessità.*

Un altro modo di superare la frontiera ci viene illustrato dai colleghi della Chirurgia Pediatrica del Niguarda che descrivono l'approccio chirurgico al trattamento fetale del mielomeningocele. Qui si tratta non solo di correggere un difetto di formazione dell'involucro che contiene il nostro sistema nervoso centrale, ma anche di entrare nell'ambiente fetale, quello che protegge il bambino prima della vita esterna, la nostra vita. Le implicazioni e i rischi che ne derivano richiedono un'attenta considerazione, ma i risultati dimostrano la possibilità reale di migliorare la vita futura del nascituro: un viaggio difficile, ma con qualche elemento in più per affrontarlo.

Bruno Bembi



Epidermolisi bollosa: inquadramento clinico, diagnostico e terapeutico

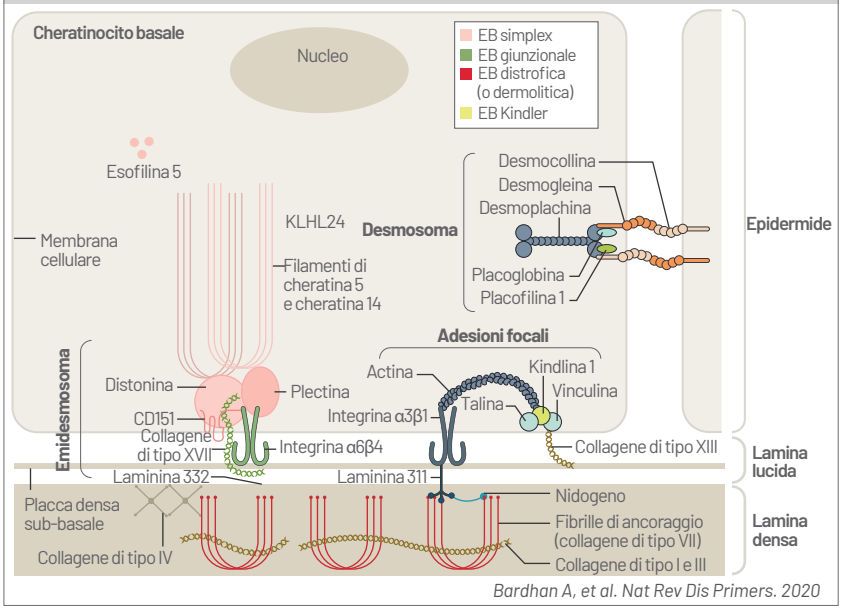
Michela Brena[1], Eleonora Di Carlo[2]
[1]SSD Dermatologia Pediatrica, Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico di Milano, Milano;
[2]SSD Dermatologia Pediatrica, Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università degli Studi di Milano, Milano



L'epidermolisi bollosa (EB) comprende un gruppo eterogeneo di malattie genetiche caratterizzate da fragilità mucocutanea, con formazione di bolle, erosioni e ulcerazioni a carico della cute e delle mucose in risposta a traumi meccanici anche minimi (1). Alla base di questa fragilità vi è una ridotta resistenza delle strutture deputate alla stabilità meccanica dell'epidermide e della giunzione dermo-epidermica, tra cui la rete di filamenti intermedi di cheratina, i desmosomi, gli emidesmosomi, i filamenti e le fibrille di ancoraggio. L'eterogeneità clinica e genetica dell'EB riflette la presenza di varianti patogenetiche in almeno 21 geni diversi, che codificano per proteine intracellulari, transmembrana ed extracellulari con funzione prevalentemente strutturale (1,2).

Alla base della fragilità cutanea nell'epidermolisi bollosa vi sono varianti patogenetiche in oltre 20 geni strutturali

fig. 1 | **La giunzione dermo-epidermica**



Bardhan A, et al. Nat Rev Dis Primers. 2020

Epidemiologia

I dati epidemiologici disponibili sull'EB mostrano una notevole variabilità tra le diverse aree geografiche. Negli Stati Uniti, i dati del National Epidermolysis Bullosa Registry hanno stimato un'incidenza complessiva di circa 20 casi per milione di nati vivi e una prevalenza di circa 11 casi per milione di abitanti (3). In Europa sono state riportate prevalenze differenti nei diversi registri nazionali, sottolineando l'importanza della raccolta sistematica dei dati per migliorare la conoscenza della reale frequenza della patologia e della distribuzione dei suoi sottotipi.

Fisiopatologia della giunzione dermo-epidermica

La fisiopatologia dell'EB va interpretata alla luce dell'organizzazione della giunzione dermo-epidermica, struttura che garantisce l'adesione tra epidermide e derma

Un approccio integrato tra livello di clivaggio, fenotipo e genetica permette di distinguere i quattro sottotipi principali di EB

(**Fig. 1**). I filamenti intermedi del citoscheletro dei cheratinociti basali si collegano alle placche emidesmosomiali; gli emidesmosomi sono a loro volta connessi alla lamina densa mediante i filamenti di ancoraggio, mentre più in profondità le fibrille di ancoraggio stabilizzano la membrana basale al derma papillare sottostante (4). L'EB può quindi essere interpretata come il risultato di un difetto dei meccanismi di adesione intra-epidermici o dermo-epidermici: la proteina coinvolta e la sede ultrastrutturale del difetto determinano il livello di clivaggio tissutale e, di conseguenza, il sottotipo di malattia. La compromissione di queste strutture spiega non solo la fragilità cutanea, ma anche il possibile coinvolgimento delle mucose e di altri epiteli, rendendo conto della variabilità clinica e della potenziale natura multisistemica della malattia (2,4).

Quattro sottotipi

La classificazione attualmente utilizzata segue un approccio *stepwise* che integra il livello ultrastrutturale di clivaggio, il fenotipo clinico ed i dati genetico-molecolari (5).

In base alla sede del clivaggio, l'EB viene suddivisa in quattro gruppi principali, come illustrato in **figura 1**: epidermolisi bollosa epidermolitica o simplex (EBS), caratterizzata da fragilità intra-epidermica; epidermolisi bollosa giunzionale (JEB), con separazione tissutale a livello della lamina lucida; epidermolisi bollosa dermolitica o distrofica (DEB), con clivaggio al di sotto della lamina densa; ed epidermolisi bollosa Kindler (KEB), nella quale il piano di clivaggio è variabile e può localizzarsi a diversi livelli della giunzione dermo-epidermica (5).

L'EBS rappresenta il sottogruppo più frequente ed è associata prevalentemente a varianti patogenetiche di *KRT5* e *KRT14*, geni che codificano per proteine fondamentali per il mantenimento della stabilità meccanica dei cheratinociti basali (4). Il quadro clinico varia da forme localizzate, caratterizzate principalmente da bolle a livello palmoplantare, a forme generalizzate severe (**Fig. 2**) (4).

La JEB è generalmente trasmessa con modalità autosomica recessiva ed è causata soprattutto

fig. 2 | **Differenti forme di EB**



da varianti di geni che codificano per componenti della giunzione dermo-epidermica, tra cui laminina-332, collagene XVII ed integrina $\alpha 6\beta 4$ (4). Le forme severe possono associarsi a marcata fragilità cutanea e mucosale, tessuto di granulazione esuberante, anomalie dentarie e coinvolgimento extracutaneo (**Fig. 2**)(4).

Tutti i tipi di DEB sono invece causati da varianti patogenetiche del gene *COL7A1*, che codifica per il collagene di tipo VII, componente fondamentale delle fibrille di ancoraggio (5). Nelle forme recessive severe, l'assenza del collagene VII determina fragilità mucocutanea severa, cicatrizzazione, fibrosi, contratture articolari e pseudosindattilia progressiva (**Fig. 2**) (1).

La KEB è causata da varianti bialleliche di *FERMT1* ed è caratterizzata da fragilità cutanea, fotosensibilità, atrofia e poichilodermia progressiva, cui può associarsi coinvolgimento mucoso (4).

Diagnosi

Una diagnosi accurata e una corretta sottoclassificazione dell'EB consentono una valutazione prognostica della severità di malattia, un'adeguata pianificazione della gestione clinica, il counseling genetico ed il possibile accesso a strategie di medicina di precisione (2). L'iter diagnostico comprende anamnesi ed esame obiettivo, seguiti dall'integrazione di indagini immunopatologiche e molecolari (4). L'immunofluorescenza su biopsia cutanea consente di definire il livello di clivaggio e di valutare l'espressione delle principali proteine della giunzione dermo-epidermica (2). L'analisi genetica permette di identificare la variante patogenetica responsabile, la modalità di trasmissione e l'eventuale eleggibilità a trattamenti mirati; per questo motivo è raccomandata nei pazienti con diagnosi accertata o sospetta di EB (2). La microscopia elettronica mantiene invece un ruolo nei casi selezionati nei quali l'immunofluorescenza o l'analisi genetica non risultino conclusive (2).

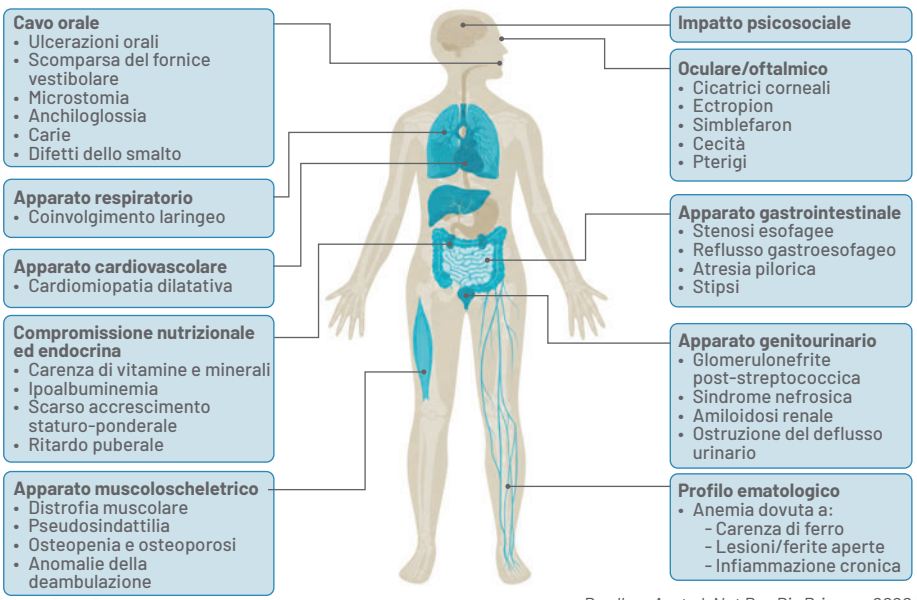
Essendo una malattia multisistemica, l'EB richiede la ricerca tempestiva di complicanze sistemiche, viscerali e del rischio oncologico

Manifestazioni extracutanee e complicanze sistemiche

Sebbene il coinvolgimento cutaneo-mucoso rappresenti l'aspetto predominante, l'EB deve essere considerata una patologia multisistemica (4,6,7). I geni coinvolti sono infatti in parte espressi anche in altri tessuti epiteliali e mesenchimali, rendendo possibile la comparsa di manifestazioni extracutanee e complicanze a carico di numerosi organi ed apparati (6,7)(**Fig. 3**).

Il tratto gastrointestinale può essere interessato da reflusso gastroesofageo, stenosi esofagee, stipsi e malnutrizione (6). Il ridotto introito alimentare, le perdite croniche attraverso le ferite e lo stato infiammatorio cronico contribuiscono allo sviluppo di deficit proteico-calorici e carenze di micronutrien-

fig. 3 | **Manifestazioni extracutanee dell'epidermolisi bollosa**



Bardhan A, et al. Nat Rev Dis Primers. 2020

ti (6). L'anemia è frequente nelle forme severe ed è generalmente multifattoriale, legata alla combinazione di infiammazione cronica, carenza marziale e perdite ematiche persistenti (7). Possono inoltre comparire complicanze renali, genitourinarie e cardiovascolari, osteopenia e osteoporosi, scarso accrescimento staturo-ponderale, ritardo puberale, coinvolgimento oculare e laringeo, oltre a dolore cronico e prurito (6,7).
Nella epidermolisi bollosa distrofica recessiva severa (EBDR), la formazione ricorrente di bolle e la successiva cicatrizzazione possono determinare contratture articolari, limitazione funzionale e deformità progressive delle mani fino alla pseudosindattilia, con conseguente compromissione dell'autonomia nelle attività quotidiane (7).
Tra le complicanze più rilevanti e potenzialmente gravi rientrano inoltre le infezioni ed il carcinoma squamocellulare cutaneo; quest'ultimo rappresenta una delle principali cause di morte nei pazienti con EBDR ed è caratterizzato da insorgenza precoce e comportamento particolarmente aggressivo (4). La comparsa di una lesione cronica che modifichi il proprio aspetto, aumenti rapidamente di dimensioni, diventi più dolorosa o sanguinante o non risponda alle medicazioni abituali deve pertanto indurre ad una valutazione tempestiva.

Gestione clinica

In assenza di una terapia curativa per la maggior parte delle forme di EB, la presa in carico rimane fondata su misure preventive, cura della cute e delle lesioni, trattamento sintomatico delle manifestazioni cutanee ed extracutanee e identificazione precoce delle complicanze (8). Il management deve essere individualizzato in base al sottotipo, all'età del paziente, alla severità del quadro clinico ed alle esigenze del paziente e della famiglia (8).
La wound care rappresenta il cardine del trattamento quotidiano e deve essere personalizzata in base alla sede, alle caratteristiche delle lesioni e all'impatto delle medicazioni sulla vita quotidiana (8,9). Dolore e prurito devono essere ricercati e trattati attivamente, poiché rappresentano due dei sintomi maggiormente responsabili del burden clinico della malattia (8).
Nelle forme più severe, il follow-up deve essere regolare e multidisciplinare e coinvolgere, in relazione alle necessità del singolo paziente, dermatologo, pediatra, genetista, infermiere esperto in wound care, gastroenterologo, nutrizionista, odontoiatra, oftalmologo, fisioterapista, terapista del dolore e psicologo (8,9).
Per le motivazioni sopra esposte, anche la qualità della vita di pazienti, caregiver e familiari risulta significativamente ridotta per l'impatto della condizione.

Nuove frontiere terapeutiche

Negli ultimi anni il panorama terapeutico dell'EB si è progressivamente ampliato oltre la sola terapia di supporto. Accanto alle strategie finalizzate alla guarigione delle ferite sono stati sviluppati approcci cellulari e genici diretti alla correzione del difetto molecolare responsabile della malattia. Parallelamente sono in studio strategie basate su terapia genica e cellulare *ex vivo* e *in vivo*, editing genomico, oligonucleotidi antisenso, protein replacement therapy, read-through therapy e trattamenti antifibrotici (10). Nonostante questi progressi, le terapie attualmente disponibili non consentono una correzione definitiva e sistemica di tutte le manifestazioni dell'EB; la wound care, la prevenzione delle complicanze ed il follow-up multidisciplinare continuano pertanto a rappresentare elementi imprescindibili della presa in carico.

In assenza di cure definitive, la wound care personalizzata e la gestione multidisciplinare rimangono il cardine del trattamento

In conclusione, la EB comprende un ampio spettro di malattie geneticamente e clinicamente eterogenee, accomunate da fragilità mucocutanea ma caratterizzate da burden clinico e prognosi estremamente variabili. La crescente conoscenza dei meccanismi molecolari ha consentito di migliorare la classificazione, l'inquadramento diagnostico e la definizione prognostica della malattia e sta progressivamente modificando le possibilità terapeutiche.
La presa in carico deve tuttavia rimanere globale, continuativa e multidisciplinare, con l'obiettivo non soltanto di favorire la guarigione delle ferite ma anche di prevenire e gestire le complicanze extracutanee e migliorare la qualità di vita dei pazienti e delle loro famiglie.

Bibliografia

1. Tadini G, Brena M, Pezzani L, Besagni F. Atlas of Genodermatoses. 3rd ed.
2. Has C, Liu L, Bolling MC, et al. Clinical practice guidelines for laboratory diagnosis of epidermolysis bullosa. Br J Dermatol. 2020;182(3):574-592.
3. Fine JD. Epidemiology of inherited epidermolysis bullosa based on incidence and prevalence estimates from the National Epidermolysis Bullosa Registry. JAMA Dermatol. 2016;152(11):1231-1238.
4. Bardhan A, Bruckner-Tuderman L, Chapple ILC, et al. Epidermolysis bullosa. Nat Rev Dis Primers. 2020;6(1):78.
5. Has C, Bauer JW, Bodemer C, et al. Consensus reclassification of inherited epidermolysis bullosa and other disorders with skin fragility. Br J Dermatol. 2020;183(4):614-627.
6. Fine JD, Mellerio JE. Extracutaneous manifestations and complications of inherited epidermolysis bullosa: part I. Epithelial associated tissues. J Am Acad Dermatol. 2009;61(3):367-384.
7. Fine JD, Mellerio JE. Extracutaneous manifestations and complications of inherited epidermolysis bullosa: part II. Other organs. J Am Acad Dermatol. 2009;61(3):387-402.
8. El Hachem M, Zambruno G, Bourdon-Lanoy E, et al. Multicentre consensus recommendations for skin care in inherited epidermolysis bullosa. Orphanet J Rare Dis. 2014;9:76.
9. El Hachem M, Diociaiuti A, Bonamonte D, et al; Delphi Study Group. Taking care of patients with recessive dystrophic epidermolysis bullosa from birth to adulthood: a multidisciplinary Italian Delphi consensus. Orphanet J Rare Dis. 2025;20(1):128.
10. Hou PC, Del Agua N, Lwin SM, et al. Innovations in the Treatment of Dystrophic Epidermolysis Bullosa (DEB): Current Landscape and Prospects. Ther Clin Risk Manag. 2023;19:455-473.

Acondroplasia, tra approccio terapeutico e valorizzazione della persona



Caterina Tedesco
UOC Clinica Pediatrica ed Endocrinologia, IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Genova

Per lungo tempo, in assenza di terapie farmacologiche, la gestione dell'acondroplasia si è concentrata principalmente sulla prevenzione e sul trattamento delle complicanze, con la possibilità di ricorrere all'allungamento chirurgico degli arti (1). L'introduzione di vosoritide ha segnato un cambio di paradigma, inaugurando una nuova era terapeutica e offrendo la possibilità di intervenire farmacologicamente sulla crescita (1). La disponibilità di analoghi del peptide natriuretico di tipo C (CNP) a somministrazione settimanale, come navepegritide, offre inoltre la prospettiva di ridurre il carico delle iniezioni quotidiane, beneficio che richiede una valutazione diretta mediante patient- e caregiver-reported outcomes (2).

Si tratta di un'evoluzione significativa. Se finora la statura ha rappresentato l'outcome più visibile e più facilmente quantificabile, oggi le nuove possibilità terapeutiche ci spingono a chiederci se gli esiti tradizionalmente misurati siano sufficienti a descrivere in modo completo il beneficio del trattamento.

Stiamo considerando ciò che conta davvero per chi vive con l'acondroplasia, o ciò che è più facile misurare?

La risposta dipende da come definiamo la condizione stessa. Se l'acondroplasia viene considerata principalmente come un "disturbo della statura", è naturale che l'incremento staturale diventi il principale indicatore. Se invece la consideriamo, come suggerisce la letteratura, una condizione multisistemica, cronica e lifelong (3, 4), la prospettiva cambia e con essa anche gli esiti da considerare.

L'impatto dell'acondroplasia e la valutazione del beneficio terapeutico coinvolgono dimensioni che vanno oltre la sola crescita. Iniziano ad emergere, infatti, i primi dati sul miglioramento nella proporzionalità corporea (5) e segnali favorevoli in specifici domini: fisico, sociale ed emotivo della qualità di vita (6). Resta tuttavia da definire in quale misura questi cambiamenti si traducano concretamente in maggiore autonomia, performance funzionale e partecipazione alle attività quotidiane. Si tratta di risultati incoraggianti, ma ad oggi le complicanze non adeguatamente rappresentate dalla statura o dalla velocità di crescita, come l'apnea notturna, la stenosi del forame magno o le deformità della colonna vertebrale, continuano a richiedere una gestione multidisciplinare (3, 7).

Questo carico, tuttavia, non dipende soltanto dalle complicanze mediche dirette, ma da un insieme di fattori spesso trascurati. Molte persone con acondroplasia vivono in ambienti costruiti sulla statura media, con barriere concrete nell'autonomia e nell'accesso a servizi, istruzione, lavoro e partecipazione sociale (3). In uno studio comparativo, le donne hanno riportato maggiori difficoltà in alcuni domini psicologici, tra cui autostima, immagine corporea e accettazione, rispetto agli uomini (8). Sono proprio gli esiti riferiti dai pazienti, quando età e capacità del bambino o adolescente lo consentono, con strumenti

> *Considerare l'acondroplasia una condizione multisistemica e cronica cambia radicalmente la prospettiva terapeutica e gli esiti clinici da valutare*

validati e specifici per l'acondroplasia (9), e nei bambini più piccoli, quelli che integrano la prospettiva di genitori e caregiver, a dare voce a questi aspetti, altrimenti destinati a restare invisibili in una valutazione centrata solo sui parametri clinici (3, 10).

Per alcune famiglie, l'aumento di statura è desiderato perché può facilitare accessibilità, indipendenza e accettazione sociale, ma non esaurisce le priorità di trattamento, che includono anche dolore, complicanze, fatica, funzionamento quotidiano (3) e tutela dell'identità personale (11). Alcune famiglie attribuiscono più valore al miglioramento della proporzionalità o della funzione che all'altezza in sé, secondo quanto emerso da preferenze individuali in studi qualitativi (10, 12), mentre altre esprimono riserve verso un trattamento percepito come volto a cambiare il bambino (11). Ridurre il successo terapeutico alla sola statura significa, in definitiva, ignorare la complessità reale dell'esperienza vissuta dalle persone con acondroplasia (7, 10).

> *Patient-Reported Outcomes danno voce alle priorità dei pazienti, superando la sola altezza per valutare il reale valore terapeutico*

Il valore di una terapia, infatti, dovrebbe essere misurato anche attraverso la sua capacità di ridurre il burden della condizione; ciò richiede di misurare, oltre agli esiti del bambino, il benessere e il coping dei genitori. In questa prospettiva, anche la possibilità di affrontare le diverse opzioni terapeutiche con maggiore autonomia può rappresentare un esito rilevante. Non si tratta di stabilire quale scelta sia giusta, ma di garantire informazioni chiare su benefici attesi, incertezze sugli esiti a lungo termine, burden di somministrazione e alternative disponibili, per un processo decisionale realmente condiviso con il team curante, la famiglia e il bambino (3, 4, 7).

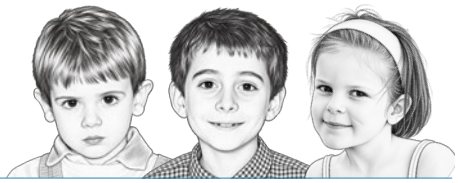
Dunque, la vera innovazione terapeutica nell'acondroplasia non consiste soltanto nella disponibilità di più trattamenti, ma nella possibilità di ridefinire ciò che consideriamo un successo terapeutico.

Quando l'obiettivo della cura è la persona, l'altezza rappresenta solo uno degli esiti.

Bibliografia

1. Murton MC, Drane ELA, Goff-Leggett DM, et al. Burden and Treatment of Achondroplasia: A Systematic Literature Review. Adv Ther. 2023;40(9):3639-3680.
2. Savarirayan R, McDonnell C, Bacino CA, et al. Once-Weekly Navepegritide in Children With Achondroplasia: The APPROACH Randomized Clinical Trial. JAMA Pediatr. 2026;180(1):18-25.
3. Șerban RC, Mitut-Veliscu A, Dumitra A, et al. Healthcare and Psychosocial Needs in Achondroplasia Across the Lifespan: Developmental Functioning, Multidisciplinary Care, and Family-Centered Outcomes. Healthcare. 2026;14(16):2623.
4. Savarirayan, R., Ireland, P., Irving, M. et al. International Consensus Statement on the diagnosis, multidisciplinary management and lifelong care of individuals with achondroplasia. Nat Rev Endocrinol. 2022;18(3):173-189.
5. Savarirayan R, Tofts L, Irving M, et al. Once-daily, subcutaneous vosoritide therapy in children with achondroplasia: a randomised, double-blind, phase 3, placebo-controlled, multicentre trial. Lancet. 2020;396(10252):684-692.
6. Savarirayan R, Irving M, Wilcox WR, et al. Persistent growth-promoting effects of vosoritide in children with achondroplasia are accompanied by improvements in physical and social aspects of health-related quality of life. Genet Med. 2024;26(12):101274.
7. Semler O, Hoyer-Kuhn H. Navepegritide in children with achondroplasia. Transl Pediatr 2026;15(7):260.
8. Cervan MP, Silva MC, Lima RL, Costa RF. Comparative study of quality of life level between achondroplasics and non-achondroplasics subjects. J. Bras. Psiquiatr. 2008;57:105-111.
9. Aldhouse NVJ, Kitchen H, Johnson C, et al. Key measurement concepts and appropriate clinical outcome assessments in pediatric achondroplasia clinical trials. Orphanet J Rare Dis. 2022;17(1):182.
10. Adedeji A, Witt S, Innig F, et al. Coping and quality of life of parents of children with achondroplasia—a narrative review. Front Med (Lausanne). 2025 May 30:12:1500389.
11. Saville KM. Maternal decision-making through temporal uncertainties: The anticipatory biopolitics of Vosoritide in dwarfism communities. Soc Sci Med. 2026;396:119116.
12. McGraw SA, Henne JC, Nutter J, et al. Treatment Goals for Achondroplasia: A Qualitative Study with Parents and Adults. Adv Ther. 2022;39(7):3378-3391.

Malattie rare e farmaci orfani: l'Horizon Scanning per il diritto alla salute



Ivan Schimmenti[1,2], Stefano Costantino[2], Paola Crosasso[2]
[1]Dipartimento di Scienza e Tecnologie del Farmaco, Università di Torino, Torino;
[2]SC Farmacie Ospedaliere ASL Città di Torino, Torino

L'Horizon Scanning (HS) sta assumendo un ruolo sempre più centrale nella governance sanitaria, specialmente nell'ambito delle malattie rare. L'introduzione di terapie biologiche e avanzate (ATMP), caratterizzate da costi elevati e da una rapida concentrazione della spesa, mette a dura prova la sostenibilità economica del Servizio Sanitario Nazionale (SSN). Un approccio puramente reattivo non è più sufficiente: diventa essenziale prevedere i bisogni clinici, allocare le risorse e adeguare i percorsi assistenziali ben prima che le innovazioni entrino nella pratica clinica (1).

L'HS è un processo sistematico di indagine delle fonti, ideato per intercettare precocemente sviluppi scientifici rilevanti. Pur non sostituendo l'Health Technology Assessment (HTA), che opera a ridosso dell'immissione in commercio, l'HS funziona come sistema di allerta strategica. La revisione di Hines et al. *ne descrive le fasi: identificazione, filtraggio, prioritizzazione, valutazione dell'impatto, diffusione dei segnali e aggiornamento. Il monitoraggio si basa su fonti eterogenee (letteratura, registri, brevetti, pipeline aziendali, agenzie regolatorie e panel di esperti internazionali), filtrando le innovazioni per novità, solidità delle evidenze, popolazione target, potenziale impatto clinico ed economico e implicazioni etico-sociali (1).*

Nel delicato settore delle patologie rare questa proattività è indispensabile. Le terapie innovative, come i trattamenti genici one-shot *o altamente personalizzati, possono cambiare in modo radicale la storia clinica di patologie orfane, avendo però impatti molto rapidi sui bilanci regionali. In questo contesto, la pianificazione sanitaria è spesso frenata dalla mancanza di dati epidemiologici completi, dall'incertezza sul numero reale di pazienti eleggibili e da evidenze cliniche basate su piccoli campioni, follow-up brevi ed endpoint surrogati (2).*

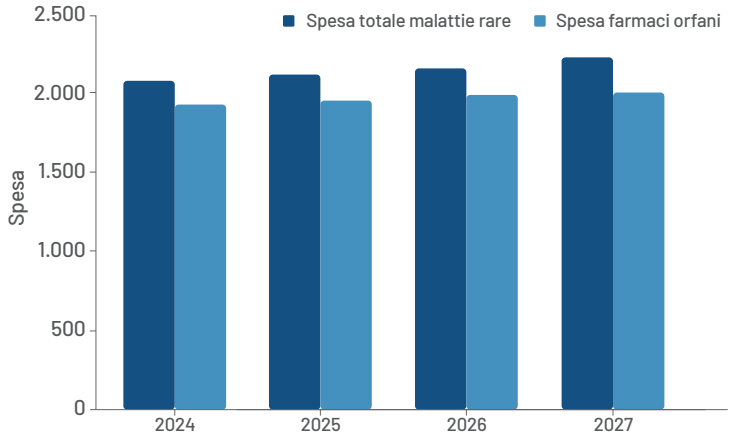
Proprio per questo, l'HS permette di far evolvere i Percorsi Diagnostico-Terapeutici Assistenziali (PDTA) da documenti statici a strumenti dinamici. Integrando l'innovazione tecnologica al loro interno, è possibile riprogettare i percorsi di cura affinché l'intera rete, dai centri specialistici ai presidi territoriali, sia pronta all'arrivo di nuove molecole. All'atto pratico, ciò significa definire in anticipo i criteri di appropriatezza prescrittiva, individuare i pazienti eleggibili e aggiornare le competenze, abbattendo così i ritardi di accesso: ottimizzare i tempi di intervento è, infatti, cruciale per tutelare la prognosi dei soggetti più fragili.

Il successo di tale modello organizzativo richiede una solida gestione integrata, unica via per calare concretamente le nuove evidenze nella pratica clinica. In tale assetto, il farmacista ospedaliero va oltre la sola governance clinica e di spesa, assumendo il ruolo essenziale di intercettare tempestivamente i nuovi bisogni organizzativi. È proprio questa sinergia a trasformare l'identificazione precoce delle terapie in un beneficio tangibile per l'alta com-

L'Horizon Scanning anticipa le terapie innovative nelle malattie rare, garantendo sostenibilità al SSN, percorsi dinamici e accesso tempestivo

Un modello predittivo stima una crescita della spesa per malattie rare di 148 milioni di euro entro il 2027

fig. 1 | **Proiezione della spesa a carico del SSN per le malattie rare a confronto con i soli farmaci orfani in Italia (2024-2027)**



plessità, assicurando un accesso equo alle cure e massimizzandone l'impatto nel mondo reale (1).

Un'applicazione concreta del potenziale dell'HS è offerta dallo studio di Marcellusi et al.*, che ha sviluppato un modello predittivo triennale per stimare l'impatto economico dei farmaci per malattie rare in Italia (2025-2027). Adottando la prospettiva del SSN, il modello ha unito dati di HS, evidenze cliniche e proiezioni epidemiologiche per valutare 137 molecole in sviluppo (su 74 indicazioni). I risultati indicano che la spesa per le malattie rare crescerà del 7,1%, passando da 2,079 miliardi di euro nel 2024 a 2,227 miliardi nel 2027, con un aumento di 148 milioni (**Fig. 1**). Per i soli farmaci con designazione orfana, l'incremento sarà più contenuto: da 1,929 a 1,999 miliardi (+3,7%, circa 70 milioni). L'ampio intervallo emerso dall'analisi di sensibilità (tra +14 e +326 milioni) riflette le tante incognite del mercato, come biosimilari, trattative di prezzo e tempi effettivi di accesso. Questa forbice dimostra che l'HS non fornisce previsioni esatte, ma delinea scenari probabilistici, essenziali per prendere decisioni trasparenti e gestire al meglio l'incertezza (2).*

Bibliografia

1. Hines P, Hiu Yu L, Guy RH, et al. Scanning the horizon: a systematic literature review of methodologies. BMJ Open. 2019;9(5):e026764.
2. Marcellusi A, Cazzato D, Guarnotta G, et al. Horizon scanning and drug expenditure for rare diseases: three-year predictive model in Italy 2025-2027. Health Econ Rev. 2025;15(1):107.

L'assenza di prova non è prova di assenza: mastocitosi sistemica in un donatore d'organi solidi

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



Maschio di 50 anni, di professione giardiniere, deceduto per shock anafilattico da puntura di imenotteri. Nota ipersensibilità da precedente reazione anafilattoide, con prescrizione di adrenalina autoiniettabile. Ricoverato in rianimazione per danno cerebrale irreversibile, è stato inizialmente valutato per desistenza terapeutica e donazione DCD III secondo Maastricht; in ottava giornata è sopravvenuta la morte encefalica, che ha convertito il percorso donativo nella modalità DBD (morte encefalica).

Secondo i criteri del Protocollo del Centro Nazionale Trapianti (CNT), è stato assegnato un rischio infettivo "non standard accettabile" per batteriemia e polmonite, in terapia antibiotica in assenza di identificazione del patogeno. Compatibilmente con l'età del donatore, sono stati offerti per i protocolli nazionali di trapianto CNT: cuore, polmoni, fegato e reni.

Nel corso di una successiva valutazione del rischio sono stati rivalutati alcuni elementi correlati alla causa di morte. In un donatore deceduto alcuni mesi prima per shock anafilattico, all'autopsia post-donazione era stata diagnosticata una mastocitosi che, tuttavia, non aveva portato alla trasmissione della malattia ai riceventi, anche dopo un follow-up prolungato. In un altro caso, invece, una donatrice con mastocitosi nota era stata giudicata a rischio inaccettabile dalla *second opinion* del CNT.

Il sospetto di mastocitosi nel donatore ha imposto esami urgenti per valutare sicurezza e idoneità al trapianto di cuore, polmoni, fegato e reni

Nel nostro caso, l'anamnesi, l'esame obiettivo e gli esami ematochimici effettuati durante il ricovero non avevano mai sollevato il sospetto di mastocitosi.

Per ottenere ulteriori informazioni, si è deciso di effettuare d'urgenza il dosaggio della triptasi sierica (12,9 µg/L; v.n. <10), aspirato e biopsia osteomidollare (BOM) con ricerca delle mutazioni di KIT, e valutazioni istologiche estemporanee degli organi utilizzabili per il trapianto, sospendendolo in attesa dell'esito. La biopsia cardiaca è stata esclusa per impraticabilità tecnica; sono state invece effettuate le biopsie di polmone e fegato, entrambe negative per atipie o segni morfologici di mastocitosi; vista la negatività per entrambi gli organi, si è ritenuto non opportuno effettuare anche le biopsie renali. Successivamente, la BOM ha mostrato rari mastociti CD25-negativi sparsi nel parenchima, senza segni morfologici di mastocitosi, mentre la ricerca di *KIT* D816V nell'aspirato midollare è risultata positiva a bassa frequenza allelica.

Si è quindi confermato il rischio "*non standard accettabile*" infettivologico e si è proceduto al trapianto di cuore, fegato e reni, mentre i polmoni non sono stati trapiantati per la presenza di fibrosi apicale. Al follow-up i riceventi sono in apparente buona salute, senza evidenze di mastocitosi sistemica.

Diagnosi differenziale e nodi clinici

La diagnosi di mastocitosi sistemica richiede, secondo i criteri WHO/ICC, la presenza del criterio maggiore (infiltrati multifocali densi di mastociti >15 per aggregato nel midollo osseo o in altri organi extracutanei, ad eccezione del tratto gastrointestinale, linfonodi, fegato e milza) più uno minore, oppure di almeno 3 criteri minori (morfologia atipica >25% dei mastociti, mutazione di *KIT* (tipicamente D816V), mastociti CD25+/CD2+ nel midollo o in altri organi extracutanei, triptasi basale >20 ng/mL)(1). Nel caso descritto, non era dimostrabile alcun criterio maggiore e i criteri minori risultavano soddisfatti solo parzialmente (**Tab. 1**).

tab. 1 | **Criteri WHO/ICC e riscontro nel caso**

Criterio	Riscontro nel caso
Criterio maggiore	
Infiltrati multifocali >15 mastociti	Non verificabile con la metodica disponibile in urgenza
Criteri minori	
Morfologia atipica >25%	Non riscontrata nei tessuti biopsiati
CD25+/CD2+ aberrante	Non testabile (pannello IHC dedicato non disponibile in urgenza)
Mutazione *KIT* D816V	Positivo, ma a bassa frequenza allelica (solo PCR ultrasensibile)
Triptasi basale >20 ng/mL	Non raggiunta (12,9 µg/L)

Il caso solleva alcuni nodi clinici

Il primo riguarda l'interpretazione della triptasi; il valore riscontrato, 12,9 µg/L, supera la soglia di 11,4 µg/L che in letteratura si associa a un aumentato rischio di disordine mastocitario clonale nei pazienti con anafilassi da imenotteri, pur restando ben al di sotto del cut-off diagnostico WHO (2).

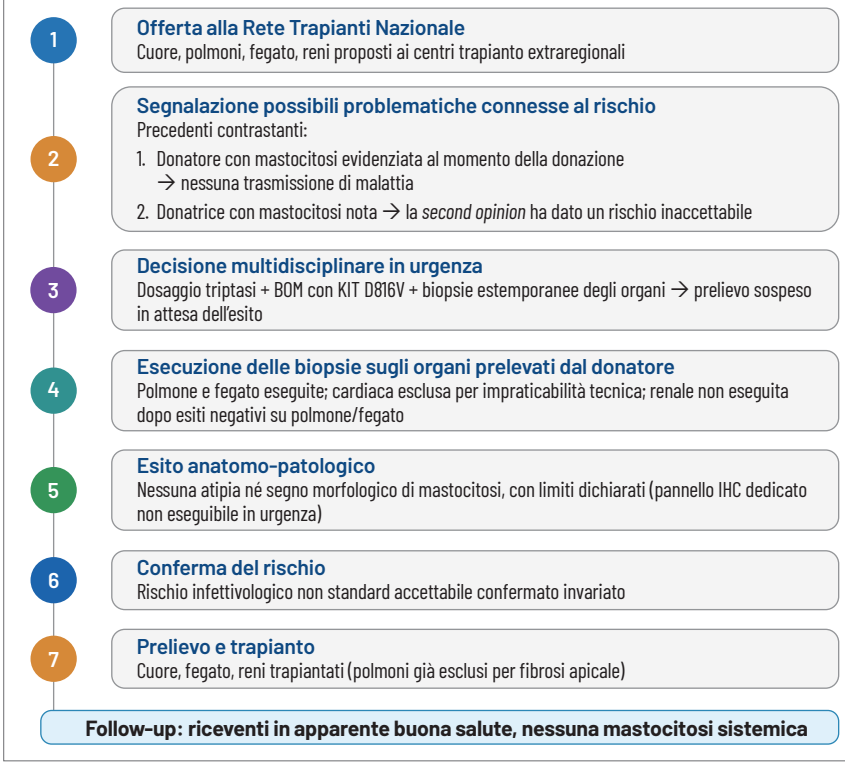
Analisi della triptasi e del gene KIT: la diagnosi di mastocitosi in emergenza presenta limiti di natura interpretativa, genetica e tecnico-procedurale

Il secondo nodo è genetico. La mutazione *KIT* D816V, qui a bassa frequenza allelica, non soddisfa da sola il criterio diagnostico e può essere presente anche in assenza di malattia clonale conclamata nella variante Monoclonal mast cell activation syndrome (3).

Il terzo nodo è tecnico-procedurale, infatti la biopsia estemporanea al congelatore, unica opzione compatibile con i tempi del prelievo, non consente il pannello immunoistochimico dedicato, per cui un risultato negativo non esclude la localizzazione d'organo.

L'ultimo è invece un nodo organizzativo. In assenza di un protocollo condiviso, la definizione del rischio di trasmissione di malattia per i riceventi di trapianto ri-

fig. 1 | **Percorso decisionale nella valutazione del donatore con sospetta mastocitosi sistemica**



schia di ancorarsi a precedenti clinici contrastanti anziché a criteri predefiniti e riproducibili.

Conclusioni

Anche i pazienti affetti da patologie rare, note o sospette, possono essere donatori (4). Quando la diagnosi emerge nel percorso donativo, non costituisce di per sé una controindicazione, ma richiede specifici criteri di valutazione (**Fig. 1**). Il caso descritto mostra che questi sistemi devono includere non solo le malattie rare già note, soprattutto nel caso siano di origine genetica (5), ma anche le condizioni acquisite, riscontrate *ex novo*. Spesso in questi casi mancano protocolli dedicati e la diagnosi va formulata in tempi molto più stretti del consueto.

La decisione multidisciplinare ha bilanciato l'assenza di evidenza istologica con l'incertezza diagnostica, permettendo il trapianto di organi in sicurezza e senza evidenza di trasmissione della malattia

Nel caso specifico, la decisione multidisciplinare ha dovuto bilanciare l'assenza di evidenza istologica di mastocitosi con l'incertezza residua legata al lieve incremento della triptasi sierica e al riscontro di mutazioni del gene *KIT* in un numero limitato di cellule.

Bibliografia

1. 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.
2. Bonadonna P, Perbellini O, Passalacqua G, et al. Clonal mast cell disorders in patients with systemic reactions to Hymenoptera stings and increased serum tryptase levels. J Allergy Clin Immunol. 2009;123(3):680-6.
3. Cilloni D, Maffeo B, Savi A, et al. Detection of KIT Mutations in Systemic Mastocytosis: How, When, and Why. Int J Mol Sci. 2024;25(20):10885.
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.

Ossificazione eterotopica del retto femorale: quando il muscolo diventa osso



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

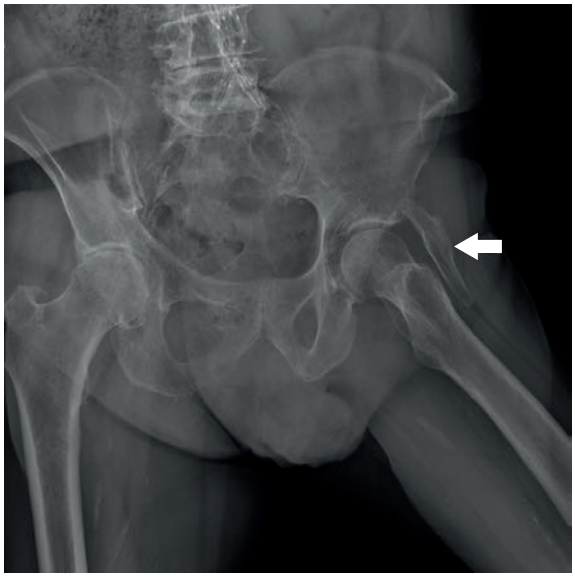
Paziente maschio di 75 anni, affetto da carcinoma prostatico in trattamento chemioterapico e conseguente calo ponderale, a seguito del quale si accorge di una tumefazione palpabile a livello dell'anca sinistra.

L'esame radiografico documenta una grossolana calcificazione dei tessuti molli in prossimità della testa e del collo femorale di sinistra (**Fig. 1**).

Tale reperto è altresì ben apprezzabile in un esame di tomografia computerizzata (TC) eseguita per follow-up oncologico, che conferma l'ossificazione eterotopica con morfologia allungata superiormente al bordo acetabolare (**Fig. 2**).

Viene eseguita come ulteriore approfondimento la risonanza magnetica (RM), che documenta lungo il decorso del capo indiretto del muscolo retto femorale una grossolana ossificazione eterotopica digitiforme, contenente midollo osseo ad intensità

fig. 1 | **Radiografia del bacino**



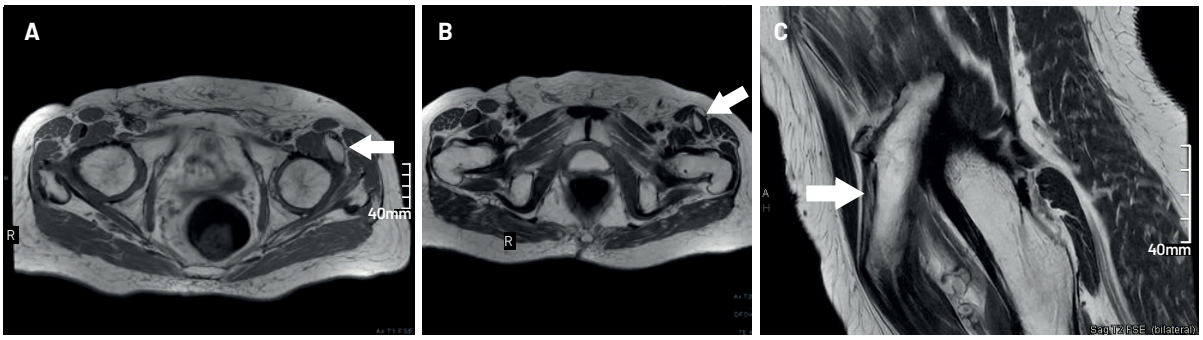
Evidenza di una grossolana calcificazione dei tessuti molli in prossimità della testa e del collo femorale di sinistra

fig. 2 | **Tomografia computerizzata**



La TC mostra un'ossificazione eterotopica con morfologia allungata superiormente al bordo acetabolare

fig. 3 | **Risonanza magnetica del bacino, sequenze TSE pesate in T1 sul piano assiale (A) e in T2 sui piani assiale (B) e sagittale (C)**



Lungo il decorso del capo indiretto del muscolo retto femorale si apprezza una grossolana ossificazione eterotopica digitiforme, contenente midollo osseo ad intensità adiposa (frecce). La calcificazione determina alterazione di decorso del muscolo retto femorale sinistro, che sul piano assiale si presenta "ruotato" di 90° in senso orario, determinando dislocazione altresì del terzo prossimale del muscolo sartorio omolaterale, compresso ab extrinseco e discretamente infraruotato (freccia in B). La porzione prossimale laterale dell'ossificazione determina modesta compressione ab extrinseco sulla porzione mediale del muscolo piccolo gluteo omolaterale.

L'ossificazione eterotopica consiste nella formazione di tessuto osseo lamellare in una sede anomala

adiposa: iperintenso in T1 (**Fig. 3A**) e T2 (**Fig. 3B, 3C**) con abbattimento del segnale nelle sequenze Fat-Sat.

Ossificazione eterotopica del retto femorale: inquadramento clinico e patogenesi

Il muscolo retto femorale è costituito da due parti: il capo diretto, che origina dalla spina iliaca anteriore inferiore, e il capo indiretto o riflesso, che origina superiormente al bordo acetabolare. L'ossificazione eterotopica consiste nella formazione di tessuto osseo lamellare in una sede anomala, ovvero extra-scheletrica nei tendini diretti o indiretti del muscolo retto femorale. Dal punto di vista patogenetico, si articola tipicamente in tre fasi, caratterizzate da una progressiva calcificazione e ossificazione: iniziale, intermedia (o della mineralizzazione) e matura (1). Sebbene la localizzazione a livello dell'articolazione dell'anca sia frequente, il capo indiretto del retto femorale è raramente coinvolto. Nella maggior parte dei casi, è presente in anamnesi una storia di trauma (in particolare negli atleti) o di intervento chirurgico (come negli interventi di protesi d'anca totale [2]), ma a volte il paziente non riesce a ricordare chiaramente un sicuro evento traumatico, come nel nostro caso. Potenzialmente, questi casi possono essere attribuiti a microtraumi ripetuti oppure possono essere idiopatici (3). Può inoltre essere causata da rare malattie genetiche, tra cui la fibrodisplasia ossificante progressiva e l'eteroplasia ossea progressiva (4). L'ossificazione eterotopica dell'anca è spesso asintomatica. Nei pazienti sintomatici si può manifestare con dolore all'anca (5), ridotta mobilità articolare, gonfiore dei tessuti molli. In questi ultimi soggetti, si ipotizza che l'ossificazione eterotopica lungo la testa femorale riflessa possa comprimere il collo del femore durante il movimento dell'anca, contribuendo così alla sintomatologia e a un test FADIR (Flexion, ADduction, Internal Rotation) positivo (1).

Metodiche di imaging e diagnosi differenziale

La radiografia convenzionale è la metodica principale per la diagnosi di ossificazione eterotopica, seppur tardiva in quanto non è in grado di rilevare la fase iniziale. Dopo la mineralizzazione e la matu-

Pur essendo spesso asintomatica, nei pazienti sintomatici può manifestarsi con dolore all'anca, ridotta mobilità articolare, gonfiore dei tessuti molli

razione, si può osservare una calcificazione lineare e ben corticale dei tessuti molli che coinvolge i tendini diretto o indiretto del retto femorale. La TC ne determina le dimensioni precise, l'estensione e lo stadio della malattia. La RM invece è utile per valutare la potenziale compressione delle strutture dei tessuti molli adiacenti (1).

Per diagnosticare l'ossificazione eterotopica è necessario identificare la localizzazione della lesione in prossimità del margine postero-superiore dell'acetabolo e la sua morfologia allungata, simile a una virgola rovesciata, lungo il tendine indiretto del muscolo retto femorale.

Nei casi asintomatici in genere non è necessario un trattamento, mentre i casi sintomatici possono essere trattati mediante immobilizzazione per l'osso immaturo e fisioterapia per l'osso maturo. La resezione artroscopica è preferibile per i pazienti con mobilità limitata (3,6,7).

Tra le complicanze, si annoverano la lesione da avulsione o la frattura dell'ossificazione eterotopica. Per quanto concerne la diagnosi differenziale, è necessario distinguere questa condizione da alcuni mimics, quali la miosite ossificante (calcificazione esclusivamente muscolare, non tendinea), l'osteocondroma (tumore benigno dove, a differenza dell'ossificazione eterotopica, c'è una continuazione midollare e corticale) e la lesione da avulsione della spina iliaca anteriore inferiore (lesione traumatica acuta dove il frammento osseo non è corticalizzato e c'è un difetto corticale dell'osso iliaco).

L'imaging pertanto rappresenta un passaggio cruciale per la diagnosi della calcificazione eterotopica del retto femorale, per la detezione, per la diagnosi differenziale e per la valutazione di un eventuale intervento chirurgico in pazienti sintomatici.

Dalla radiografia alla RM, le tecniche di imaging permettono diagnosi, stadiazione e gestione di questa condizione

Bibliografia

1. Vernelen R, Vanhoenacker FM. Heterotopic Ossification of the Indirect Head of the Rectus Femoris. J Belg Soc Radiol. 2024;108(1):92.
2. Purcell KF, Lachiewicz PF. Heterotopic Ossification After Modern Total Hip Arthroplasty: Predisposing Factors, Prophylaxis, and Surgical Treatment. J Am Acad Orthop Surg. 2023;31(10):490-496.
3. Tonbul M, Ozen S, Tonbul AT. Bilateral simultaneous heterotopic ossification of the reflected head of rectus femoris muscle: A case report and review of the literature. Case Rep Orthop. 2014;2014:497075.
4. Sankar R, Gowrishankar K, Viswanathan S. Genetic disorders with heterotopic ossificans. Indian J Orthop. 2015;49(3):361-4.
5. Hando B, Flottmann J, Tuli R. Heterotopic Ossification in a Recreational Soccer Player. J Orthop Sports Phys Ther. 2015;45(1):45.
6. Zini R, Panascì M. Post-Traumatic Ossifications of the Rectus Femoris: Arthroscopic Treatment and Clinical Outcome After 2 Years. Injury. 2018; 49 Suppl 3:S100-S104.
7. Comba F, Piuzzi NS, Oñativia JI, et al. Endoscopic Extra-articular Surgical Removal of Heterotopic Ossification of the Rectus Femoris Tendon in a Series of Athletes. Orthop J Sports Med. 2016;4(9):2325967116664686.

Neonati piccoli per età gestazionale e difetto di recupero staturale: la sindrome di Silver-Russell



Giulio Beretta[1], **Angelo Selicorni**[2]
[1]Scuola di specializzazione in Pediatria, Ospedale F. Del Ponte, Università degli Studi dell'Insubria, Varese; [2]Unità Operativa Complessa di Pediatria, ASST-Lariana, Como

M. è una bambina di 10 anni e 8 mesi che conosciamo dai 2 mesi perché inviata per una visita genetica di inquadramento. La piccola è nata terzogenita alla 38ª settimana di EG da parto eutocico dopo gravidanza caratterizzata da rallentamento della crescita fetale. Il peso alla nascita era 1.960 g (<3° percentile), la lunghezza alla nascita era 44 cm (<3° percentile), mentre la circonferenza cranica era 35 cm (75-90° percentile) (Fig. 1). Buon adattamento alla vita extra-uterina, APGAR 9-10, decorso neonatale fisiologico. La crescita staturo-ponderale è riferita costante, ai centili inferiori per peso e altezza (p<3°pc, altezza<3°pc e CC 10°pc).

Al momento della valutazione M. non presenta ulteriori problematiche mediche fatta eccezione per la crescita staturale. All'esame obiettivo sono presenti sfumate anomalie minori del viso, tra cui la presenza di una lieve prominenza delle bozze frontali e una costrizione bitemporale. Viene inoltre identificata un'asimmetria corporea (arti, torace e volto) per sinistra<destra. L'insieme dei dati clinici è orientativo per un quadro su base costituzionale. Nel sospetto di una sindrome di Silver-Russell, viene attivato uno studio del pattern di metilazione della regione 11p15.5 ed una ricerca di una possibile disomia uniparentale materna per il cromosoma 7 con riscontro di un genotipo a mosaico per ipometilazione dell'allele paterno al locus H19/IGF2 confermando così il quadro diagnostico ipotizzato.

Il ritardo di crescita intrauterino senza recupero postnatale, associato a macrocefalia e asimmetria corporea, è il segno cardine della sindrome di Silver-Russell

La sindrome di Silver-Russell

La sindrome di Silver-Russell (SRS) venne descritta indipendentemente nei primi anni Cinquanta dai pediatri Henry Silver e Alexander Russell, che identificarono una condizione caratterizzata da ritardo di crescita intrauterino associato ad asimmetrie corporee e anomalie minori del volto.

Ad oggi sono stati riportati in letteratura oltre mille soggetti affetti e la prevalenza è stimata tra 1 caso ogni 30.000 e 100.000 nati vivi, con distribuzione sovrapponibile nei due sessi. Sebbene inizialmente ritenuta una condizione non genetica a causa della frequente sporadicità dei casi, la SRS è oggi riconosciuta come un disordine dell'imprinting genomico caratterizzato da notevole eterogeneità genetica ed epigenetica.

fig. 1 | **M. alla nascita**



tab. 1 | **Algoritmo clinico di Netchine-Harbison**

Criteri clinici	Definizione
SGA (basso peso e/o bassa lunghezza alla nascita)	≤ -2 DS per l'età gestazionale
Insufficienza della crescita postnatale	Altezza a 24 ± 1 mesi ≤ - 2 DS oppure altezza ≤ -2 DS al di sotto dell'altezza bersaglio mid-parentale
Macrocefalia	Circonferenza cranica alla nascita ≥1,5 DS al di sopra del peso e/o della lunghezza alla nascita (in DS)
Fronte sporgente*	Fronte che sporge oltre il piano facciale in vista laterale come nel bambino piccolo (da 1 a 3 anni)
Asimmetria corporea	LLD (differenza di lunghezza degli arti) ≥0,5 cm oppure asimmetria degli arti <0,5 cm con almeno altre due parti del corpo asimmetriche (non del volto)
Difficoltà di alimentazione e/o basso BMI	BMI ≤ -2 DS a 24 mesi oppure uso attuale di sondino di alimentazione o ciproptadina per stimolare l'appetito

**La presenza della fronte sporgente deve essere valutata in relazione alla vista laterale e all'età del bambino. DS = deviazione standard; LLD = differenza di lunghezza degli arti; BMI = indice di massa corporea*

Adattata da Wakeling EL, et al. Nat Rev Endocrinol. 2017

La diagnosi si sospetta grazie all'algoritmo clinico a cui deve seguire l'analisi del pattern di metilazione della regione 11p15.5 e del cromosoma 7

È stato inoltre osservato un aumento del rischio nei bambini concepiti mediante tecniche di procreazione medicalmente assistita, analogamente ad altri disturbi dell'imprinting.

Elementi clinici di sospetto diagnostico

Il volto dei pazienti presenta caratteristiche peculiari che orientano fortemente il sospetto clinico. La normale circonferenza cranica, sproporzionata rispetto alla statura e al massiccio facciale, determina una macrocefalia relativa con caratteristico aspetto triangolare del volto.
Sono frequentemente osservabili fronte ampia e prominente, bozze frontali, mento appuntito, angoli della bocca rivolti verso il basso, labbro superiore sottile, palato alto e stretto e denti piccoli con affollamento dentario.
Con il passare degli anni alcune di queste caratteristiche tendono ad attenuarsi; per tale motivo la documentazione fotografica dei primi anni di vita può risultare particolarmente utile ai fini diagnostici.
L'asimmetria degli arti rappresenta uno degli elementi più caratteristici della sindrome ed è presente nel 60-70% dei soggetti. Solitamente interessa un emilato corporeo che cresce meno rispetto al controlaterale e tende a mantenere proporzioni relativamente costanti nel corso dello sviluppo.
Possono inoltre essere presenti clinodattilia del quinto dito, sindattilia del secondo e terzo dito del piede e ritardo di chiusura delle fontanelle craniche.

Diagnosi

La diagnosi della SRS è principalmente clinica e si basa sul sistema di punteggio NH-CSS (Netchine-Harbison Clinical Scoring System), validato nel 2015 (**Tab. 1**).
Secondo il Consensus internazionale del 2017, la presenza di almeno tre criteri giustifica l'esecuzione delle indagini genetiche, mentre la diagnosi clinica può essere formulata in presenza di almeno quattro criteri, di cui obbligatoriamente macrocefalia relativa e fronte prominente.
Per la conferma molecolare l'indagine di I livello è rappresentata dallo studio del pattern di metilazione della regione 11p15 e del cromosoma 7. Se questi risultassero negativi, ma persistesse un forte sospetto clinico, le indagini di II livello sono volte a ricercare eventuali riarrangiamenti cromosomici strutturali mediante array CGH, oppure è possibile sequenziare alcuni geni che solo recentemente sono stati associati alla SRS (*CDKN1C, IGF2, PLAG1, HMGA2*). Infine,

è possibile lo studio di altri tessuti (ad es. mediante brush buccale o biopsia di fibroblasti) per ricerca di mosaicismo somatico. Bisogna però ricordare che, allo stato attuale, i test genetici risultano diagnostici soltanto nel 50-60% dei pazienti; pertanto, un risultato negativo non esclude la diagnosi clinica.

Sviluppo intellettivo e fenotipo comportamentale

Lo sviluppo cognitivo globale è generalmente nella norma. Nei primi anni di vita sono tuttavia frequenti ritardi motori e del linguaggio, difficoltà scolastiche e problematiche psicosociali che possono richiedere interventi riabilitativi e supporto educativo. Disturbi del neurosviluppo di grado significativo risultano relativamente rari e sono osservati soprattutto nei soggetti con disomia uniparentale materna del cromosoma 7 (UPD(7)mat).

Dati auxologici

Il segno clinico più caratteristico della SRS è il ritardo di crescita già evidente durante la gravidanza. I bambini nascono frequentemente piccoli per età gestazionale (SGA) e non presentano il tipico recupero staturo-ponderale osservato in molti neonati SGA.

La bassa statura permane durante l'infanzia e l'età adulta; nei soggetti non trattati con ormone della crescita (GH) l'altezza finale risulta mediamente di circa tre deviazioni standard inferiore alla popolazione generale. È inoltre frequente la presenza di ridotta massa muscolare e scarso tessuto adiposo sottocutaneo.

Malformazioni e complicanze

Le principali problematiche pediatriche associate alla SRS comprendono:

- difficoltà alimentari e scarso appetito, presenti fino al 70% dei casi
- reflusso gastroesofageo, presente in circa il 55% dei casi, spesso di grado severo e associato frequentemente a vomito persistente oltre il primo anno di vita
- ipoglicemie, riscontrate in circa il 30% dei pazienti, spesso asintomatiche e prevalentemente mattutine
- disturbi endocrinologici come pubertà precoce (15-20%) e, più raramente, un effettivo deficit dell'ormone della crescita. La terapia con GH trova comunque indicazione precoce per ottimizzare la statura finale e la composizione corporea.
- scoliosi secondaria all'asimmetria degli arti (circa il 20% dei pazienti)
- otiti ricorrenti
- insufficienza velo-palatina
- disturbi respiratori del sonno presenti in circa il 75% dei soggetti e spesso di grado lieve.

La scarsa tolleranza al digiuno prolungato può esporre i pazienti a crisi ipoglicemiche

L'ipoglicemia rappresenta una complicanza di particolare rilevanza clinica nella SRS ed è principalmente legata a una **ridotta tolleranza al digiuno prolungato**. Tale vulnerabilità è favorita dalla ridotta massa corporea, in particolare dalla ridotta massa muscolare ed epatica e dalle limitate riserve adipose, cui si associano frequentemente uno scarso apporto calorico e difficoltà alimentari. È pertanto importante **evitare periodi di digiuno estesi e garantire un apporto nutrizionale regolare e adeguato**, con particolare attenzione durante malattie intercorrenti, episodi febbrili, riduzione dell'assunzione di cibo, attività fisica intensa e nel periodo perioperatorio. Nei bambini a rischio può essere indicato il monitoraggio della chetonuria, soprattutto in caso di deprivazione calorica prolungata o malattia, al fine di riconoscere precocemente una ridotta tolleranza al digiuno e intervenire prima che si sviluppi un'ipoglicemia clinicamente significativa.

Trattamento e follow-up

La gestione della SRS richiede un approccio multidisciplinare che coinvolga pediatra, endocrinologo, gastroenterologo, nutrizionista, ortopedico, odontoiatra e specialisti della riabilitazione. Particolare importanza riveste il trattamento con GH, raccomandato nella maggior parte dei bambini affetti indipendentemente dalla presenza di un deficit documentato. La terapia, generalmente avviata tra i 2 e i 4 anni di età, migliora significativamente la velocità di crescita, la statura finale e la composizione corporea, contribuendo a ridurre il rischio di sindrome metabolica in età adulta. Le discrepanze di lunghezza degli arti possono richiedere inizialmente com-

Il trattamento con ormone della crescita, anche in assenza di deficit di GH, può migliorare la statura finale e la composizione corporea

pensazioni ortesiche e, nei casi più severi, procedure chirurgiche correttive. Nei bambini con ritardo dello sviluppo motorio o linguistico è indicata una presa in carico precoce mediante fisioterapia, logopedia e supporto scolastico personalizzato.

Prognosi

In età adulta è stato inoltre documentato un aumentato rischio di sindrome metabolica, insulino-resistenza, ipertensione arteriosa e malattie cardiovascolari. A differenza di altre sindromi dell'imprinting, come la sindrome di Beckwith-Wiedemann, non è stato dimostrato un incremento del rischio oncologico e non sono pertanto necessari specifici programmi di sorveglianza tumorale.

Difetto genetico di base e counselling

Le basi molecolari della SRS sono complesse e coinvolgono alterazioni dell'espressione di geni fondamentali per la regolazione della crescita fetale. Il difetto più frequente, che spiega il 35-67% dei casi, consiste in una ipometilazione della regione 11p15.5, in particolare del centro dell'imprinting IC1, che determina una ridotta espressione del gene *IGF2* paterno, uno dei principali promotori della crescita fetale. Nel 7-10% dei soggetti è invece presente una disomia uniparentale materna del cromosoma 7 (UPD(7)mat), condizione nella quale entrambe le copie del cromosoma 7 derivano dalla madre. Più raramente possono essere osservate alterazioni strutturali della regione 11p15, disomia uniparentale materna del cromosoma 11 a mosaico, varianti patogenetiche nei geni *IGF2*, *CDKN1C*, *PLAG1* e *HMGA2*. L'identificazione del difetto molecolare assume particolare importanza ai fini della consulenza genetica, consentendo una stima più accurata del rischio riproduttivo e fornendo informazioni prognostiche utili. Ad esempio, i pazienti con difetti di metilazione della regione 11p15 tendono a presentare una maggiore compromissione della crescita e asimmetrie corporee più evidenti, mentre quelli con UPD(7)mat mostrano più frequentemente problematiche del neurosviluppo.

Conclusioni e prospettive

La SRS rappresenta una delle principali diagnosi da considerare di fronte a un bambino con ritardo di crescita prenatale e postnatale associato a macrocefalia relativa e asimmetria corporea. La crescente conoscenza dei meccanismi di imprinting responsabili della condizione ha consentito negli ultimi anni un significativo miglioramento delle possibilità diagnostiche, pur rimanendo la valutazione clinica il cardine dell'inquadramento del paziente. Il riconoscimento precoce della sindrome permette di avviare tempestivamente interventi nutrizionali, endocrinologici e riabilitativi che possono migliorare in modo sostanziale la qualità di vita e la prognosi a lungo termine dei soggetti affetti.

Sostegno

In Italia è attiva l'Associazione Italiana Sindrome di Russell-Silver (AISRS - https://www.aisrs.it), un'organizzazione senza scopo di lucro che offre informazioni e sostegno alle famiglie, promuove la ricerca scientifica e favorisce il contatto con i centri di riferimento nazionali. A livello internazionale è inoltre presente la Silver-Russell Syndrome Global Alliance, che riunisce diverse associazioni di pazienti e familiari nel mondo, con l'obiettivo di condividere informazioni, esperienze e opportunità di ricerca.

Bibliografia

- Azzi S, Salem J, Thibaud N, et al. A prospective study validating a clinical scoring system and demonstrating phenotypical-genotypical correlations in Silver-Russell syndrome. J Med Genet. 2015;52(7):446-53.
- Kurup U, Lim DBN, Palau H, Maharaj AV, Ishida M, Davies JH, Storr HL. Approach to the Patient With Suspected Silver-Russell Syndrome. J Clin Endocrinol Metab. 2024;109(10):e1889-e1901.
- Saal HM, Harbison MD, Netchine I. Silver-Russell Syndrome. 2002 Nov 2 [updated 2025 Jan 9]. In: Adam MP, Bick S, Mirzaa GM, Wallace SE, Amemiya A, editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2026. PMID: 20301499.
- Wakeling EL, Brioude F, Lokulo-Sodipe O, et al. Diagnosis and management of Silver-Russell syndrome: first international consensus statement. Nat Rev Endocrinol. 2017;13(2):105-124.

Chirurgia fetale del mielomeningocele: indicazioni, tecniche e benefici a lungo termine



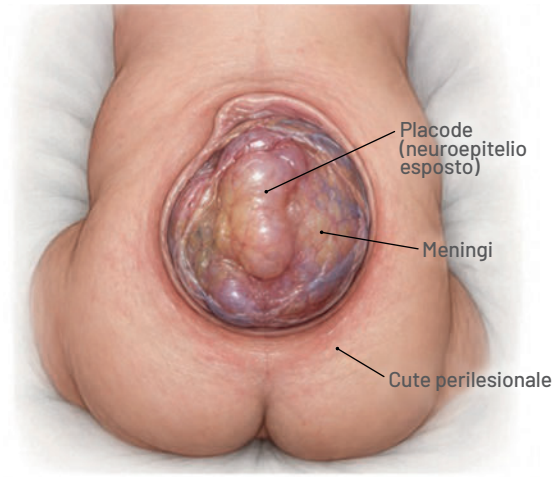
Margherita Roveri, Carlo Ferrari, Francesco Macchini
S.C. Chirurgia Pediatrica, ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda, Milano

Il mielomeningocele (MMC), o spina bifida aperta, è una malformazione congenita causata dalla mancata chiusura del tubo neurale entro il 28° giorno di gestazione. Il difetto determina l'erniazione del midollo spinale e delle meningi attraverso un difetto dell'arco vertebrale. Anatomicamente, la dura madre si fonde con il derma e la pia madre con l'epidermide, formando il cosiddetto placode neurale (**Fig. 1**)(1).
La localizzazione più frequente del MMC è quella lombare. Il grado di compromissione neurologica che ne deriva aumenta quanto più il difetto è craniale. La presentazione clinica comprende deficit sensitivo-motori degli arti inferiori, disfunzioni sfinteriche (vescicali e intestinali), disfunzioni sessuali e possibili alterazioni neurocognitive (1).
L'eziologia, non ancora del tutto chiarita, è multifattoriale e coinvolge fattori genetici ed ambientali (1). L'assunzione periconcezionale di acido folico riduce l'incidenza dei difetti del tubo neurale di circa il 30%, per questo molti Paesi hanno avviato politiche di prevenzione tramite la supplementazione prima e durante la gravidanza.
Gli esiti neurologici del MMC sono spiegati, secondo la teoria più condivisa, dal meccanismo del doppio danno (*two-hit*)(2):

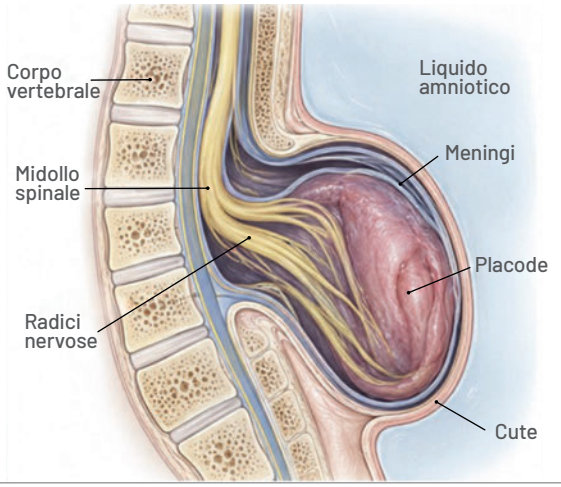
Il danno neurologico nel mielomeningocele nasce dal difetto embrionale primario e dal successivo insulto meccanico-chimico del liquido amniotico

fig. 1 | **Aspetto e conformazione del placode**

Mielomeningocele (vista posteriore del neonato)



Sezione sagittale schematica



La perdita liquorale dal placode genera un gradiente di aspirazione responsabile dell'erniazione delle strutture cerebrali e dell'idrocefalo

- **Primo danno**: difetto embriogenetico primario da mancata chiusura del tubo neurale.
- **Secondo danno**: danno progressivo causato dall'esposizione del midollo erniato al liquido amniotico (chimico) e ai traumi endouterini (meccanico).

A quanto descritto si associa la perdita continua del liquido cerebrospinale (CSF) per fuoriuscita attraverso il placode. Questo crea un gradiente di aspirazione verso il basso che determina erniazione del romboencefalo nel canale cervicale (malformazione Chiari II).
Questo quadro si associa in genere ad insorgenza di idrocefalo (1-3).
La diagnosi si avvale di:

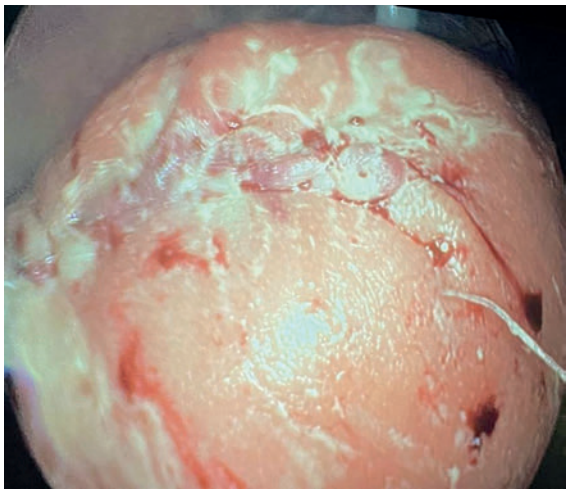
- **Maternal serum screening**: alfa-fetoproteina ed eventuale dosaggio dell'acetilcolinesterasi su liquido amniotico dopo amniocentesi;
- **Ecografia di II livello**: essenziale per valutare sede e dimensione della lesione, ventricolomegalia, movimento degli arti, pareti uterine e posizione placentare;
- **Risonanza magnetica fetale**: è l'esame di elezione per definire l'anatomia della lesione e confermare la presenza di malformazione di Chiari II. Nei pazienti sottoposti a correzione fetale l'esame viene ripetuto dopo l'intervento chirurgico per valutare la risoluzione dell'erniazione del romboencefalo e la distribuzione del CSF.

Trattamento chirurgico fetale

Il mielomeningocele non è una condizione letale e l'introduzione di un trattamento che incrementa il rischio di prematurità da rottura pre-travaglio delle membrane (PROM), rottura uterina e, nei casi più estremi, morte intrauterina fetale, è stata oggetto di dibattito etico oltre che clinico.

La chirurgia in utero mira a proteggere il midollo dai traumi amniotici e ad arrestare la fuga di liquido cerebrospinale

fig. 2 | **Trattamento videolaparoscopico con chiusura primaria del placode**



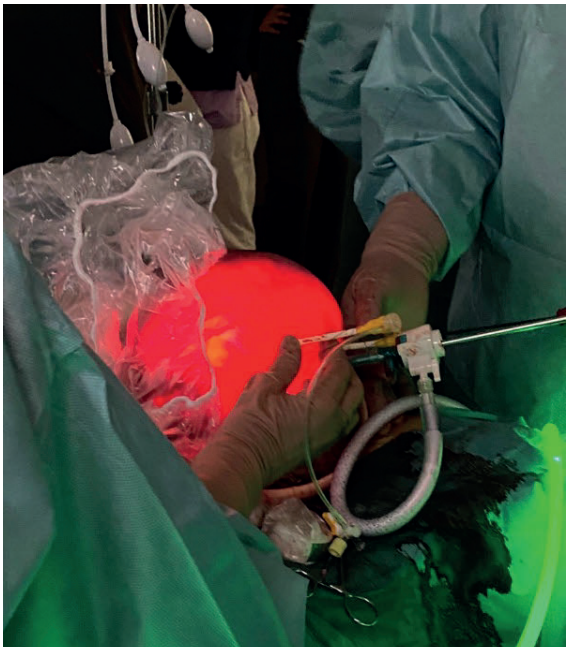
Il razionale della chirurgia fetale è legato al meccanismo sottostante il danno neurologico. In particolare, gli obiettivi sono (2,4):

- Interrompere la fuoriuscita del liquor e ridurre il rischio di malformazione di Chiari tipo II.
- Ridurre il tempo di esposizione del midollo ai danni chimici e meccanici intrauterini.

I tempi della riparazione chirurgica sono gli stessi a prescindere dall'approccio scelto.
Il primo è la separazione, a livello del placode, dell'area di fusione tra la dura madre e il derma e l'interposizione di un patch biocompatibile a copertura del difetto. Segue la ricostruzione degli strati sovrastanti mediante sutura primaria (**Fig. 2**), se le dimensioni del difetto lo consentono, oppure un secondo patch di materiale biocompatibile o inerte (Gore-Tex®)(5).
Si utilizza sempre l'ecografia intraoperatoria per identificare la sede della placenta e del cordone ombelicale, la posizione e l'orientamento del feto, limitando il rischio di danni al feto guidando la sede dell'isterotomia e il posizionamento dei trocar.
Sono descritti 3 approcci chirurgici (5,6):

- **Laparotomico-isterotomico (open)**: laparotomia, esposizione ed incisione dell'utero per esporre il dorso fetale. L'isterotomia costituisce uno dei tempi chirurgici più delicati.

fig. 3 | **Approccio videolaparoassistito con posizionamento dei trocar attraverso la parete uterina**



- **Mininvasivo (fetoscopico percutaneo):** previa amnioinfusione e insufflazione di CO_2, si posizionano 3-4 trocar attraverso la parete addominale e uterina.
- **Laparoassistito**: i trocar vengono inseriti direttamente nell'utero esposto mediante una minilaparotomia (**Fig. 3**).

Benefici e implicazioni del trattamento chirurgico in epoca fetale

Lo studio clinico randomizzato MOMS ha dimostrato i vantaggi della chirurgia laparo-isterotomica in utero rispetto alla correzione post-natale (7):

- **Dimezzamento dell'idrocefalo**: la necessità di shunt ventricolare per idrocefalo alla nascita ridotta dall'82% al 40%.
- **Deambulazione**: il 42% dei bambini raggiunge la deambulazione autonoma a 30 mesi (vs il 21% dei pazienti operati alla nascita).
- **Inversione della malformazione di Chiari II** per ripristino della dinamica del CSF (7,8).

I risultati incoraggianti hanno portato alla interruzione anticipata dello studio dopo il reclutamento di 183 pazienti su un totale originariamente previsto di 200 (7).

I dati dello studio MOMS dimostrano che la correzione fetale dimezza la necessità di shunt e migliora la deambulazione autonoma

L'approccio fetale non è privo di rischi e conseguenze sul decorso della gravidanza (6,7) ed è stata documentata un'incidenza del 38% di induzione pretermine del travaglio (PROM), con età gestazionale media alla nascita di 34 settimane (7). Altri rischi del trattamento fetale sono: distacco di placenta, rottura uterina e morte intrauterina del feto (7).
Questi rischi sono indubbiamente connessi all'impatto della chirurgia invasiva sulla parete uterina.

Evidenze e benefici a lungo termine

Per ridurre i rischi ostetrici legati all'isterotomia, si sono affermate le tecniche fetoscopiche.
Il trial CECAM e l'esperienza italiana del Policlinico di Milano hanno confermato l'efficacia della riparazione fetoscopica (con patch in biocellulosa) nel risolvere l'erniazione del romboencefalo, abbattendo le complicanze intrauterine e consentendo la ripresa del parto vaginale (6,9,10). L'incidenza di PROM e prematurità è rimasta tuttavia molto elevata, e resta una sfida aperta della ricerca futura, perfezionando ad esempio le tecniche di sigillatura delle membrane amniotiche (6,9,10).
Trattandosi di procedure complesse, devono essere riservate a centri altamente specializzati con un team multidisciplinare dedicato (6).

Conclusioni

La chirurgia fetale del mielomeningocele rappresenta uno dei successi più straordinari della medicina prenatale moderna, considerando gli effetti della chiusura precoce del difetto sull'outcome funzionale di una patologia pesantemente invalidante (in particolare il radicale miglioramento della prognosi neurologica motoria) (6,7). Nonostante i rischi e le implicazioni, che vanno attentamente ponderati e prospettati ai genitori, la chirurgia fetale rappresenta una proposta valida in pazienti con spina bifida (6,7).

Bibliografia

1. Di Rocco C, Trevisi G, Massimi L. Myelomeningocele: an overview. World Neurosurg. 2014;81(2):294–295.
2. Heffez DS, Aryanpur J, Hutchins GM, Freeman JM. The paralysis associated with myelomeningocele: clinical and experimental data implicating a preventable spinal cord injury. Neurosurgery. 1990;26(6):987–992.
3. Grabb PA, Vlastos EJ, Lundy PA, Partington MB. Significant brainstem dysfunction in neonates with myelomeningoceles: a comparison of prenatal versus postnatal closure. J Neurosurg Pediatr. 2022;29(5):497–503.
4. Meuli M, Meuli-Simmen C, Hutchins GM, et al. In utero surgery rescues neurological function at birth in sheep with spina bifida. Nat Med. 1995;1(4):342–347.
5. Kohl T, Tchatcheva K, Merz W, et al. Percutaneous fetoscopic patch closure of human spina bifida aperta: advances in fetal surgical techniques may obviate the need for early postnatal neurosurgical intervention. Surg Endosc. 2009;23(4):890–895.
6. Kabagambe SK, Jensen GW, Chen YJ, et al. Fetal surgery for myelomeningocele: a systematic review and meta-analysis of outcomes in fetoscopic versus open repair. Fetal Diagn Ther. 2018;43(3):161–174.
7. Adzick NS, Thom EA, Spong CY, et al. A randomized trial of prenatal versus postnatal repair of myelomeningocele. N Engl J Med. 2011;364(11):993–1004.
8. Tulipan N, Wellons JC 3rd, Thom EA, et al. Prenatal surgery for myelomeningocele and the need for cerebrospinal fluid shunt placement. J Neurosurg Pediatr. 2015;16(6):613–620.
9. Pedreira DA, Zanon N, Nishikuni K, et al. Endoscopic surgery for the antenatal treatment of myelomeningocele: the CECAM trial. Am J Obstet Gynecol. 2016;214(1):111.e1–111.e11.
10. Carrabba G, Macchini F, Fabietti I, et al. Minimally invasive fetal surgery for myelomeningocele: preliminary report from a single center. Neurosurg Focus. 2019;47(4):E12.

Nuovi approcci terapeutici per malattie lisosomiali e Parkinson



Alessio Di Fonzo, Marco Percetti, Edoardo Monfrini
Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milano

Le malattie da accumulo lisosomiale (Lysosomal Storage Disorders, LSD), tradizionalmente considerate patologie pediatriche rare, hanno negli ultimi quindici anni assunto un ruolo centrale anche nella neurologia dell'adulto, grazie alla scoperta del legame tra mutazioni del gene *GBA1* e malattia di Parkinson (PD). *GBA1* codifica la glucocerebrosidasi (GCase), l'enzima lisosomiale deficitario nella malattia di Gaucher; le sue varianti patogenetiche rappresentano oggi il più importante fattore di rischio genetico per il Parkinson, presenti nel 5-20% dei pazienti a seconda della popolazione, e si associano a un fenotipo a esordio più precoce, progressione motoria accelerata e maggior rischio di compromissione cognitiva (1).
Sono stati proposti diversi meccanismi patogenetici, che con ogni probabilità contribuiscono tra loro in modo concomitante: la GCase mutata induce stress del reticolo endoplasmatico e riduzione della clearance autofagico-lisosomiale; l'accumulo di alfa-sinucleina patologica, proteina da tempo implicata nella malattia di Parkinson, a sua volta, inibisce il traffico della GCase verso il lisosoma, aggravando la disfunzione. Questa convergenza meccanicistica ha aperto la strada a strategie terapeutiche mutuate dall'esperienza nelle LSD classiche, oggi in sperimentazione clinica sul Parkinson.

Chaperoni farmacologici e attivatori allosterici

La terapia chaperonica farmacologica utilizza molecole come l'ambroxolo, un mucolitico riposizionato capace di attraversare la barriera ematoencefalica e potenziare l'attività della GCase mutata e wild-type.

L'associazione tra mutazioni di GBA1 e Parkinson promuove strategie con ambroxolo, chaperone farmacologico capace di attraversare la barriera ematoencefalica e stimolare la GCase

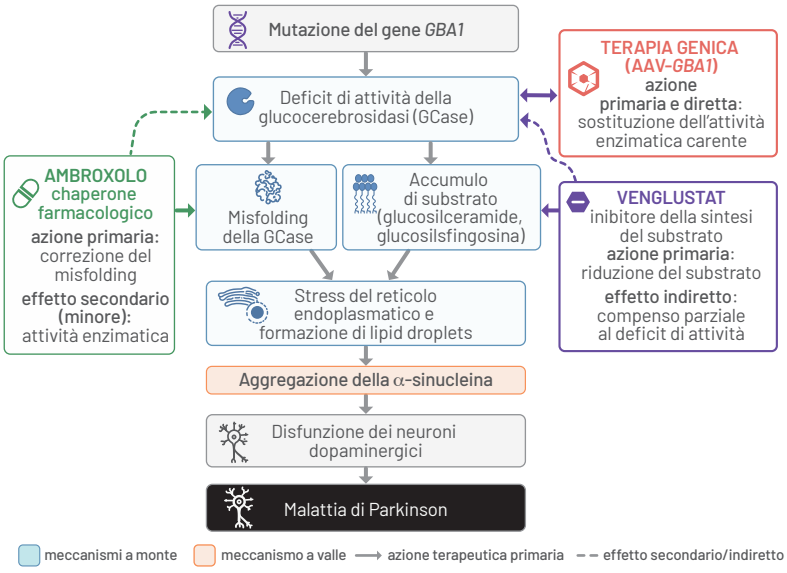
Lo studio pilota di *Mullin et al*. ha mostrato un aumento dei livelli di GCase liquorale e una riduzione dell'alfa-sinucleina (2), un beneficio ulteriormente supportato da un registro real-life su pazienti con malattia di Gaucher e Parkinson *GBA1*-correlato (3). Questi risultati sono ora in fase di verifica in trial randomizzati controllati, tra cui gli studi di fase II AMBITIOUS (4) e GREAT (5) (quest'ultimo con dosaggi fino a 1800 mg/die) e il più ampio trial di fase III ASPro-PD, che arruolerà 330 pazienti con Parkinson stratificati per lo stato genetico di *GBA1* (6).
Un secondo approccio, gli attivatori allosterici della GCase come BIA 28-6156, ha mostrato buona tollerabilità e capacità di aumentare l'attività enzimatica nel liquido cerebrospinale nel trial di fase 1b (7), tuttavia sembra non aver raggiunto gli endpoint di efficacia nello studio di fase II ACTIVATE.

I limiti della riduzione del substrato e l'importanza della stratificazione

Non tutte le strategie hanno dato risultati altrettanto incoraggianti: la riduzione del substrato con venglustat, un inibitore della glucosilceramide sintasi già studiato nella malattia di Gaucher, non ha rallenta-

to la progressione motoria nello studio MOVES-PD, con un andamento clinico peggiore rispetto al placebo (8). Questi risultati, come quelli degli altri trial citati, vanno tuttavia interpretati con prudenza: non è ancora chiaro se la stratificazione dei pazienti finora arruolati sia ottimale, né se i meccanismi molecolari bersaglio delle diverse terapie varino in funzione del tipo di mutazione di *GBA1* (varianti con maggior effetto di riduzione dell'attività enzimatica rispetto a varianti che impattano sulla conformazione della proteina), dell'area cerebrale coinvolta, o della presenza di altri fattori, genetici e non genetici, in grado di modulare la risposta al trattamento.

Fig. 1 | Meccanismi patogenetici nel legame tra mutazioni di *GBA1* e malattia di Parkinson, con i principali bersagli molecolari delle strategie terapeutiche in fase di sviluppo



Terapia genica e ripristino del pH lisosomiale

Sul fronte della terapia genica, vettori virus adeno-associati (AAV) per la sostituzione di *GBA1* sono entrati in sperimentazione clinica precoce (9), mentre studi preclinici più recenti esplorano il ripristino farmacologico del pH lisosomiale come nuova via per recuperare la mitofagia nei neuroni dopaminergici mutati (**Fig. 1**).

Verso una medicina di precisione

Questi risultati, ancora preliminari ma in rapida evoluzione, ridisegnano il confine tra malattie rare lisosomiali e neurodegenerazione comune, e suggeriscono che le competenze maturate nei centri di malattie rare possano tradursi in una medicina di precisione anche per sottotipi genetici del Parkinson.

Bibliografia

1. Sidransky E, Nalls MA, Aasly JO, et al. Multicenter analysis of glucocerebrosidase mutations in Parkinson's disease. N Engl J Med. 2009; 361:1651-1661.
2. Mullin S, Smith L, Lee K, et al. Ambroxol for the treatment of patients with Parkinson disease with and without glucocerebrosidase gene mutations: a nonrandomized, noncontrolled trial. JAMA Neurol. 2020; 77:427-434.
3. Istaiti M, Revel-Vilk S, Becker-Cohen M, et al. Upgrading the evidence for the use of ambroxol in Gaucher disease and GBA related Parkinson: investigator-initiated registry based on real-life data. Am J Hematol. 2021; 96(5):545-551.
4. Colucci F, Avenali M, De Micco R, et al. Ambroxol as a disease-modifying treatment to reduce the risk of cognitive impairment in GBA-associated Parkinson's disease: the AMBITIOUS study protocol. BMJ Neurol Open. 2023; 5:e000535.
5. Siemeling O, Slingerland S, van der Zee S, van Laar T. Study protocol of the GRoningen early-PD Ambroxol treatment (GREAT) trial. BMC Neurol. 2024; 24:146.
6. Toffoli M, Menozzi E, Cullen M, et al. Protocol of ASPro-PD: a phase 3 trial of ambroxol to slow progression in genetically stratified Parkinson's disease. J Neurol. 2026; 273:151151.
7. den Heijer JM, Cullen VC, Quadri M, et al. A Phase 1B Trial in GBA1-Associated Parkinson's Disease of BIA-28-6156, a Glucocerebrosidase Activator. Mov Disord. 2023; 38:1197-1208.
8. Giladi N, Alcalay RN, Cutter G, et al. Safety and efficacy of venglustat in GBA1-associated Parkinson's disease: an international, multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. Lancet Neurol. 2023; 22:661-671.
9. ClinicalTrials.gov. A Clinical Trial of CAP-003 Gene Therapy in Adult Patients With GBA1-Associated Parkinson's Disease (NCT07011771). 2025.

La terapia farmacologica delle mucopolisaccaridosi: dalla sostituzione enzimatica alle nuove strategie terapeutiche



Daniela Paganotti
SC Farmacia Aziendale, ASST Spedali Civili di Brescia, Brescia

Le mucopolisaccaridosi (MPS) sono un gruppo eterogeneo di malattie rare da accumulo lisosomiale, determinate dal deficit di specifici enzimi coinvolti nella degradazione dei glicosaminoglicani (GAG), che colpiscono circa 1 bambino ogni 25.000 nati. Il loro accumulo progressivo determina un danno multisistemico, con interessamento scheletrico, respiratorio, cardiovascolare, visivo e, in alcune forme, neurologico. La disponibilità della terapia enzimatica sostitutiva (ERT) ha rappresentato una svolta nel trattamento di alcune MPS, consentendo di intervenire direttamente sul difetto metabolico.

L'ERT si basa sulla somministrazione dell'enzima ricombinante corrispondente a quello deficitario. Una volta somministrato per via endovenosa, l'enzima viene captato dalle cellule e indirizzato al lisosoma, dove contribuisce a ripristinare la degradazione dei GAG accumulati. Il meccanismo di cross-correction, attraverso il quale l'enzima extracellulare può essere captato dalle cellule e trasportato al compartimento lisosomiale, rappresenta il razionale farmacologico della terapia.

Le principali terapie enzimatiche sostitutive disponibili per le MPS comprendono laronidasi nella MPS I, idursulfasi nella MPS II, elosulfase alfa nella MPS IVA e galsulfase nella MPS VI (**Tab. 1**); la somministrazione è generalmente settimanale e la durata dell'infusione varia in funzione del medicinale e della tollerabilità.

tab. 1 | **Terapie enzimatiche sostitutive approvate in Italia nelle mucopolisaccaridosi**

Forma di MPS	Enzima deficitario	Terapia enzimatica sostitutiva
MPS I	α-L-iduronidasi	Laronidasi
MPS II	Iduronato-2-solfatasi	Idursulfasi
MPS IVA	N-acetilgalattosamina-6-solfatasi	Elosulfase alfa
MPS VI	N-acetilgalattosamina-4-solfatasi	Galsulfase

La risposta alla terapia enzimatica sostitutiva risulta limitata in alcuni distretti come osso, cartilagine e SNC

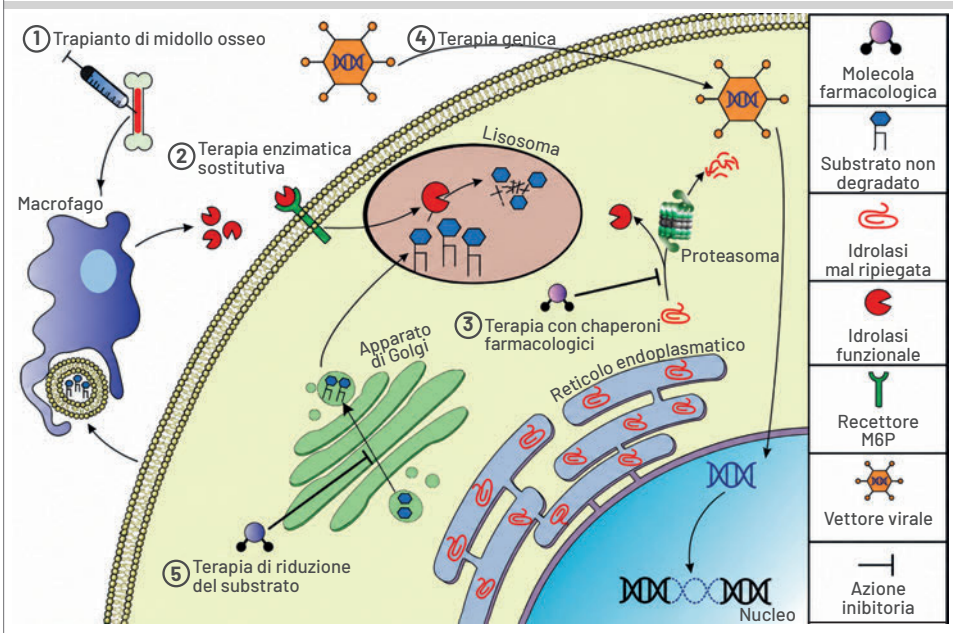
L'ERT determina soprattutto una riduzione del carico di GAG e un miglioramento di diverse manifestazioni somatiche. La risposta, tuttavia, è variabile nei diversi tessuti e risulta limitata in alcuni distretti, tra cui osso, cartilagine e sistema nervoso centrale (SNC).

Il limite della barriera ematoencefalica

Uno dei principali ostacoli alla terapia delle forme neuronopatiche è rappresentato dalla barriera ematoencefalica (BBB). Le molecole enzimatiche, di grandi dimensioni, non riescono a raggiungere in quantità sufficiente il parenchima cerebrale dopo la somministrazione endovenosa. Di conseguenza, pur ottenendo un beneficio sulle manifestazioni periferiche, l'ERT convenzionale non consente di correg-

Le strategie più innovative utilizzano la transcitosi recettore-mediata per attraversare la barriera ematoencefalica e raggiungere il tessuto cerebrale

fig. 1 | **Principali strategie terapeutiche nelle malattie da accumulo lisosomiale**



Favret JM, et al. Front Mol Biosci. 2020

gere adeguatamente il danno neurologico.

Le nuove strategie terapeutiche

Questo limite ha indirizzato la ricerca verso strategie farmacologiche finalizzate non soltanto a sostituire l'enzima mancante, ma anche a modificarne la distribuzione nell'organismo (**Fig. 1**). Tra le strategie più innovative vi sono enzimi modificati mediante fusione con molecole capaci di utilizzare sistemi di trasporto presenti sulla BBB. Il principio è quello della *receptor-mediated transcytosis*: l'enzima viene associato a un ligando o a un anticorpo diretto contro specifici recettori endoteliali, favorendone il trasporto attraverso la BBB e la successiva disponibilità nel tessuto cerebrale.

Un primo esempio di questo approccio è **pabinafusp alfa**, proteina di fusione costituita da iduronato-2-solfatasi umana e da un anticorpo umanizzato diretto contro il recettore della transferrina. Grazie alla tecnologia J-Brain Cargo®, il farmaco sfrutta il trasporto mediato dal recettore per attraversare la BBB dopo somministrazione endovenosa. Pabinafusp alfa è stato approvato in Giappone nel 2021 per la MPS II; non è attualmente approvato in Italia. Negli studi clinici ha determinato una riduzione dell'eparan solfato nel liquor, associata al mantenimento o miglioramento di parametri dello sviluppo, oltre agli effetti sulle manifestazioni somatiche.

Un analogo approccio è rappresentato da **tividenofusp alfa**, costituito da iduronato-2-solfatasi fusa a un dominio Fc ingegnerizzato capace di legare il recettore della transferrina. In uno studio di fase 1-2, il trattamento ha determinato una marcata riduzione dell'eparan solfato nel liquor e nelle urine, mantenuta nel follow-up, con stabilizzazione o miglioramento dei parametri adattivi. Nel marzo 2026 tividenofusp alfa ha ricevuto negli Stati Uniti un'approvazione accelerata per le manifestazioni neurologiche della MPS II in pazienti pediatrici selezionati, sulla base della riduzione dell'eparan solfato liquorale; è in corso uno studio randomizzato volto a confermare il beneficio clinico.

Parallelamente sono in studio approcci di somministrazione intratecale o intracerebroventricolare e strategie di terapia genica, finalizzate a ottenere una produzione enzimatica più prolungata. La storia farmacologica delle MPS sta quindi evolvendo dalla semplice sostituzione dell'enzima mancante verso strategie sempre più mirate alla distribuzione del trattamento.

La possibilità di raggiungere il SNC dopo somministrazione sistemica rappresenta uno dei più rilevanti sviluppi recenti e potrebbe modificare significativamente il trattamento delle forme neuronopatiche.

Bibliografia

- Parini R, Deodato F. Intravenous Enzyme Replacement Therapy in Mucopolysaccharidoses: Clinical Effectiveness and Limitations. Int J Mol Sci. 2020;21(8):2975.
- RCP Elaprase – Agenzia Italiana del Farmaco
- RCP Vimizim – Agenzia Italiana del Farmaco
- RCP Naglazyme – Agenzia Italiana del Farmaco
- RCP Aldurazyme – Agenzia Italiana del Farmaco
- Zanetti A, Tomanin R. Targeting Neurological Aspects of Mucopolysaccharidosis Type II: Enzyme Replacement Therapy and Beyond. BioDrugs. 2024;38(5):639-655.
- Favret JM, Weinstock NI, Feltri ML, Shin D. Pre-clinical Mouse Models of Neurodegenerative Lysosomal Storage Diseases. Front Mol Biosci. 2020;7:57.
- Okuyama T, Eto Y, Sakai N, et al. A Phase 2/3 Trial of Pabinafusp Alfa, IDS Fused with Anti-Human Transferrin Receptor Antibody, Targeting Neurodegeneration in MPS-II. Mol Ther. 2021;29(2):671-679.
- Shirley M. Tividenofusp Alfa: First Approval. Mol Diagn Ther. 2026;30(5):839-844.

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

medpoint

MR la Rivista
La Rivista Italiana delle Malattie Rare



Una proposta educazionale a 360°:

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



www.malattierare.eu

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

Oleogel-S10 nel trattamento dell'epidermolisi bollosa: una nuova strategia terapeutica per favorire la guarigione delle lesioni cutanee



Chiara Galuppi, Daniela Paganotti
SC Farmacia Aziendale, ASST Spedali Civili di Brescia, Brescia

Con il termine epidermolisi bollosa (EB) si intende un gruppo eterogeneo di malattie genetiche rare caratterizzate da estrema fragilità di cute e mucose, con formazione di bolle e lesioni anche in seguito a traumi minimi (1), da cui il nome "sindrome dei bambini farfalla". La EB colpisce circa 1 neonato ogni 17.000 nel mondo, in Italia si stima 1 caso ogni 82.000 nati. Il codice di esenzione è RN0570 (2). L'EB è causata da mutazioni dei geni che codificano proteine strutturali della cute. In base al livello anatomico principalmente coinvolto dalla formazione di bolle, si distinguono quattro forme principali: simplex (EBS), con clivaggio intraepidermico; giunzionale (JEB), con clivaggio nella lamina lucida; distrofica (DEB), con clivaggio sotto la lamina densa, e sindrome di Kindler, con clivaggio multiplo (3). La EBS è generalmente la forma meno grave, mentre la DEB e la JEB presentano ferite croniche, dolore, infezioni ricorrenti ed elevato rischio di carcinoma cutaneo squamocellulare (4). In assenza di terapie risolutive, il trattamento è prevalentemente di supporto e comprende la prevenzione dei traumi, il controllo del dolore e la medicazione delle lesioni.

Oleogel-S10: indicazione terapeutica e meccanismo d'azione

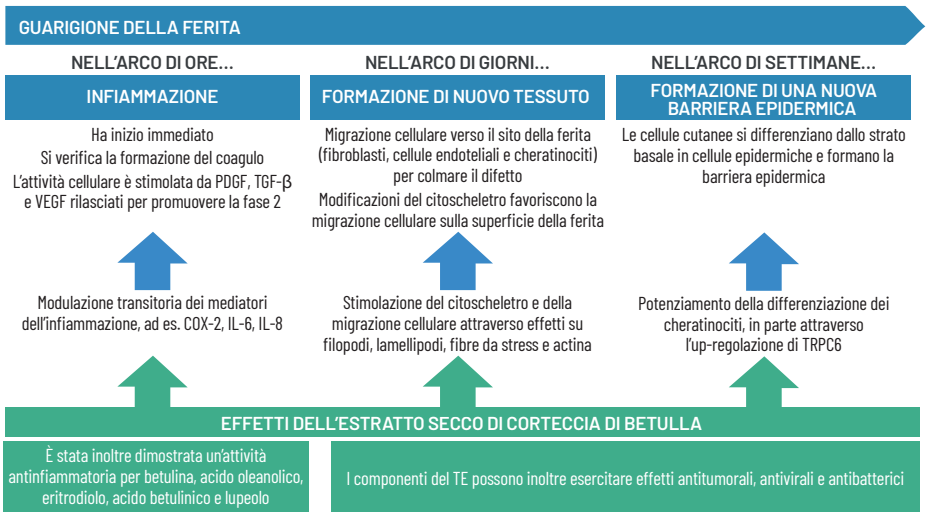
Da marzo 2024 è rimborsato in Italia Oleogel-S10, primo farmaco approvato in Europa per favorire la guarigione delle lesioni nei pazienti con EB. È un gel sterile a base di estratto secco di corteccia di betulla (*Betula pendula* e *Betula pubescens*) contenente una miscela di triterpeni (5). È indicato per il trattamento delle lesioni a spessore parziale associate a DEB e JEB nei pazienti di età ≥ 6 mesi: la rimborsabilità è limitata alla DEB recessiva (RDEB) e la prescrizione soggetta a Registro di Monitoraggio AIFA (6).
La guarigione delle ferite comprende le fasi di infiammazione, formazione di nuovo tessuto, chiusura e rimodellamento. Oleogel-S10 agisce principalmente nelle prime due modulando la risposta infiammatoria attraverso la temporanea induzione e successiva riduzione dei mediatori COX-2, IL-6 e IL-8 e favorendo la migrazione dei cheratinociti mediante aumento dell'espressione del canale TRPC6 promuovendo così la riparazione cutanea, indipendentemente dal difetto genetico sottostante (**Fig.1**)(7).

Evidenze cliniche

Lo studio registrativo di fase III EASE, il più ampio studio randomizzato e controllato nell'EB, ha arruolato 223 pazienti con DEB e JEB, trattati con Oleogel-S10 o gel di controllo, entrambi associati alle medicazioni standard. La completa chiusura della lesione target entro 45 giorni è stata ottenuta nel 41,3% dei pazienti trattati rispetto al 28,9% del gruppo controllo con beneficio statisticamente si-

Gel topico a base di triterpeni di betulla, Oleogel-S10 favorisce la guarigione delle ferite agendo su infiammazione, rigenerazione tissutale e ripristino della barriera epidermica

fig. 1 | **Azione dell'estratto secco di corteccia di betulla e dei suoi componenti nella guarigione delle ferite**



Panoramica delle azioni dell'estratto secco di corteccia di betulla e dei suoi componenti durante il processo di guarigione della ferita (fase 1, infiammazione; fase 2, formazione del tessuto e della barriera epidermica). I riquadri superiori mostrano le fasi della guarigione della ferita. I riquadri inferiori mostrano gli effetti proposti dell'estratto secco di corteccia di betulla su questi e su altri processi. Si noti che gli effetti dell'estratto secco di corteccia di betulla sono stati determinati principalmente sulla base di esperimenti *in vitro*. COX-2, cicloossigenasi-2; IL, interleuchina; PDGF, fattore di crescita derivato dalle piastrine; TE, estratto secco di corteccia di betulla, ovvero estratto triterpenico; TGF-β, fattore di crescita trasformante beta; TRPC6, transient receptor potential canonical, sottotipo 6; VEGF, fattore di crescita dell'endotelio vascolare.

Schwieger-Briel A, et al. Dermatol Ther. 2019

gnificativo nei pazienti con RDEB (1). L'estensione in aperto dello studio ha confermato efficacia e sicurezza fino a 24 mesi (8).

Un'analisi *post hoc* ha inoltre evidenziato una riduzione della frequenza dei cambi di medicazione, con un risparmio stimato di circa 10,7 ore settimanali di assistenza per pazienti e caregiver, rispetto alle 4 ore del gruppo controllo, con conseguente riduzione del carico assistenziale, dei costi e del dolore correlato alle frequenti manipolazioni (9). Oleogel-S10 è generalmente ben tollerato; gli eventi avversi più comuni sono reazioni nel sito di applicazione, ipersensibilità e complicanze della ferita, con frequenza sovrapponibile al controllo.

L'esposizione sistemica è trascurabile e non sono attese interazioni farmacologiche rilevanti. Il gel va applicato ad ogni cambio di medicazione su ferite pulite e ricoperto con medicazione sterile. Il trattamento va temporaneamente sospeso in caso di infezione della lesione (1,5).

Conclusioni

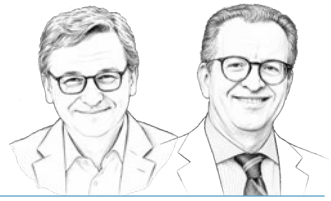
Oleogel-S10 rappresenta la prima terapia ad aver dimostrato, in uno studio clinico randomizzato di fase III, di accelerare significativamente la guarigione delle ferite nei pazienti con EB. Ulteriori analisi dello studio EASE hanno inoltre evidenziato una riduzione della frequenza dei cambi di medicazione e del relativo carico assistenziale, supportando il ruolo di Oleogel-S10 come nuova opzione terapeutica per una patologia rara caratterizzata da un elevato burden e da limitate opzioni di trattamento.

Bibliografia

1. Kern JS, Sprecher E, Fernandez MF, et al. Efficacy and safety of Oleogel-S10 (birch triterpenes) for epidermolysis bullosa: results from the phase III randomized double-blind phase of the EASE study. Br J Dermatol. 2023;188(1):12-21.
2. https://www.osservatoriomalattierare.it/malattie-rare/epidermolisi-bollosa
3. Intong LR, Murrell DF. Inherited epidermolysis bullosa: new diagnostic criteria and classification. Clin Dermatol. 2012;30(1):70-7.
4. https://www.osservatoriomalattierare.it/malattie-rare/epidermolisi-bollosa/20782-epidermolisi-bollosa-distrofica-recessiva-filsuvez-gel-rimborsabile-in-italia
5. Oleogel-S10. Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto. AIFA, 2024.
6. G.U. n. 63 del 15-3-2024 / Determina AIFA n. 5/2024
7. Schwieger-Briel A, Ott H, Kiritsi D, et al. Mechanism of Oleogel-S10: A triterpene preparation for the treatment of epidermolysis bullosa. Dermatol Ther. 2019;32(4):e12983.
8. Sprecher E, Torres-Pradilla M, Fernandez MF, et al. Long-Term Efficacy and Safety of Oleogel-S10 (Birch Triterpenes) for Pediatric Patients With Epidermolysis Bullosa. Pediatr Dermatol. 2026 May 28. Epub ahead of print.
9. Bruckner AL, Murrell D, Lee LW, et al. Reduction in Dressing Change Burden in Patients With Epidermolysis Bullosa-Impact of Oleogel-S10. J Dermatol. 2025;52(9):1447-1451.

ENDO-ERN: competenze europee in rete per le malattie endocrine rare

Luca Persani[1,2], Mohamad Maghnie[3,4]
[1]U.O. Endocrinologia e Malattie del Metabolismo, IRCCS Istituto Auxologico Italiano, Milano; [2]BIOMETRA Dipartimento di Biotecnologie Mediche e Medicina Traslazionale, Università degli Studi di Milano, Milano; [3]Clinica Pediatrica, Endocrinologia, IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Genova; [4]Dipartimento di Neuroscienze, Riabilitazione, Oftalmologia, Genetica e Scienze Materno-Infantili - DINOGMI; Università degli Studi di Genova, Genova



ENDO-ERN è la rete europea di riferimento dedicata alle malattie endocrine rare e complesse. La sua missione è ridurre le disuguaglianze nell'accesso alle competenze specialistiche e garantire cure di elevata qualità, favorendo la condivisione delle conoscenze, la collaborazione clinica e la ricerca. Un elemento distintivo della rete è l'integrazione dell'assistenza pediatrica e dell'adulto, essenziale per assicurare la continuità dei percorsi di cura lungo tutto l'arco della vita.

ENDO-ERN opera in stretta collaborazione con le principali società scientifiche europee del settore, tra cui la European Society of Endocrinology (ESE) e la European Society for Paediatric Endocrinology (ESPE).

La rete comprende 105 centri di riferimento distribuiti in 28 Paesi europei (https://endo-ern.eu/reference-centres/) (**Fig. 1**). Con 20 centri, l'Italia è attualmente il Paese maggiormente rappresentato.

Le attività cliniche e scientifiche sono articolate in otto Main Thematic Groups (MTG), che comprendono le principali aree delle malattie endocrine rare (https://endo-ern.eu/rare-endocrine-conditions/). Ciascun MTG è coordinato congiuntamente da uno specialista dell'età adulta e da un endocrinologo pediatra e prevede la partecipazione dei rappresentanti dei pazienti degli European Patient Advocacy Groups (ePAG). Le attività trasversali della rete sono organizzate in nove Work Package (WP), dedicati agli obiettivi assistenziali, scientifici, educativi e organizzativi di ENDO-ERN.

I principali risultati delle attività di ENDO-ERN riguardano la raccolta dei dati, la consulenza clinica, la ricerca, la formazione e il coinvolgimento dei pazienti

I principali ambiti operativi e i risultati conseguiti da ENDO-ERN riguardano:

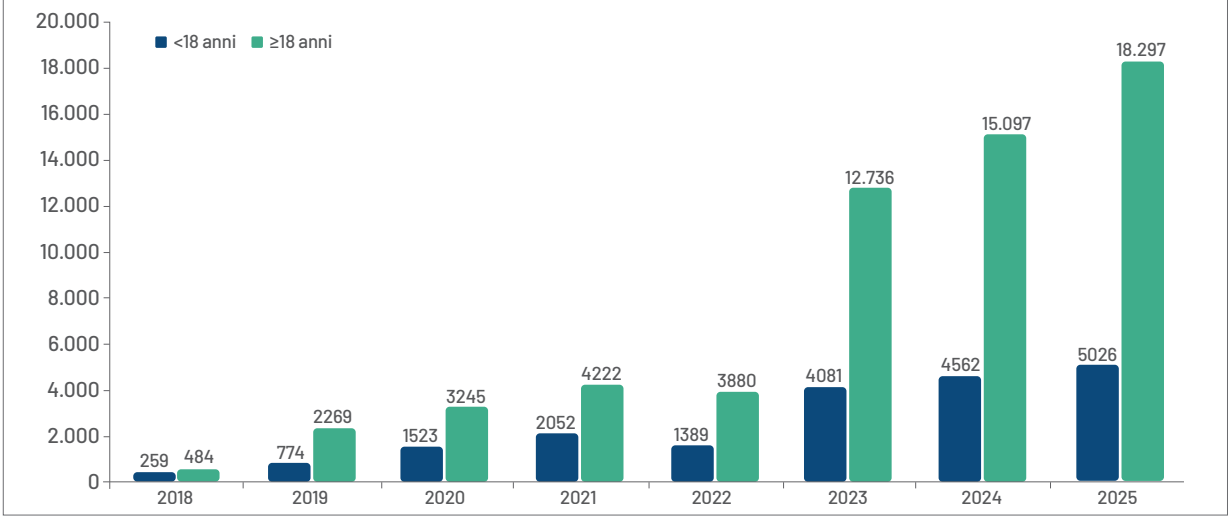
1. Registri europei

La piattaforma EuRREB (European Registries for Rare Endocrine and Bone Conditions) promuove la ricerca collaborativa sulle malattie endocrine rare

fig. 1 | **Distribuzione dei 105 centri di riferimento ENDO-ERN nei 28 Paesi partecipanti**



fig. 2 | **Nuovi casi registrati in e-REC nel periodo 2018-2025, distinti per età pediatrica e adulta**



e del metabolismo osseo attraverso due registri complementari (https://eurreb.eu/):

- e-REC: registra mensilmente, in forma anonima, i nuovi casi osservati nei centri partecipanti, contribuendo a definirne l'epidemiologia e a monitorare le attività della rete. Nel periodo 2018-2025 sono stati registrati 79.896 casi (**Fig. 2**). In età pediatrica prevalgono le condizioni comprese nel MTG7, mentre nell'adulto sono maggiormente rappresentate quelle dei MTG6 e MTG8.
- Core Registry: raccoglie dati clinici longitudinali e misurazioni della qualità di vita riportate direttamente dai pazienti (Patient-Reported Outcome Measures, PROM), consentendo analisi approfondite sulla storia naturale e sugli esiti delle patologie. Alla fine del 2025 comprendeva 5.225 pazienti.

2. Consulenze virtuali

Attraverso il Clinical Patient Management System (CPMS), il medico curante può richiedere, tramite un centro ENDO-ERN, la valutazione multidisciplinare di casi complessi. Gli esperti condividono in totale sicurezza informazioni cliniche e immagini per formulare raccomandazioni diagnostiche e terapeutiche. Il CPMS permette così ai pazienti di beneficiare delle competenze della rete senza dover necessariamente viaggiare all'estero (https://endo-ern.eu/faq/).

3. Ricerca e innovazione

La collaborazione tra i centri ha prodotto 1.008 pubblicazioni scientifiche consultabili nel database ENDO-ERN (https://endo-ern.eu/all-publications/publications/), incluse nove linee guida dedicate a diverse malattie endocrine rare (https://endo-ern.eu/guidelines/). Complessivamente, i centri della rete hanno inoltre partecipato a 196 studi clinici finalizzati allo sviluppo di nuove strategie terapeutiche.

Il programma di segnalazione elettronica e-REC registra il numero di nuovi casi, sospetti o confermati, osservati mensilmente presso i centri specialistici partecipanti

4. Formazione e partecipazione

Gli MTG hanno organizzato 128 webinar sulle malattie endocrine rare (https://endo-ern.eu/webinars/). Dal 2025, i coordinatori italiani hanno avviato, in collaborazione con la Società Italiana di Endocrinologia (SIE) e la Società Italiana di Endocrinologia e Diabetologia Pediatrica (SIEDP), un ciclo di webinar in lingua italiana dedicati agli specialisti del nostro Paese. Gli ePAG hanno contribuito attivamente alla produzione e alla traduzione di materiali informativi destinati ai pazienti e alle famiglie. Infine, il Clinical Exchange Programme ha sostenuto 26 missioni brevi di scambio tra i professionisti dei diversi centri della rete, favorendo la condivisione delle competenze e il rafforzamento dei percorsi assistenziali.

Donne, Salute e Rarità: la medicina di genere entra nel mondo delle patologie rare per MR



Annalisa Scopinaro
Presidente UNIAMO - Federazione Italiana Malattie Rare, Roma

UNIAMO - Federazione Italiana Malattie Rare ha lanciato quasi tre anni fa il progetto "Donne, Salute e Rarità", con l'obiettivo di accendere i riflettori su un tema spesso trascurato: la salute delle donne che convivono con una malattia rara, ma anche di chi le assiste ogni giorno, dalle caregiver alle sorelle e madri coinvolte nel percorso di cura.

Focus sulle donne, in ottemperanza alla Risoluzione ONU

L'iniziativa prende le mosse da un documento internazionale fondamentale: la Risoluzione delle Nazioni Unite sui diritti delle persone con malattia rara, approvata nel dicembre 2021. Il testo, adottato per la prima volta dall'Assemblea Generale ONU su questo tema, riconosce come la pandemia da COVID-19 abbia amplificato disuguaglianze già esistenti, colpendo in modo particolare le persone in condizioni di vulnerabilità e ancor di più se esse sono donne e ragazze.
La Risoluzione, infatti, pone l'attenzione sulla necessità di rafforzare la parità di genere, denunciando come le donne e le ragazze con una malattia rara si trovino ad affrontare discriminazioni più marcate e maggiori ostacoli nell'accesso ai servizi sanitari — compresi quelli legati alla salute sessuale e riproduttiva — così come all'istruzione e a una partecipazione piena alla vita pubblica. Il documento sottolinea anche come, quando in famiglia c'è una persona con malattia rara, sia spesso la donna a farsi carico, in modo non retribuito, del lavoro di cura.
Partendo da questi principi, UNIAMO ha deciso di costruire un percorso di sensibilizzazione dedicato.

Gli obiettivi del progetto

"Donne, Salute e Rarità" punta i riflettori su un problema concreto: a fronte di una medicina sempre più orientata alla personalizzazione delle cure, esistono ancora fattori che penalizzano in modo specifico le donne. Tra questi, il fatto che le pazienti siano spesso le prime a sottovalutare i propri sintomi, non essendo culturalmente abituate a mettere al primo posto la cura di sé; il fatto che le donne caregiver, assorbite dall'assistenza a un familiare, non trovino il tempo per la propria prevenzione; una minore attenzione, in alcuni casi, riservata dai medici nell'ascolto dei sintomi riportati dalle pazienti; la mancanza, nelle sperimentazioni cliniche, di un'adeguata considerazione delle differenze tra uomini e donne; infine, farmaci le cui formulazioni raramente tengono conto delle specificità femminili.
L'obiettivo di UNIAMO è promuovere la medicina di genere e la medicina narrativa come strumenti per migliorare la qualità della diagnosi e della cura; ma anche accorciare i tempi del percorso diagnostico, aumentando la consapevolezza delle donne stesse sull'importanza della prevenzione e della diagnosi precoce, per fare emergere quella quota di malattie rare a prevalenza femminile che oggi resta sommersa a causa di sintomi sottovalutati o poco conosciuti.

A fronte di una medicina sempre più orientata alla personalizzazione delle cure, persistono fattori che penalizzano le donne

Il percorso e gli incontri

Il progetto ha visto la realizzazione di una serie di webinar tematici, disponibili sui canali social della Federazione. Gli incontri, condotti con il contributo di clinici, ricercatori ed esperti di medicina narrativa, hanno affrontato di volta in volta temi diversi: la postura narrativa nel percorso di diagnosi precoce, la cistite interstiziale e l'anemia, la gravidanza nelle malattie autoimmuni, le patologie X-linked (che, per la loro trasmissione genetica, colpiscono spesso in modo diverso uomini e donne), le malattie mitocondriali — che nella maggior parte dei casi si trasmettono ai figli solo per via materna — e gli aspetti legati alla salute mentale di pazienti, sorelle e madri caregiver.

I prossimi passi

Ogni appuntamento nasce con l'intento di raccogliere, dal confronto con gli esperti, indicazioni concrete da portare all'attenzione di tutti, per tradurre in azioni concrete quanto richiesto dalla Risoluzione ONU, aumentare e accelerare le diagnosi e chiarire aspetti spesso poco conosciuti. Il percorso di UNIAMO è pensato per proseguire con nuove tappe dedicate ad aree ancora da approfondire, come l'aderenza alla terapia e ulteriori sfide legate alla medicina di genere.

Attraverso webinar tematici condotti da esperti, il progetto affronta le sfide cliniche e sociali delle patologie rare al femminile

Ringraziamenti

Un ringraziamento particolare va al Comitato Scientifico del progetto "Donne, Salute e Rarità", composto da Simone Baldovino, Domenica Taruscio, Stefania Polvani e Sara Tallarico, per il contributo scientifico e il costante impegno nella realizzazione del percorso.

Nei prossimi numeri della rivista verranno approfonditi i temi legati agli incontri.

Beyond Height: la riabilitazione integrata del bambino con acondroplasia dalla nascita all'adolescenza



Marco Sessa[1], Massimo Cozzaglio[2]
[1]Presidente AISAC APS, Associazione per l'Informazione e lo Studio dell'Acondroplasia;
[2]Fondazione IRCCS Ca' Granda, Ospedale Maggiore Policlinico, Milano

Una delle attività che ci appassiona di più nel lavoro all'interno e al fianco di AISAC è la formazione. Siamo convinti che le associazioni siano le vere detentrici della conoscenza per le proprie condizioni di riferimento e abbiano tra i principali compiti quello di diffonderla ai vari soggetti interessati alla patologia. Da queste riflessioni nasce l'idea di organizzare "Beyond Height", una giornata di formazione dedicata al benessere psicofisico della persona con acondroplasia.

AISAC (Associazione per l'Informazione e lo Studio dell'Acondroplasia APS) dal 1987 si occupa di acondroplasia e più in generale delle displasie scheletriche accompagnando le persone e le loro famiglie attraverso servizi di supporto psicologico, legale ed informativo e promuovendo eventi di informazione e corsi di formazione per gli addetti ai lavori.

Ci troviamo in un momento storico di straordinaria importanza per la comunità delle persone con acondroplasia. La disponibilità di nuove terapie farmacologiche sta infatti aprendo scenari fino a pochi anni fa impensabili, determinando un profondo cambiamento nel modo di concepire e affrontare la condizione. Si tratta di una vera e propria rivoluzione culturale e clinica che, per portata e impatto, può essere paragonata a quella avviata negli anni Ottanta con l'introduzione degli interventi di allungamento degli arti, e che accompagnerà le future generazioni per molti anni. Queste nuove opportunità rappresentano un valore importante e devono essere accolte senza pregiudizi, ma anche con equilibrio, consapevolezza e senso critico. Le terapie farmacologiche, infatti, costituiscono uno strumento fondamentale ma non esauriscono il concetto di salute e di qualità della vita. Sappiamo bene che il benessere della persona passa anche attraverso la conoscenza del proprio corpo, l'attenzione alla salute fisica, la prevenzione, il movimento, il sostegno psicologico e la costruzione di un'immagine positiva di sé.

Per AISAC la cura richiede una presa in carico olistica, che integri aspetti clinici, riabilitativi, psicologici e sociali della persona

È necessario promuovere una visione che consideri la persona nella sua globalità, valorizzando la consapevolezza, il rispetto e la cura come elementi essenziali per il raggiungimento di una buona qualità di vita, indipendentemente dalle scelte terapeutiche intraprese. Con "Beyond Height", AISAC ha voluto sensibilizzare i professionisti sanitari sull'importanza della cura oltre alla dimensione medico-farmacologica: la promozione di una cultura che riconosca il valore dell'approccio olistico, la presa in carico di sé integrando aspetti clinici, riabilitativi, psicologici e sociali, mettendo al centro la persona e il suo progetto di vita. Perché il benessere non si misura soltanto in centimetri guadagnati, ma nella possibilità di vivere pienamente, con salute, autonomia, consapevolezza e partecipazione.

Una giornata di formazione per accompagnare la persona con acondroplasia lungo tutto l'arco della vita

Dalla nascita all'inizio dell'età adulta, le scelte terapeutiche ed i supporti ambientali per una piena

partecipazione alla vita sociale: è questo il filo conduttore della giornata di formazione dedicata alla **riabilitazione della persona con acondroplasia**, tenutasi l'aprile scorso a Milano; un momento di approfondimento e confronto per i differenti professionisti sanitari coinvolti nel percorso abilitativo/riabilitativo.

L'iniziativa è nata dalla convinzione condivisa che l'acondroplasia, la forma più comune di nanismo genetico, richieda una presa in carico multidisciplinare capace di rispondere ai bisogni emergenti nelle diverse fasi della vita. Il programma della giornata di formazione proponeva un percorso idealmente aderente alle tappe di crescita della persona, mettendo in dialogo competenze fisioterapiche, mediche, neuropsicomotorie, psicologiche.

L'intervento multidisciplinare viene avviato alla nascita, nei primi mesi di vita - periodo cruciale per lo sviluppo motorio e relazionale del bambino -, approfondendo gli interventi abilitativi e riabilitativi più appropriati e l'opportuno counseling di supporto alle famiglie, considerando l'impatto delle nuove terapie farmacologiche sulle aspettative e sulla percezione dell'acondroplasia all'interno del nucleo familiare. Il percorso formativo è proseguito affrontando le tappe fondamentali della crescita, come l'acquisizione del cammino e l'ingresso a scuola, momenti nei quali il sostegno dei professionisti, oltre che alla prevenzione delle comorbidità associate alla condizione, è finalizzato all'incremento di autonomia, inclusione e partecipazione: il succedersi delle relazioni ha sottolineato lo stretto vincolo tra autonomia motoria e autonomia psicoemotiva del bambino in rapporto al proprio ambiente sociale. Successivamente sono stati illustrati i percorsi di allungamento degli arti inferiori e superiori e il ruolo del fisioterapista nelle fasi preoperatorie, postoperatorie e di recupero funzionale, trattando con attenzione le implicazioni psicologiche che accompagnano queste scelte. Accanto agli aspetti clinici, infatti, ampio spazio è stato riservato al supporto psicologico, strumento necessario nell'accompagnare bambini, ragazzi e famiglie ad affrontare i cambiamenti e le decisioni caratterizzanti alcune tappe del percorso di vita della persona con acondroplasia.

Il programma ha proposto un percorso aderente alle tappe di crescita della persona, mettendo in dialogo competenze fisioterapiche, mediche, neuropsicomotorie, psicologiche

L'inizio dell'età adulta, ultima tappa di crescita affrontata nella giornata, con focus sulla prevenzione delle patologie del rachide e sul mantenimento della salute muscolo-scheletrica, ha avviato la conclusione dei lavori con una importante testimonianza diretta per condividere, nella lettura dei bisogni della vita adulta, la centralità della partecipazione sociale per una più alta qualità della vita.

La conclusione dell'incontro ha visto illustrare proposte di attività ludico-motorie da promuovere in età scolare con i coetanei, coerenti con una visione del percorso di cura della persona con acondroplasia che valorizza la persona nella sua interezza, superando gli aspetti strettamente clinici.



La Rivista Italiana delle Malattie Rare

ANNO X - N. 3 OTTOBRE 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.

Alcune immagini o grafiche presenti in questa pubblicazione possono essere realizzate anche con il supporto di modelli di Intelligenza Artificiale validati secondo le nostre policy interne. L'utilizzo di tali strumenti non sostituisce il controllo umano: tutti i contenuti editoriali e grafici sono verificati e approvati dalla Redazione, dal team grafico e, ove previsto, dal Comitato Scientifico della Rivista.

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



L’acondroplasia non è solo una questione di altezza

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

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

BIOMARIN®

www.malattierare.eu

Questo numero è stato realizzato con il contributo non condizionato di



